

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Hipersensibilidad a los medicamentos

Comité de Alergia a Medicamentos

Coordinador: Teófilo Lobera Labairu

Secretaria: M.^a Teresa Audicana Berasategui

Miembros: M.^a José Barasona Villarejo
Mercè Corominas Sánchez
Manuel de Barrio Fernández
M.^a Carmen García Avilés
José Carlos García Robaina
Gabriel Gastaminza Lasarte
José Julio Laguna Martínez
Marta López San Martín
Joaquín Martín Lázaro
Esther Moreno Rodilla
Nancy Ortega Rodríguez
M.^a José Torres Jaén



seaic

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Hipersensibilidad a los medicamentos

Editores

Tomás Chivato Pérez

Presidente de la Sociedad Española
de Alergología e Inmunología Clínica

Ignacio Antepará Ercoreca

Vicepresidente de la Sociedad Española
de Alergología e Inmunología Clínica

Título original: Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Hipersensibilidad a los medicamentos

© 2010, SEAC

© 2010, Equalmás 5, S. L.

ISBN Guía Hipersensibilidad a los medicamentos: 978-84-96989-46-7

ISBN obra completa: 978-84-96989-28-3

Depósito legal:

Realizado por:

Luzán 5, S. A. de Ediciones
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
<http://www.luzan5.es>



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

Índice

Alergia a antibióticos betalactámicos	7
Ester Moreno Rodilla, M. ^a José Torres Jaén, J. Julio Laguna Martínez	
Reacciones adversas medicamentosas con antiinflamatorios no esteroideos	15
Nancy Ortega Rodríguez, M. ^a José Barasona Villarejo, Joaquín Martín Lázaro	
Reacciones adversas a contrastes iodados	23
Marta López San Martín, Manuel de Barrio Fernández, Mercè Corominas Sánchez, M. ^a Carmen García-Avilés	
Reacciones adversas sugestivas de alergia en el contexto de una anestesia general	31
Teófilo Lobera Labairu, M. ^a Teresa Audícana Berasategui, Gabriel Gastaminza Lasarte, José Carlos García-Robaina	

Prólogo

Las reacciones de alergia a medicamentos constituyen el tercer motivo de primera consulta en los servicios y consultas de Alergología. La importancia de este tipo de patología radica no sólo en su frecuencia de presentación, sino también en las repercusiones clínicas, médicas y económicas que entrañan un correcto diagnóstico y manejo.

El diagnóstico se basa prácticamente en una detallada historia clínica. Las dificultades que entraña el enfoque diagnóstico abarcan factores de índole clínica, como son la frecuente asociación de varios fármacos en la reacción, la escasa frecuencia de presentación de cada reacción o de cada fármaco implicado, y la variedad de formas de presentación. Son dificultades que podrían aparecer en otros campos de la Alergología.

Pero en este tipo de procesos se unen dificultades relacionadas con las técnicas diagnósticas. A día de hoy todavía no se dispone de alérgenos adecuados para la realización de un estudio eficiente, y las técnicas de laboratorio están poco desarrolladas para la mayoría de fármacos que puedan estar implicados en una reacción. Las técnicas diagnósticas para realizar *in vivo* son las más desarrolladas. Los estudios hacen cuidadas referencias a las concentraciones y tipos de reacción en que se puedan plantear, junto con la posibilidad de realizar pruebas de exposición controlada para delimitar el grupo farmacológico implicado en la reacción.

De nuevo otra dificultad se añade a la tarea del desarrollo diagnóstico: la posibilidad de una reacción inesperada en cualquiera de los pasos. Son reacciones que pueden poner en peligro la vida del paciente y que obligan al experto a sopesar y medir con cautela las indicaciones y contraindicaciones del estudio, y prefijar los límites del mismo.

La alternativa más segura puede ser la tentación de indicar evitar el fármaco sospechosamente implicado así como la familia de fármacos, sin realizar un estudio alergológico. Dicha actitud puede conllevar que dicha alternativa ofrecida al paciente resulte menos eficaz y asocie más efectos secundarios, así como utilizar fármacos con mayor coste económico.

El Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC ha elaborado una serie de algoritmos sobre reacciones alérgicas a medicamentos que deseamos puedan ser de utilidad y faciliten el manejo de este tipo de pacientes. Para comenzar con estas guías de recomendaciones prácticas se han elegido los antibióticos betalactámicos

y los antiinflamatorios no esteroideos, debido a su frecuencia de presentación; seguidamente se abordan los contrastes yodados y las reacciones perianestésicas, precisamente por las dificultades que entraña la escasa frecuencia de presentación.

Dr. Teófilo Lobera Labairu

Coordinador del Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC

Alergia a antibióticos betalactámicos

Ester Moreno Rodilla

Hospital Universitario de Salamanca

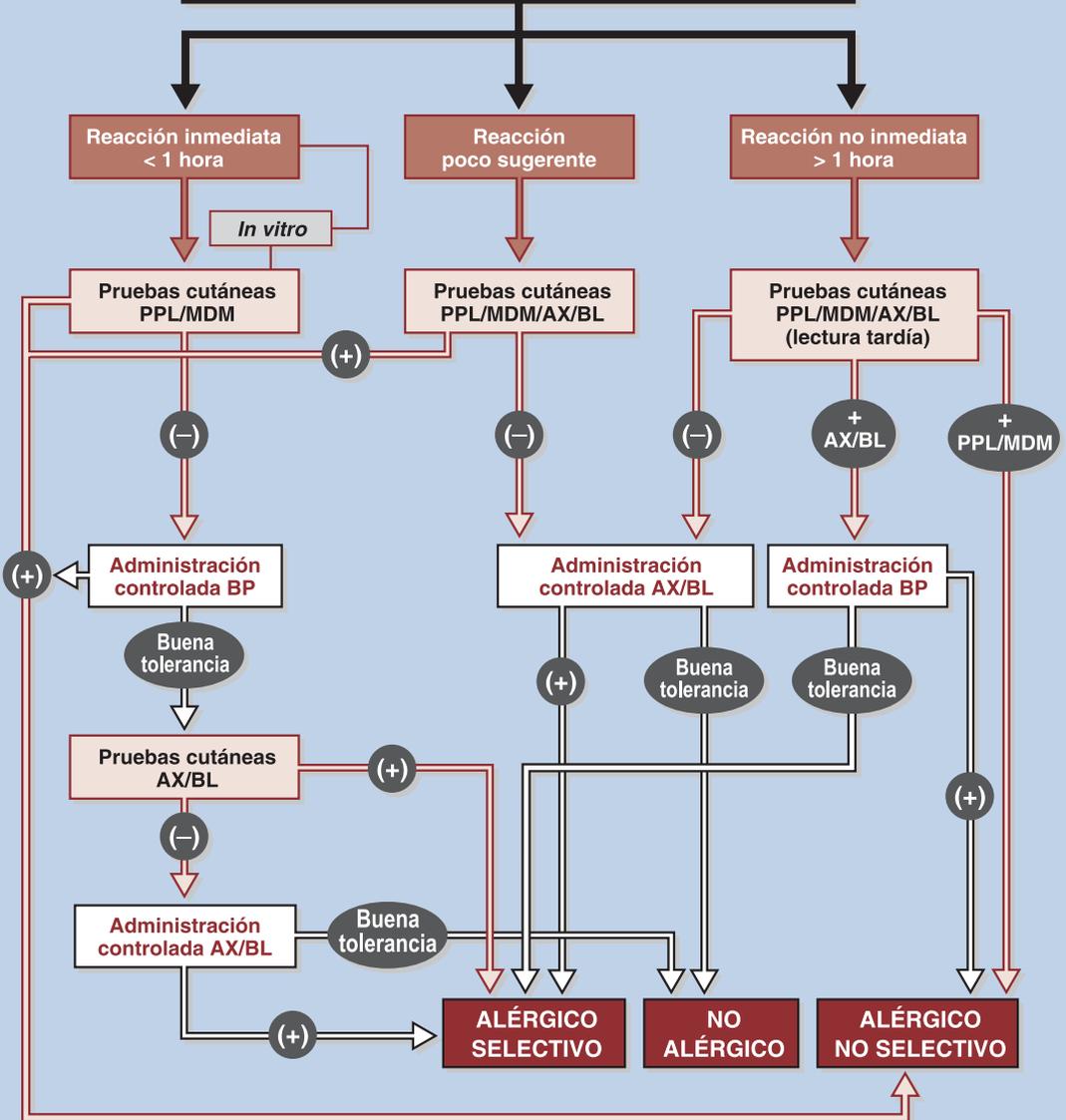
M^a José Torres Jaén

Hospital Civil de Málaga

J. Julio Laguna Martínez

Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid

Anamnesis reacción alérgica a antibióticos betalactámicos (BL)



Los antibióticos betalactámicos (BL) son los fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones adversas mediadas por un mecanismo inmunológico específico¹. Dentro de éstos, las penicilinas son el grupo más involucrado y mejor estudiado. Actualmente, la amoxicilina (AX), debido probablemente a su elevado consumo, ha desplazado a la bencilpenicilina (BP) en cuanto al número de reacciones².

Formación de los determinantes antigénicos

Las penicilinas, y los antibióticos BL en general, se consideran inmunológicamente haptenos y necesitan unirse a moléculas transportadoras para adquirir un complejo poder inmunógeno.

La inestabilidad del anillo BL de la BP hace que rápidamente se abra permitiendo al grupo carbonilo formar uniones de tipo amida con los grupos amino de los residuos de lisina de las proteínas cercanas. Como aproximadamente el 95% de las moléculas de penicilina se unen a proteínas de esta manera, el determinante formado, el bencilpeniciloilo (BPO), se ha denominado "determinante antigénico mayoritario" de las penicilinas. La unión del BPO con la polilisina da lugar al conjugado bencilpeniciloil-polilisina (PPL), disponible comercialmente para la realización de pruebas cutáneas. El metabolismo de la BP da lugar a otras múltiples estructuras que se han considerado como determinantes minoritarios (MDM).

Además, actualmente está universalmente aceptado que estructuras de la cadena lateral tienen una importancia fundamental en la formación de determinantes antigénicos, sobre todo en el caso de las aminopenicilinas y cefalosporinas^{1,2}. Es tal la importancia, que hoy en día probablemente el BPO no pueda seguir considerándose determinante antigénico mayoritario y haya sido sustituido por la AX.

Reacciones selectivas y reactividad cruzada

La respuesta frente a determinantes dependientes de la estructura de la cadena lateral tiene gran importancia ya que habitualmente va asociada a respuestas selectivas frente al antibiótico causante de la reacción y en ocasiones frente a aquéllos que comparten la misma cadena lateral^{1,2}. Esto tiene especial relevancia cuando valoramos la reactividad cruzada entre BL.

La mayoría de los estudios de reactividad cruzada se han llevado a cabo en sujetos alérgicos a penicilinas. En éstos, la reactividad cruzada con cefalosporinas se ha estimado en aproximadamente un 10%, con cifras que pueden superar el 30% cuando comparten la misma cadena lateral (amoxicilina y cefadroxilo), y es prácticamente inexistente con cefalosporinas de segunda o tercera generación (grado

de recomendación B, nivel de evidencia 3a)^{1,2}. La reactividad cruzada entre penicilinas y carbapenémicos, considerada inicialmente elevada, parece según trabajos más recientes muy baja (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)².

La reactividad cruzada entre las cefalosporinas parece depender fundamentalmente de la similitud de la cadena lateral R1 (por ejemplo, cefaclor y cefalexina o cefotaxima y ceftriaxona)^{1,2}.

La administración de aztreonam en sujetos alérgicos a penicilinas se considera segura aunque se han descrito reacciones cruzadas con la ceftazidima con la que comparte la misma cadena lateral^{1,2}.

Clasificación y manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos

La clasificación más útil tanto desde el punto de vista clínico como del diagnóstico es aquella que divide las reacciones en función del momento de aparición de los síntomas:

- > **Reacciones inmediatas:** las manifestaciones clínicas aparecen a los pocos minutos de la administración del medicamento (como máximo 1 hora), variando los síntomas clínicos desde la urticaria a casos más graves como la anafilaxia. Son reacciones mediadas por IgE.
- > **Reacciones no inmediatas:** son reacciones que ocurren después de la hora de la administración del antibiótico y están mediadas por linfocitos T. En este grupo se incluyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas como los exantemas maculopapulares o urticariales (los más frecuentes), dermatitis alérgicas de contacto, exantemas descamativos, síndrome de hipersensibilidad (DRESS/DHIS) o reacciones ampollasas como el síndrome de Steven-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

Evaluación diagnóstica

Anamnesis

El primer paso en la evaluación diagnóstica es la realización de una anamnesis detallada, encuadrando la reacción de acuerdo con la clasificación anterior, lo que nos permitirá elegir las pruebas necesarias para llegar al diagnóstico. Los dos datos

fundamentales que nos van a permitir clasificar la reacción como inmediata o no inmediata son el periodo de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas y el tipo de reacción presentada³.

Otros datos importantes a incluir en la anamnesis serían: el antibiótico implicado, la vía de administración, el número de dosis administradas hasta la reacción, la medicación concomitante, la tolerancia previa de BL, la existencia de episodios previos similares, además de los antecedentes personales y familiares de atopia o de alergia a otros fármacos⁴.

Otra información esencial, sobre todo en las reacciones inmediatas, es el tiempo transcurrido entre la aparición de la reacción y el estudio, ya que la sensibilidad de los métodos diagnósticos disminuye con el tiempo.

Pruebas diagnósticas

Dependerán del tipo de reacción presentada.

Reacciones inmediatas

- > **Pruebas cutáneas:** inicialmente se practicarán pruebas intraepidérmicas (prick) y, si la respuesta es negativa, se realizará una prueba intradérmica. La prueba intradérmica se realiza inyectando de 0,02 a 0,05 ml de la solución del hapteno. Los reactivos disponibles comercialmente en la actualidad son el PPL y el MDM (ambos de Diater, España). Aunque el número de determinantes minoritarios de penicilina era inicialmente mayor, la inestabilidad de alguno de ellos ha restringido la composición del MDM comercial a una mezcla de BP y bencilpeniciloico. Se recomienda añadir también BP². La importancia de la cadena lateral en la formación de determinantes antigénicos y en la aparición de reacciones selectivas hace que otros determinantes como la AX, AX-clavulánico o las cefalosporinas, sean también necesarios (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)^{1,2}. Las concentraciones recomendadas con los diferentes determinantes se muestran en la tabla I¹. En pacientes con reacciones graves las pruebas intradérmicas se deben comenzar a diluciones seriadas de incluso 1.000 veces para evitar riesgos. Las lecturas se realizarán a los 15-20 minutos. Se considera positivo un prick con una pápula mayor de 3 mm acompañada de eritema³. En la prueba intradérmica la pápula se marca al inicio y 20 minutos después, considerándose positivo un aumento de 3 mm en el diámetro inicial³.
- > **Sensibilidad y especificidad:** la sensibilidad y la especificidad de las pruebas cutáneas con BL han ido cambiando con el tiempo. En estudios realizados en una misma población el porcentaje de pruebas positivas con PPL y MDM ha pasado de un porcentaje superior al 70% a cifras del 22% (grado de recomendación B, nivel

Tabla I. Concentraciones recomendadas para las pruebas cutáneas

HAPTENOS	CONCENTRACIÓN	HAPTENOS	CONCENTRACIÓN
PPL	10-5 M	AX	20 mg/ml
MDM	10-2 M	Cefalosporinas	2 mg/ml
BP	10.000 UI/ml		

PPL: peniciloil-polilisina; MDM: mezcla de determinantes minoritarios; BP: bencilpenicilina; AX: amoxicilina

de evidencia 3b)². La pérdida de sensibilidad de las pruebas con PPL y MDM se encuentra en parte compensada con un aumento de la sensibilidad de las pruebas cutáneas con AX. Sin embargo, a pesar de utilizar todos los haptenos, hasta un 30% de los pacientes realmente alérgicos presentan pruebas cutáneas negativas y precisan de las pruebas de exposición controlada para llegar al diagnóstico definitivo⁵. La sensibilidad de las pruebas cutáneas con cefalosporinas es variable, dependiendo de los estudios, desde un 30,7% a aproximadamente un 70%².

- > **Determinación de anticuerpos IgE específicos *in vitro*:** existen múltiples métodos para la cuantificación de anticuerpos IgE específicos frente a BL pero los más usados y validados son los inmunoensayos como el RAST, o el comercializado CAP-FEIA (Phadia, Uppsala, Suecia). La sensibilidad de esta última técnica varía en los diferentes estudios, aunque parece que en los últimos años ha ido disminuyendo con cifras que en general no alcanzan el 50% (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)^{1,2}. Otros nuevos métodos diagnósticos, como el test de activación de basófilos por citometría de flujo, están siendo utilizados con una frecuencia creciente (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)².
- > **Pruebas de exposición a simple ciego controladas con placebo:** dado que la sensibilidad de las pruebas cutáneas y los métodos *in vitro* disponibles en la actualidad no es óptima, el único método que permite confirmar la hipersensibilidad o la tolerancia es la prueba de administración a simple ciego controlada con placebo bajo un estricto control hospitalario (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)^{1,2}. El fármaco se administra a dosis crecientes hasta alcanzar la dosis habitual, con un intervalo de unos 30 minutos entre dosis si la tolerancia es buena. Un protocolo aconsejado podría ser la administración intramuscular de BP comenzando con 10³ UI hasta alcanzar 10⁶ UI (como alternativa se puede administrar penicilina V por vía oral) o la administración de AX por vía oral comenzando con 5 o 50 mg hasta alcanzar una dosis de 500 o 1.000 mg acumulada¹. Mediante las pruebas de administración controlada podemos confirmar la alergia selectiva y, lo que es más importante, la tolerancia a otros BL².
- > **Algoritmo diagnóstico:** el primer paso es la realización de una historia clínica detallada. En las reacciones inmediatas muy sugestivas, ocurridas en los dos años previos, se puede realizar una extracción de sangre para la determinación de IgE específica. En caso de reacciones muy graves o pacientes de alto riesgo los métodos *in vitro* pueden ser, además, la única opción diagnóstica.

El paso siguiente sería la realización de pruebas cutáneas con PPL, MDM y BP. Si éstas son positivas se considerará al paciente alérgico a todo el grupo de las penicilinas. En los pacientes con pruebas cutáneas negativas con PPL y MDM sería recomendable realizar una administración controlada con BP. Si ésta es negativa, se realizarán pruebas con el fármaco implicado, que habitualmente es una aminopenicilina. Si esta segunda evaluación es positiva el paciente se clasifica como selectivo y si es negativa como no alérgico. En los pacientes selectivos a aminopenicilinas también se podrá valorar la posibilidad de administrar de forma controlada otros BL como cefalosporinas de segunda o tercera generación o carbapenémicos. En cualquier caso, a la hora de emitir el informe clínico deberemos ser rigurosos y recomendar únicamente los antibióticos cuya tolerancia haya sido probada mediante la administración controlada, ya que la tolerancia de BP o de una determinada cefalosporina no implica la tolerancia a todos los BL, sobre todo de aquéllos con una cadena lateral idéntica o similar.

En reacciones poco sugerentes los pasos diagnósticos se podrían simplificar mediante la realización conjunta de las pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina y el antibiótico sospechoso. Si las pruebas cutáneas son negativas se podría realizar, en el mismo día, la administración controlada del antibiótico sospechoso para descartar la hipersensibilidad. Si el resultado es positivo con alguno de los determinantes se procedería de la misma forma que en el caso de las reacciones sugestivas (ver algoritmo).

En las reacciones muy sugestivas, con un intervalo entre la reacción y la evaluación alergológica superior a los 2 años, y con un resultado negativo, se repetirá el estudio completo al mes para valorar la posibilidad de una resensibilización^{1,2}.

Reacciones no inmediatas

Las reacciones más comunes son los exantemas maculopapulosos seguidos de las urticarias^{1,2}. En ambos tipos de reacciones las aminopenicilinas son los fármacos más frecuentemente implicados, induciendo fundamentalmente reacciones específicas de cadena lateral¹.

- > **Pruebas cutáneas:** numerosos estudios han descrito la utilidad como método diagnóstico de las pruebas epicutáneas e intradérmicas en las reacciones no inmediatas a fármacos. Las pruebas cutáneas intradérmicas tienen mayor sensibilidad que las epicutáneas, pero estas últimas tienen la ventaja de que pueden realizarse con fármacos no solubles (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)^{1,6}. Las pruebas intradérmicas se practican exactamente igual que en las reacciones inmediatas y a las mismas concentraciones, con la única salvedad de que además de la lectura a los 20 minutos se realizarán otras a las 48 y a las 72 horas^{1,6}. En este caso se mide el grado de eritema e induración. Las pruebas epicutáneas o del parche se realizan mezclando el fármaco en

polvo con vaselina a la concentración del 5% p/v, el tiempo de oclusión es de 48 horas y se realizan lecturas a las 48 y 96 horas¹.

Se ha descrito que los pacientes con reacciones no inmediatas tienen pruebas cutáneas positivas tardías con AX o AMP y negativas a PPL y MDM^{1,2}. Además, muchos de estos pacientes toleran la administración de BP. Sin embargo, en la actualidad la sensibilidad de las pruebas cutáneas en las reacciones no inmediatas ha disminuido, no siendo mayor de un 20%². La especificidad de las pruebas cutáneas tanto intradérmicas como epicutáneas en pacientes con reacciones no inmediatas es muy buena^{1,6}. Además, se acepta que la sensibilización permanece muchos años con un porcentaje mínimo de negativización de las pruebas cutáneas^{1,6}.

- > **Pruebas de administración a simple ciego controlada con placebo:** estas pruebas sólo se realizarán en el caso de exantemas maculopapulosis y urticarias y están totalmente contraindicadas en reacciones como el DRESS, o en las reacciones ampollas como el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica⁶. Se realizarán siguiendo el mismo protocolo pero teniendo en cuenta que, dado que las reacciones no inmediatas son generalmente dosis-dependientes, es preferible realizar los incrementos de dosis a lo largo de varios días (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)⁶.
- > **Algoritmo diagnóstico:** los pasos diagnósticos en las reacciones no inmediatas podrían resumirse de la siguiente forma: tras la historia clínica detallada se realizarían las pruebas cutáneas intradérmicas y/o epicutáneas del parche con lectura tardía. Si el resultado es positivo con los determinantes de la BP, el estudio finalizaría en este punto considerando al paciente alérgico a los BL. En los pacientes con pruebas cutáneas positivas selectivas a un BL determinado (sobre todo AX) podría realizarse una prueba de administración controlada con BP para confirmar la selectividad de la reacción. En los pacientes con pruebas cutáneas negativas, y si no existe contraindicación para ello, se realizaría una prueba de exposición controlada con el antibiótico sospechoso.

Bibliografía

1. Torres MJ, Blanca M, Moreno E, Fernández J. Alergia a los antibióticos betalactámicos. En: Ed. Peláez A, Dávila IJ. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1395-414.
2. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez CJ, et al. Atanaskovic-Markovic. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to Betalactams. *Allergy*. 2009; 64: 183-93.
3. Torres MJ, Blanca M, De Weck A, Fernández J, Demoly P, Romano A, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy*. 2003; 58: 854-63.
4. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire *Allergy*. 1999; 54: 999-1003.
5. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 185-90.
6. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of non immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004; 59: 1153-60.

Reacciones adversas medicamentosas con antiinflamatorios no esteroides

Nancy Ortega Rodríguez

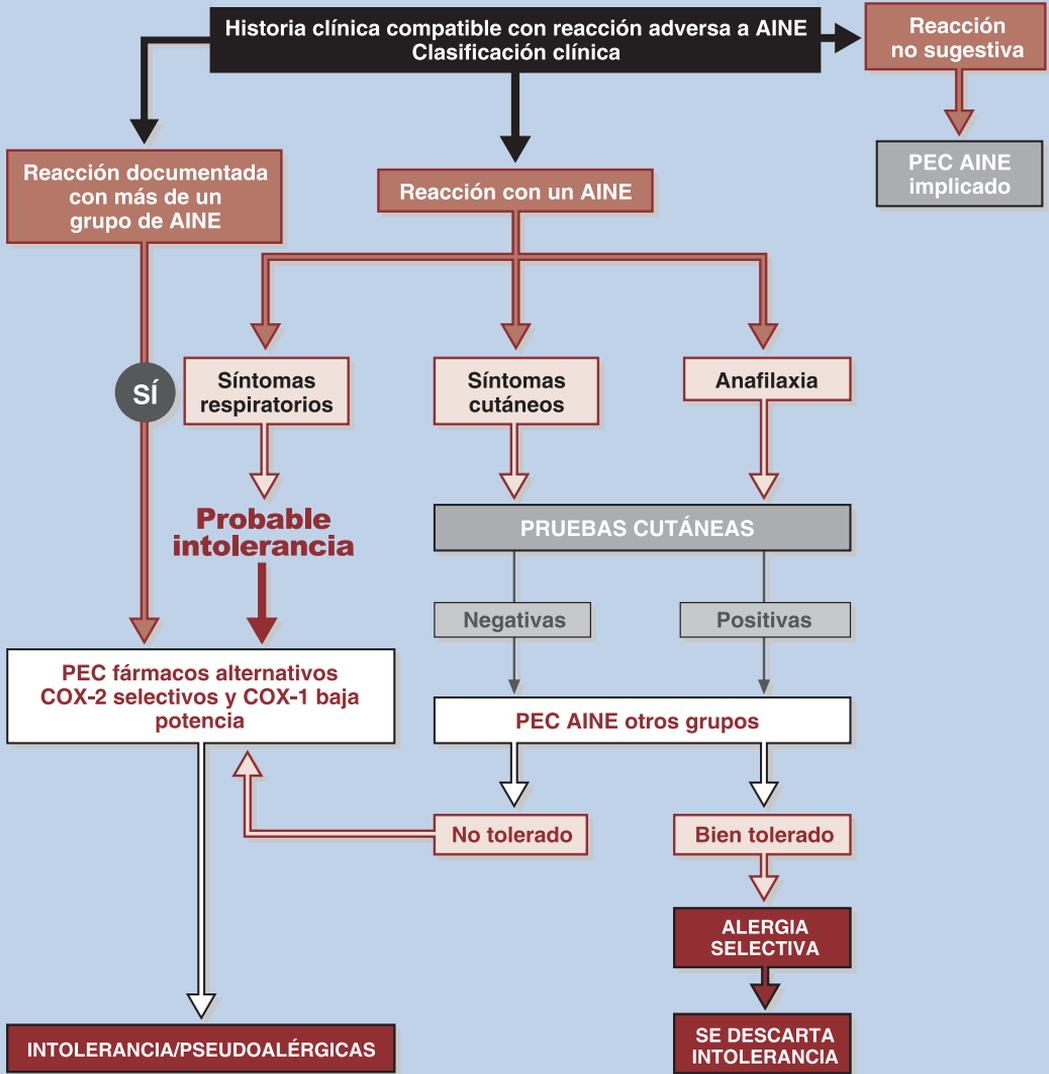
Hospital General de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

M^a José Barasona Villarejo

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Joaquín Martín Lázaro

Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol



PEC: prueba de exposición controlada

Introducción

Según los datos publicados en *Alergológica 2005*, las reacciones adversas a medicamentos constituyen el tercer motivo de consulta en un servicio de Alergia tras la rinoconjuntivitis y el asma bronquial. Si nos centramos en las reacciones a fármacos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la segunda y en algunos lugares la primera causa de consulta tras las reacciones con penicilinas¹.

Tipos de reacciones

Los síntomas tras la toma de AINE se engloban su mayoría en tres tipos según los órganos afectados: síntomas respiratorios, cutáneos y reacciones sistémicas (anafilácticas/anafilactoides)².

En algunas ocasiones estos cuadros pueden manifestarse en pacientes con una enfermedad de base como pudiera ser la EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico) o la urticaria crónica. Quiralte et al. clasificaron las reacciones tras la toma de AINE, añadiendo subclasificaciones, hasta completar diez formas clínicas diferenciadas (tabla I)³.

Los síntomas pueden aparecer exclusivamente tras la administración de un fármaco u otros del mismo grupo, presentando un *patrón de reactividad selectiva*, generalmente mediada por mecanismos inmunológicos, denominándose *reacciones alérgicas a AINE*. Los síntomas también pueden aparecer con AINE de diferente

Tabla I. Clasificación clínica

TIPO DE REACCIÓN	FORMA CLÍNICA	DENOMINACIÓN	ENFERMEDAD DE BASE	REACTIVIDAD
1. Asma con/sin reacción naso-ocular			Rinitis, asma ± poliposis nasal	Múltiple
2. Naso-ocular			Rinitis	Múltiple
3. Urticaria/angioedema	3 a 3 b 3 c 3 d	Selectiva Múltiple Infantojuvenil Crónica	Atopia Urticaria crónica	Selectiva Múltiple Múltiple Múltiple
4. Exantema no urticarial				Múltiple
5. Cutaneorrespiratoria			Atopia	Múltiple
6. Anafilactoide/anafiláctica	6 a 6 b	Selectiva Múltiple		Selectiva Múltiple

estructura química, presentando un *patrón de reactividad múltiple*, o reacciones pseudoalérgicas, que recibe la denominación de *intolerancia a AINE*.

La intolerancia a AINE en personas susceptibles se produce básicamente por una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico debido a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas de la COX: la COX-1 (la constitutiva) y la COX-2 (la inducible). Los AINE inhiben ambas isoformas en mayor o menor grado. Existen AINE inhibidores selectivos de COX-2 que suelen ser bien tolerados en este tipo de pacientes, ya que la inhibición de la COX-1 y el aumento de la producción de metabolitos de la vía de la lipooxigenasa son los responsables de la mayoría de los síntomas. Este fenómeno es lo que se denomina *reactividad cruzada* entre AINE, es decir, una persona intolerante a un AINE puede presentar una reacción tras la primera toma de otro AINE, que también inhibe la COX, aunque tenga diferente estructura química al que produjo la primera reacción.

Diagnóstico

La prueba de exposición controlada (PEC) es la que proporciona el diagnóstico definitivo⁴. Actualmente el *gold-standard* diagnóstico es la prueba de exposición oral controlada (PEC) con AINE. En las reacciones con sospecha de mecanismo inmediato, los test cutáneos pueden ser positivos y confirmar el diagnóstico. Son útiles en las pruebas con pirazonas, aunque no se dispone de experiencia suficiente con otros AINE. Si las pruebas cutáneas son negativas, se pasará a la PEC. En los casos de reacciones retardadas se pueden realizar pruebas del parche o fotoparche. Los test de exposición bronquial (TEB) y nasal (TEN) con la inhalación de acetilsalicilato de lisina presentan una serie de limitaciones como son una sensibilidad reducida y que en el caso del TEB sólo se puede aplicar a pacientes con reacciones de tipo asmático y con un FEV₁ previo superior al 70%⁵.

La exposición controlada se efectúa en:

- > Pacientes con historia previa de reacciones con ácido acetilsalicílico (AAS) y en aquellas que presentan un tipo de enfermedad de base como la EREA que confiera un elevado riesgo de desarrollar este tipo de reacciones y precisen la toma de algún AINE.
- > La necesidad de realizar una desensibilización a AAS.
- > Caracterización clínica de determinadas reacciones, tales como el angioedema periorbitario aislado.
- > Confirmar la tolerancia a grupos farmacológicos no relacionados, en pacientes con reacción adversa demostrada a un AINE.

En relación con la desensibilización con AINE (tabla II), las principales indicaciones son⁶:

- > Pacientes con EREA (definida por rinosinusitis eosinofílica + poliposis nasal + asma bronquial + sensibilización al AAS) que necesitan corticoides sistémicos de forma continuada o intermitente a altas dosis para controlar su enfermedad.
- > Pacientes con EREA que requieran cirugía nasosinusal o polipeptomías repetidas, necesitando o no corticoides sistémicos.
- > El estudio de los mecanismos patogénicos que favorecen este tipo de reacciones.
- > El tratamiento de determinadas patologías en las que es preciso utilizar AINE y no existe otra medicación alternativa (por ejemplo, antiagregantes en la patología cardiovascular, enfermedades reumáticas).

Tabla II. Pauta de desensibilización con AAS en 3 días

	BASAL	A LAS 3 HORAS
Día 1	Placebo	Placebo
Día 2	AAS 30 mg	AAS 60 mg
Día 3	AAS 150 mg	AAS 325 mg

Algoritmo diagnóstico

La exposición controlada se efectúa generalmente en pacientes con historia previa de reacciones con AINE o en aquellos que presentan un tipo de enfermedad de base. En ocasiones, es posible que no se precise el uso de AINE durante largos periodos de tiempo, por lo que la actitud más conservadora es evitar su exposición y sustituir estos fármacos por otros que no reaccionen de forma cruzada con el AAS.

Cuando un paciente acude por una reacción adversa por AINE se intenta clasificar, según la historia clínica, en reacción con síntomas fundamentalmente respiratorios, cutáneos o anafilactoides/anafilácticos. La existencia de una reacción sistémica contraindica una nueva exposición a ese AINE o a otro estructuralmente relacionado, por lo que la actitud que se debe tomar es la selección y posterior PEC con un AINE no estructuralmente relacionado con el que desencadenó la reacción.

Una vez dados estos pasos se comprueba que el paciente cumple las indicaciones y ninguna contraindicación (embarazo, tratamiento con betabloqueantes, etc.) para

la realización de una PEC. También se considera la medicación que habitualmente utiliza el paciente, ya que en ocasiones, como sucede en las reacciones respiratorias, al suprimir el tratamiento podemos favorecer un aumento de la inestabilidad del árbol bronquial, sobre todo en los pacientes con EREA, o facilitar la aparición de habones en el caso de la urticaria crónica. Esto nos impediría realizar de una forma segura la PEC y puede motivar una respuesta falsamente positiva.

Antes de la PEC hay que estabilizar clínicamente al paciente y continuar su tratamiento habitual; por ejemplo, en la EREA, mantener los corticosteroides, beta₂-adrenérgicos y antileucotrienos. Si el paciente presentara alguna otra enfermedad de base, ésta debería encontrarse en situación estable.

La intensidad de los síntomas que refiere el paciente modifica la actitud para la realización del estudio, disminuyendo la dosis inicial de la exposición o fraccionando aún más las dosis que se le administran hasta llegar a la dosis total.

La PEC debe ser realizada por médicos con una elevada experiencia en este tipo de técnicas.

Los intervalos de administración entre las diferentes dosis del AINE van aumentando en relación directa con la potencia teórica de inhibición de la COX (tabla III).

Como norma general, se debería administrar como mínimo una dosis inicial utilizando un placebo. En las reacciones de tipo respiratorio nos sería de gran utilidad para obtener los valores basales de VEMS y, además, poder excluir la existencia de una variabilidad en la respuesta bronquial, en cuyo caso no se podría realizar el estudio.

Tabla III. Algunos de los fármacos empleados en las exposiciones orales

I. Placebo	Lactosa	VII. Nabumetona	500, 1.000 mg ²
II. Celecoxib	100, 200 mg ¹	VIII. Diclofenaco	25, 50 mg ²
III. Etoricoxib	60, 90 mg ¹	IX. Dipirona	1 ^{er} día: 50, 100, 250 mg ² 2 ^º día: 575 mg ³
IV. Paracetamol	100, 250, 500, 1.000 mg ¹	X. Ibuprofeno	1 ^{er} día: 50, 100, 200, 400 mg ² 2 ^º día: 600 mg ³
V. Isonixina	200, 400 mg ¹	XI. AAS	1 ^{er} día: 50, 100 mg ³ 2 ^º día: 250, 500 mg ³
VI. Meloxicam	7,5, 15 mg ²		

Intervalo de administración entre dosis: ¹60 minutos, ²120 minutos, ³180 minutos.

Las mediciones del VEMS se realizan de forma horaria y no deben presentar una variabilidad superior al 10%. Si se llega a la dosis total del AINE y el paciente no presenta síntomas, la PEC se considera negativa.

El comienzo de la reacción asmática suele producirse entre los 30 y los 180 minutos después de la administración oral de AAS. En ocasiones se ha objetivado la aparición de una respuesta asmática tardía. Por ello se recomienda adiestrar al paciente en el manejo del medidor de pico flujo, para poder realizar controles horarios durante las 24 horas siguientes al estudio, respetando las horas de sueño.

Una gran parte de los pacientes con urticaria crónica presentan una susceptibilidad especial frente al AAS o frente al resto de los AINE; el grado de actividad de la urticaria determina en gran medida esta susceptibilidad. En estos pacientes es conveniente una posterior evaluación a las 24 horas de la última dosis antes de pasar al segundo día de PEC.

En la mayoría de los casos de las reacciones anafilactoides/anafilácticas los pacientes presentan un patrón selectivo de sensibilidad frente a ese AINE, o al grupo farmacológico al que pertenece, de tal forma que pueden tomar otros AINE, incluso aquellos con una elevada potencia de inhibición de la COX-1, sin que por ello aparezca de nuevo una reacción. No obstante, existe un subgrupo de pacientes que pueden presentar una reacción anafilactoide tras la toma de varios AINE, generalmente de potentes inhibidores de la COX-1. La realización de una detallada historia clínica es fundamental para detectar a este tipo de pacientes, aunque en ocasiones no es suficiente y pueden aparecer respuestas clínicas graves.

Hasta la fase final del estudio se evita el fármaco implicado en la historia clínica. De esta manera podemos confirmar la existencia o no de la reacción, y además se constata la presencia o no de reactividad cruzada entre los fármacos, clasificándola como intolerancia o como alergia selectiva. Si todas las exposiciones a los diferentes AINE son toleradas, se administra el AINE implicado, siempre y cuando el paciente no presente una historia previa compatible con un cuadro anafilactoide/anafiláctico².

Otro aspecto a tener en cuenta es que, una vez que haya aparecido la reacción, se va a producir un periodo refractario, durante el cual el paciente va a ser tolerante a otros AINE. En ocasiones se puede utilizar este periodo refractario para iniciar una desensibilización y continuar con un tratamiento diario con AAS si lo precisara el paciente.

Bibliografía

1. Informe Alergológica 2005 de la SEAIC.
2. Ortega Rodríguez NR, Quiralte Enríquez J, Fraj Lázaro L, Palacios Colom L. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. En: Peláez A, Dávila González IJ, editores. Tratado de Alergología vol II. Capítulo 73. Ergon; 2007.
3. Quiralte J, López-Pascual E, Palacios L, Sáenz de San Pedro B, Navarrete MA, Florido JF. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin*. 2004; 19: 185-94.
4. Ortega N, Quiralte J. Manejo de la Intolerancia a AINES. *Alergol Inmunol Clin*. 2004; 19 (extraordinario nº 2): 210-2.
5. Ruano FJ, García Martín MI, Blanca-López N, Canto G. Indicaciones de las pruebas de exposición controlada con medicamentos. *JIACI*. 2009; 19(supl 3): 72-4.
6. Ortega N, Verdú P, Caballero E, Castillo R, García Dumpiérrez A, Carrillo T. Nuevas indicaciones de la desensibilización a los AINES. *JIACI*. 2009; 19(supl 3): 21-3.

Reacciones adversas a contrastes iodados

Marta López San Martín

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Manuel de Barrio Fernández

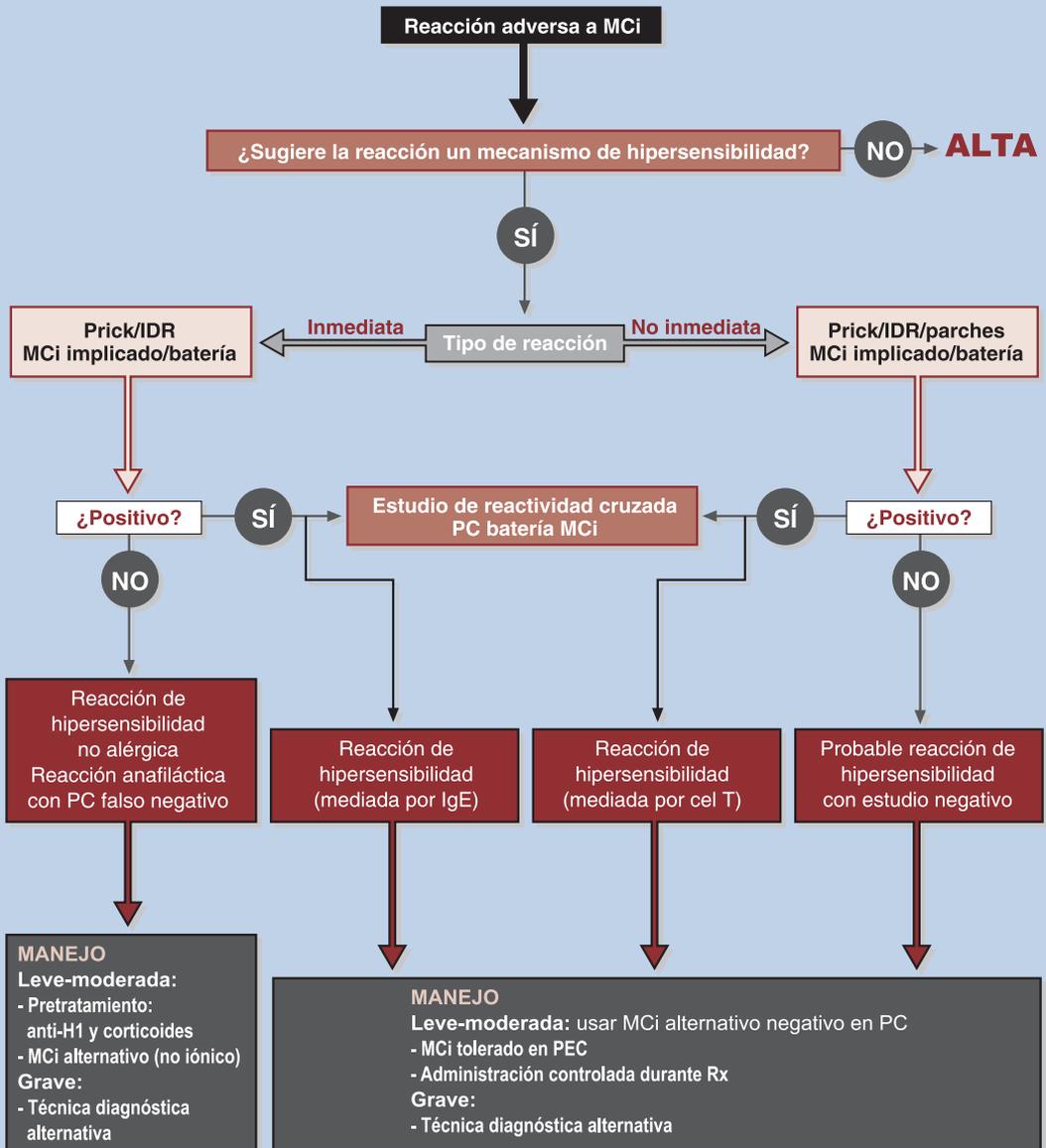
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Mercè Corominas Sánchez

Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat

M^a Carmen García-Avilés

Hospital de Torrevieja. Alicante



Introducción

Los medios de contrastes iodados (MCI) son modificaciones químicas del ácido benzoico 2, 4,6-triodado, obtenidos con la introducción de cadenas laterales en las posiciones 1, 3 y 5. Químicamente y estructuralmente los MCI se clasifican en iónicos y no iónicos, monómeros o dímeros, respectivamente (tabla I). Los monómeros iónicos son MCI de alta osmolaridad y tienen 5-8 veces la osmolaridad del plasma. Los dímeros iónicos y monómeros no iónicos son MCI de baja osmolaridad y tienen 2-3 veces la osmolaridad del plasma. Los dímeros no iónicos son MCI isoosmolares a los líquidos corporales. La mayor parte de los estudios sobre reacciones adversas a MCI diferencian sólo MCI de alta osmolaridad y baja osmolaridad y engloban en este grupo de baja osmolaridad a los isoosmolares

Las reacciones adversas a MCI administrados por vía intravascular (intraarterial, e.v.) son las más frecuentes (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b). No obstante, su administración por cualquier otra vía (oral, intratecal, intracavitaria, ERCP) es potencialmente inductora de reacciones a partir de la absorción sistémica del contraste administrado.

Tabla I. Clasificación de los contrastes iodados

IÓNICOS		NO IÓNICOS	
MONÓMEROS		MONÓMEROS	
Principio activo	Nombre comercial	Principio activo	Nombre comercial
Ioxithalamato	Telebrix	Iobitridol	Xenetix
Iothalamato	Conray, Cysto-Conray	Iomeprol	Imeron, Iomeron
Amidotrizoato /diatrizoato	Gastrografin, Pielograf, Plenigraf, Hypaque, Urografin, Cystografín, Renografín, Renum, Cardiografín, Angiografín, Radioselectan	Iopromida	Ultravist
		Iopentol	Imagopaque, Ivepaque
		Iohexol	Iohexol GES, Iohexol Genfarma
		Ioversol	Optiray, Optiject
Metrizoato	Coronar	Ioxitol	Oxilan
		Iopamidol	Iopamidol GES, Iopamidol Biomedi, Iopamiron, Iopamiro, Isovue, Niopam
DÍMEROS		DÍMEROS	
Principio activo	Nombre comercial	Principio activo	Nombre comercial
Ioxaglato/Ioxalato	Hexabrix	Iodixanol	Visipaque
		Iotrolan	Isovist

Factores de riesgo en las reacciones de hipersensibilidad a MCI

(grado de recomendación C, nivel de evidencia 4)

El principal factor de riesgo es haber presentado una reacción previa a un MCI^{1,2}. Es más frecuente en reacciones inmediatas que en no inmediatas. Sin embargo, la ausencia de exposición previa a MCI no excluye el riesgo².

En las reacciones inmediatas, el riesgo es superior con MCI iónicos (10 veces) que con no iónicos.

Otros factores de riesgo para reacciones inmediatas más graves son la presencia de enfermedades concomitantes (asma bronquial, mastocitosis, patología cardíaca, infecciones virales) y el tratamiento con betabloqueantes (porque puede interferir con el tratamiento de una reacción)^{1,2}.

Otros factores predisponentes para reacciones no inmediatas y de mayor gravedad son el tratamiento con IL-2, niveles de creatinina superiores a 2 mg/dl y antecedentes de enfermedades autoinmunes¹.

La alergia a yodo, a mariscos y a pescados no incrementa el riesgo de reacción a MCI.

Clasificación clínico-fisiopatológica

Las reacciones adversas a MCI pueden ser debidas a un efecto tóxico o a un mecanismo de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se consideran inmediatas cuando ocurren en la primera hora tras la administración del MCI y no inmediatas cuando aparecen entre 1 hora y 7 días tras la administración del MCI. Las reacciones tóxicas son generalmente inmediatas.

Reacciones inmediatas

Manifestaciones clínicas

Las reacciones tóxicas inmediatas se expresan clínicamente con dolor vascular en el punto de aplicación, calor, *flushing*, sabor metálico, náuseas y vómitos. También es una reacción tóxica, con menor incidencia y mayor gravedad clínica, la afectación específica de determinados órganos (riñón, aparato cardiovascular, aparato respiratorio, aparato gastrointestinal y sistema nervioso), que ocurre esencialmente en pacientes con patología cardiopulmonar o renal previa.

Las reacciones inmediatas a MCI debidas a un mecanismo de hipersensibilidad pueden ser mediadas o no por IgE, siendo estas últimas las más frecuentes (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). La expresión clínica de ambas es la anafilaxia y se clasifican según su intensidad en leves, moderadas o graves (anafilaxia grado I, II, III, IV). El prurito y la urticaria (anafilaxia grado I) son las manifestaciones inmediatas más frecuentes, constatándose en más del 70% de los pacientes afectados.

Diagnóstico

- > **Historia y evaluación clínica:** los datos relevantes para interrogar al paciente son los propios de la anamnesis en toda reacción adversa a medicamentos (RAM).
- > **Test *in vitro*:** incluyen niveles plasmáticos de histamina y triptasa, IgE específica a MCI, test de liberación de histamina y otros test *in vitro* de activación de basófilos (*flow-cast*). Las técnicas *in vitro* no han sido validadas en cuanto a su sensibilidad y especificidad diagnóstica y son actualmente una herramienta para la investigación¹.
- > **Pruebas cutáneas:** la lectura inmediata del prick test con contraste sin diluir y las pruebas intradérmicas (ID) a una concentración máxima del 10% (dilución 1/10) son herramientas útiles y específicas para el diagnóstico de las reacciones inmediatas²⁻⁴ (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). Se debe testar el MCI implicado y una serie de MCI cuando el implicado es positivo o cuando se desconoce el inductor de la reacción. Los criterios de positividad y de lectura inmediata son estándares a todo test cutáneo. La realización precoz de las pruebas cutáneas tras la reacción a MCI (2-6 meses) incrementa la sensibilidad para la detección de positividades³ (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). Los datos actuales publicados no permiten establecer adecuadamente el valor predictivo positivo y negativo de los test cutáneos a MCI.
- > **Pruebas de exposición controlada a dosis crecientes (PEC):** están indicadas siempre que el paciente requiera una nueva exploración con MCI y no existan alternativas diagnósticas (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5). Se ha reportado su realización en contados casos, en procedimientos de readministración y comportan riesgo (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4).

Prevención

- > **Identificar pacientes de riesgo:** ninguno de los factores de riesgo es una contraindicación absoluta para la administración de MCI. En pacientes con previas reacciones inmediatas graves a MCI deben evitarse nuevas exposiciones a MCI¹ (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5). En reacciones inmediatas previas leve-moderadas, si es imprescindible una nueva exploración con MCI, no debe emplearse el que indujo la reacción aunque tenga test

cutáneos negativos y hay que seleccionar otro alternativo^{1,2} (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5).

- > **Selección del contraste (reactividad cruzada):** en cualquier paciente con riesgo debe elegirse un MCI de baja osmolaridad o isoosmolares¹. La comparación de las estructuras químicas de los MCI no proporciona información fiable de la reactividad cruzada potencial en un paciente determinado. Por tanto, en todos los pacientes con reacción previa a contrastes el análisis de la reactividad cruzada requiere un estudio alergológico mediante pruebas cutáneas con el agente causal de la reacción y con otros alternativos¹⁻⁴. La reactividad cruzada entre MCI es elevada y se constata entre no iónicos (75%)⁴ y entre iónicos y no iónicos (36,4-55,5%)^{2,3} (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). En algunos pacientes hay positividades en test cutáneos a más de un MCI. En la actualidad, la profilaxis eficaz en la readministración se aplica en pacientes que teniendo test cutáneos positivos a uno o varios MCI no disponen de alternativas radiológicas válidas, y consiste en administrar en PEC un MCI de baja osmolaridad que sea negativo en test cutáneos, procediendo con estricta vigilancia^{1,2,4} (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). Adicionalmente, se administra premedicación en la readministración de MCI a pacientes con estudio alergológico negativo (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5).
- > **Premedicación:** se emplea con el fin de reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones en pacientes con riesgo. Hay mucha variabilidad en los regímenes de premedicación recomendados. No se dispone de datos válidos que confirmen la eficacia de estas pautas de premedicación empleando una combinación de fármacos, ni de la eficacia de su uso en pacientes con reacciones alérgicas previas. Por tanto, debe establecerse en un futuro el papel exacto de la premedicación¹. El protocolo de premedicación más habitualmente utilizado emplea prednisona 50 mg v.o. 13, 7 y 1 hora antes del procedimiento junto con dexclorfeniramina 5 mg i.m. o 6 mg v.o. 1 hora antes del procedimiento. Alternativamente, sustituir el antihistamínico por difenhidramina 50 mg i.m. o v.o. Para pacientes que no pueden tomar medicación v.o. se recomienda hidrocortisona 200 mg e.v. a 13, 7 y 1 hora antes, más difenhidramina 50 mg i.m. o dexclorfeniramina 5 mg i.m. 1 hora antes. La administración v.o. de corticoides es preferible a la vía e.v. (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5).

Reacciones no inmediatas

Manifestaciones clínicas

Se presentan como erupciones cutáneas de diversa morfología y gravedad. La mayoría son reacciones alérgicas mediadas por linfocitos T¹, que surgen en los 2 primeros días posteriores a la administración del contraste (grado de recomenda-

ción C, nivel de evidencia 4). Frecuentemente se expresan como exantemas maculopapulares y urticaria/angioedema. Los exantemas maculopapulares se observan en más del 50% de los pacientes afectados y en la mayoría de los casos son leves o moderados, transitorios y autolimitados¹. También se han reportado algunos casos de exantema fijo medicamentoso y de reacciones cutáneas graves.

Diagnóstico

- > **Historia y evaluación clínica:** se debe consignar la anamnesis propia de toda RAM. En la fase aguda de las reacciones graves se requiere evaluar si existe afectación sistémica (alteración hepática, renal o eosinofilia periférica).
- > **Biopsia cutánea:** puede tener valor para la evaluación fisiopatológica (lesiones mediadas por células T) pero, desafortunadamente, en erupciones exantemáticas inducidas por fármacos tienen pocos aspectos típicos diferenciales (tales como la infiltración de eosinófilos) (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b).
- > **Test *in vitro*:** marcadores de activación (CD25, CD69, HLA-DR) y proliferación linfocitaria (TTL). Son herramientas de investigación y no está validada su utilidad diagnóstica¹.
- > **Pruebas cutáneas:** los parches con MCI sin diluir y lectura a los 2 y 3-4 días, así como el prick test con contraste sin diluir y las ID a dilución 1/10 con lectura tardía a 1-3 días son pruebas útiles y específicas en el diagnóstico de alergia en reacciones cutáneas no inmediatas¹⁻³ (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). Tanto los parches como las ID deben leerse 1 semana después si fueron previamente negativas¹. Se debe testar el MCI implicado y una serie de MCI cuando el implicado es positivo o cuando se desconoce el inductor de la reacción. Los criterios de interpretación de resultados para los parches son los establecidos por el Grupo Internacional para la Investigación de la Dermatitis de Contacto. Aunque las ID con lectura tardía son más sensibles que los parches, en ocasiones pueden dar resultados falsamente negativos con parches positivos. La precocidad en la realización de test cutáneos tras una reacción no inmediata (menos de 6 meses) puede incrementar la sensibilidad del estudio³ (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). No se conoce el valor predictivo positivo y negativo de los test cutáneos en estas reacciones.
- > **Pruebas de exposición controlada a dosis crecientes (PEC):** se ha publicado su uso en algunas series⁵ y esencialmente como procedimiento de readministración en casos aislados (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). No obstante, es un procedimiento de riesgo.

Prevención

- > **Identificar pacientes de riesgo:** en pacientes con reacción no inmediata previa a MCI, está prohibida la administración del MCI inductor aunque tengan prue-

bas cutáneas negativas⁶ (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4) y se deben evitar nuevas administraciones de MCI cuando han tenido graves reacciones no inmediatas previas (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4).

- > **Selección de contraste (reactividad cruzada):** la dificultad de esta elección estriba en la alta frecuencia de reactividad cruzada entre diferentes MCI (75-88%)^{3,6}. Esta reactividad cruzada existe entre los iónicos y no iónicos y entre monómeros y dímeros. Adicionalmente, el problema se agrava porque con frecuencia las positividades afectan a varios MCI^{3,5} (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). En la actualidad, en los pacientes con reacción no inmediata previa a MCI que requieran una nueva administración de MCI se aconseja realizar un estudio alergológico para hallar MCI alternativos y administración en PEC bajo vigilancia estrecha^{1,2,5,6} (grado de recomendación C, nivel de evidencia 4). En pacientes con pruebas cutáneas negativas a todos los MCI testados se aconseja premedicación en la readministración del MCI (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5).
- > **Premedicación:** la premedicación se realiza con corticoides v.o. (grado de recomendación D, nivel de evidencia 5). Algunas guías aconsejan asociar anti-histamínicos. A pesar de su uso, se han publicado reacciones no inmediatas repetidas, incluso reacciones cutáneas graves¹.

Bibliografía

1. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005; 60: 150-8.
2. Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36: 1072-7.
3. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009; 64: 234-41.
4. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *Am J Roentgenol*. 2008; 190: 666-70.
5. Sánchez L, Tornero P, Tomás M, De Barrio M, Herrero T, Rueda M, et al. Delayed type hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: Diagnosis and cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (Supl): S239.
6. Vernassiere C, Trechot P, Comin N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating late reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis*. 2004; 50: 359-66.

Reacciones adversas sugestivas de alergia en el contexto de una anestesia general

Teófilo Lobera Labairu

Hospital San Pedro. Logroño

M^a Teresa Audicana Berasategui

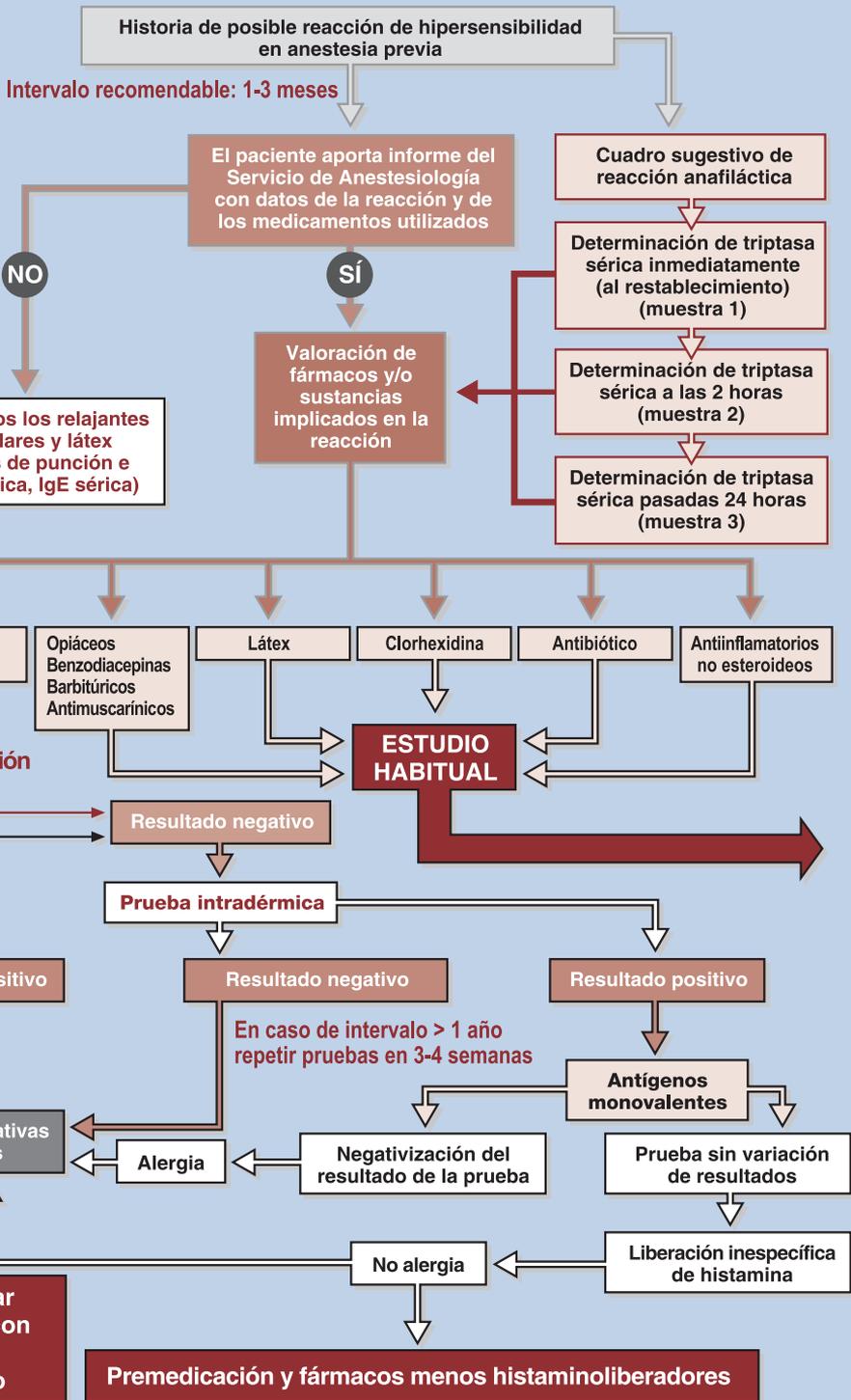
Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz

Gabriel Gastaminza Lasarte

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

José Carlos García-Robaina

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candadera. Santa Cruz de Tenerife



Reacción perianestésica

Se define como reacción perianestésica cualquier tipo de reacción adversa inesperada relacionada con el uso de fármacos o directamente relacionada con el acto quirúrgico. La incidencia de reacciones perianestésicas es muy difícil de valorar: se calcula que podrían corresponder a 1.000-3.000 por año en el Reino Unido, lo que supone aproximadamente 500 casos de muerte por año. Se estima que existe 1 reacción por cada 3.500 anestésicos y de ellas sólo en un 50% de los casos, aproximadamente, se llega a diagnosticar causa alérgica (60% relajantes musculares, 17% látex, 8% antibióticos)¹⁻⁴.

Cuadro sugestivo de reacción alérgica

Los accidentes alérgicos pueden presentarse a cualquier edad, si bien se dan con más frecuencia entre la 2ª y la 5ª décadas de la vida y en el sexo femenino (2:1).

Las características clínicas más llamativas corresponden a la aparición súbita de sintomatología en relación con fármacos administrados habitualmente de forma endovenosa. No se han descrito reacciones alérgicas con anestésicos inhalados. En los casos en que se confirme que se trata de una reacción anafiláctica, suelen afectarse un mínimo de dos órganos, mientras que en las anafilactoides es muy frecuente la afectación exclusivamente cutánea.

- > **Afectación cutánea:** *reacción eritematosa, generalizada o localizada*; si es presentación única, frecuentemente corresponde a una reacción anafilactoide (no mediada por IgE sino por liberación inespecífica de histamina). No es infrecuente la aparición *de angioedemas localizados y cuadros urticariales generalizados*. En ocasiones, la sintomatología cutánea no se objetiva al encontrarse el paciente cubierto en el quirófano o incluso (en el contexto de reacciones más graves) no aparece hasta que se han remontado las cifras de tensión arterial.
- > **Afectación cardiovascular:** *hipotensión con taquicardia* y, frecuentemente, *alteraciones del ritmo*. El *colapso cardiovascular* o *shock* está presente en la mayoría de las reacciones graves anafilácticas. En un 10% puede ser el único hallazgo sin ningún signo cutáneo acompañante. Es la afectación que conlleva más riesgo vital. Cuando se afectan varios órganos, es el que se presenta más frecuentemente (90% de los casos con afectación sistémica).
- > **Afectación respiratoria:** puede aparecer hasta en la mitad de los casos. La presentación más frecuente es el *broncoespasmo*. En ocasiones puede resultar particularmente grave y puede ocasionar *secuelas neurovegetativas*.
- > **Trastornos de coagulación, edema pulmonar y rabdomiólisis:** son de presentación excepcional y suelen estar en relación con shocks anafilácticos

graves y prolongados. En general se asocian a antecedentes de cardiopatía, betabloqueo o toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En la tabla I se recoge una clasificación de reacciones perianestésicas en función de su gravedad.

Tabla I. Clasificación de reacciones perianestésicas en función de su gravedad

GRADO	PIEL	RESPIRATORIO	CARDIOVASCULAR
I	Flush	-	-
II	Urticaria, flush	Resistencia pulmonar	Taquicardia marcada Hipotensión (> 20 mm Hg sistólica)
III	Urticaria, flush	Broncoespasmo, cianosis	Gran hipotensión (> 60 mm Hg sistólica) Shock
IV	Urticaria, flush	Parada respiratoria	Shock Parada cardíaca

(Watkins)

Triptasa: mediador de reacción anafiláctica

La triptasa es una proteasa neutra selectivamente detectada en mastocitos pero no en basófilos. Alcanza un pico máximo en suero en 1-2 horas, persistiendo hasta 4 horas¹. Cuando obtenemos niveles elevados de triptasa podemos suponer, en general, reacciones de hipersensibilidad inmediata y suelen producirse en reacciones graves. El valor predictivo positivo de triptasa para el diagnóstico de anafilaxia durante anestesia es del 93 % y el valor predictivo negativo del 54 % (evidencia 4).

Estudio alergológico

Se debería enviar al paciente junto con un listado de todos los productos administrados, cronología del accidente en relación con el acto quirúrgico y la hoja de anestesia².

Interpretación de resultados

Pruebas cutáneas (tabla II)

Tabla II. Pruebas cutáneas a anestésicos o fármacos utilizados durante la anestesia

MEDICAMENTOS	PRICK	INTRADÉRMICA	INTRADÉRMICA
Antimuscarínicos			
Atropina 1 mg/ml	t.c.	1/1.000	1/100
Glicopirrinato (Robinul)	t.c.		
Metoxamina 20 mg/ml	t.c.	1/1.000	1/100
Barbitúricos			
Fenobarbital (Luminal 200 mg/ml)	t.c.	t.c.	
Tiopental sódico (Pentothal sódico 1 g)	t.c.	1/10	t.c.
Benzodiazepinas			
Midazolam (Dormicum 15 mg/3 ml)	t.c.	1/100	
Flunitrazepam (Rohipnol 2 mg/ml)	t.c.		
Diazepam (Valium 10 mg/2 ml)	t.c.	1/10	
Clobazam (Noiafren comp 10 mg)	t.c.		
Clonazepam (Rivotril 1 mg/ml)	t.c.		
Clorazepato (Tranxilium 20 mg/2 ml)	t.c.	1/10	
Lorazepam (Orifidal comp 1 mg)	t.c.		
Inductores anestesia			
Tiopental sódico (Pentothal sódico 1 g)	t.c.	1/10	t.c.
Thalamonal (droperidol 2,5 + fentanilo 0,5)	t.c.	1/1.000	1/100
Propofol (Diprivan 10 mg/ml)	t.c.	1/10	t.c.
Ketamina (Ketolar 100 mg/ml)	t.c.	1/2	
Etomidato (hypnomidate 20 mg/10 ml)	t.c.		
Droperidol (dehidrobenzolperidol)	t.c.		
Mórficos - Opiáceos			
Alfentanilo (Limifen 0,5 mg/ml)	t.c.	1/100	1/10
Fentanilo (Fentanest 0,05 mg/ml)	t.c.	1/100	1/10
Remifentanilo (Ultiva 1 mg/3 ml)	t.c.	1/100	1/10
Buprenorfina (Buprex 0,3 mg/ml)	t.c.	1/100	1/10
Morfina 10 mg/ml	t.c.	1/1.000.000	1/100.000
Meperidina (Dolantina 50 mg/ml)	1/10	1/10.000	
Pentazocina (Sosegon 30 mg/ml)	t.c.	1/100	1/10
Tramadol (Adolonta 100 mg/2 ml)	t.c.	1/1.000	
Relajantes musculares			
Mivacurio (Mivacron 2 mg/ml)	1/10	1/200	Irrit.
Atracurio (Tracrium 10 mg/ml)	1/10	1/1.000	Irrit.
Suxametonio (Anectine 50 mg/ml)	1/5	1/500	
Vecuronio (Norcuron 4 mg/ml)	t.c.	1/1.000	1/100 1/10
Rocuronio (Esmeron 10 mg/ml)	t.c.	1/200	1/100
Cisatracurio (Nimbex 2 mg/ml)	1/1.000 1/100	1/1.000	1/100
Haptenos monovalentes			
Citicolina (Somacina 1g/4 ml)			

t.c.: tal cual

- > **Relajantes musculares:** las concentraciones recomendadas para la realización de pruebas en prick y pruebas intradérmicas (ID) se listan en la tabla II (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b)¹. Se comenzará, como en el estudio de alergia medicamentosa a otros fármacos, con las pruebas en prick. Cuando las pruebas en prick son positivas (al menos 3 mm) no se precisa la realización de pruebas ID con dichos fármacos. Con los fármacos que presentan prick negativo se recomienda continuar con ID en concentraciones progresivamente crecientes¹. Si queremos estudiar la reactividad cruzada³, puesto que la positividad puede persistir varios años, deberemos probar todos los curares disponibles. Puesto que todos los curares son liberadores inespecíficos de histamina, podemos encontrarnos con pruebas cutáneas de positividad dudosa, sobre todo con las concentraciones altas en intradermorreacción.
- > **Hapteno monovalente:** si la positividad de las pruebas desaparece al mezclar al 50% haptenos monovalentes (actualmente sólo está disponible citocolina) en la jeringa de ID, es sugestivo de verdadera reacción IgE mediada⁵.
- > **Test de activación de basófilos:** en los últimos años se ha mostrado útil en el diagnóstico de alergia a relajantes musculares⁶, con una sensibilidad de entre el 50% y el 91%, y una especificidad del 93% al 100%, si se realiza en reacciones ocurridas en los últimos 3 años (nivel de evidencia 4, recomendación C).
- > **Determinación de IgE específica:** está limitada a los antígenos disponibles comercialmente, que son los siguientes en la actualidad:
 - Relajantes musculares: suxametonio.
 - Látex.
 - Betalactámicos: amoxicilina, ampicilina, cefaclor, peniciloil V y G.
 - Quimopapaína.
 - Protamina.
 - Gelatina.
 - Clorhexidina.
 - Otros: insulina (humana, bovina y porcina); ACTH, toxoide tetánico, carmín; goma vegetal *gums* (GUAR), caseína, BSA, cloramina, proteínas vegetales y enzimas (alfa-amilasa, bromelina, fosfolipasa, maltosa MBP), lisozima.

Actuación

Los antihistamínicos y corticoides no tienen ningún efecto preventivo si se administran en casos de verdadera alergia a anestésicos generales.

Casos de histaminoliberación inespecífica

Si no se confirma mediante los estudios previamente mencionados el curso de mecanismo mediado por IgE, se aconseja premedicación con antihistamínicos endovenosos y evitar siempre los fármacos más histaminolibradores.

A pesar de la discusión suscitada en diversos foros en cuanto a lo apropiado de la utilización de antihistamínicos como premedicación, varios estudios demuestran el carácter preventivo de dichos medicamentos en relación con la utilización de fármacos histaminolibradores (recomendación C).

La indicación se completaría aconsejando evitar los fármacos que se comportan como histaminolibradores potentes. A continuación se detallan, por grupos, los que se recomienda evitar:

- > Relajantes musculares: atracurio y mivacurio.
- > Opiáceos: morfina y meperidina.
- > Gelatinas y dextransos*
- > Propofol** asociado a atracurio.
- > Thiopental** a concentraciones altas.

*Almidón modificado o ringer-lactato son las alternativas.

**Se pueden utilizar etomidato como alternativa al propofol y thiopental al 2,5%.

Casos de reacción anafiláctica demostrada

Relajantes musculares

- > En primer lugar se debe valorar la posibilidad de anestesia locorregional, que no implica la necesidad de fármacos curarizantes. Esta alternativa parece en principio la más sensata.
- > Solamente se podrán autorizar aquellos relajantes musculares con los que se obtengan pruebas intradérmicas negativas tras realizar el estudio de reactividad cruzada hasta las concentraciones más altas, siempre valorando el riesgo/beneficio, ya que hay publicaciones de casos aislados de reactividad cruzada no detectada en las pruebas cutáneas.

Bibliografía

1. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 15-31.
2. Mertes PM, Laxenaire MC, Linehart A, and the working group for the SFAR. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for the clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005, 15: 91-101.
3. Dewachter P, Mouton-Faivre C. What investigation after an anaphylactic reaction during anaesthesia? *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008; 21: 363-8.
4. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18: 350-6.
5. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guéant JL, Widmer S, Laxenaire MC. Prevention by monovalent haptens of IgE-dependent leucocyte histamine release to muscle relaxants. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995; 107: 172-5.
6. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives: *Allergy*. 2006; 61: 1028-39.

