



# Alergia e inmunología

ALERGIA ALIMENTARIA *pág. 1*ALERGIA A INHALANTES *pág. 20*

## Puntos clave

Los fármacos más implicados en las reacciones alérgicas son betalactámicos, especialmente la amoxicilina, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Las reacciones alérgicas tienen una base inmunológica y requieren de un período de sensibilización previo.

Las manifestaciones más frecuentes de alergia a un medicamento en niños son las cutáneas.

Basaremos el diagnóstico en la historia clínica, las pruebas de laboratorio y cutáneas, y la prueba de exposición o de provocación. Esta última consiste en la administración de dosis crecientes del fármaco llegando a la dosis terapéutica para el niño, y se realizará sólo por personal entrenado, para lo que se requerirá la firma de un consentimiento informado.

Es importante conocer las cadenas laterales de los betalactámicos a la hora de estudiar alternativas terapéuticas en un paciente alérgico.

Hay pacientes con reactividad selectiva para un sólo grupo de AINE, mientras que otros reaccionarán a 2 o más grupos estructurales ("intolerantes a los AINE").

## Alergia a medicamentos

SONIA DE ARRIBA-MÉNDEZ<sup>a</sup>, CRISTINA MUÑOZ-LÓPEZ<sup>b</sup>  
Y FÉLIX LORENTE-TOLEDANO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.

<sup>b</sup>Unidad de Inmunoalergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca. España. sdearriba@hns.sacyl.es; mcristml@hotmail.com; lorente@usal.es

La alergia a medicamentos en niños es menos frecuente que en los adultos. Los fármacos implicados con más frecuencia son los antibióticos betalactámicos, especialmente la amoxicilina y, en segundo lugar, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las reacciones alérgicas son imprevisibles, con una base inmunológica y requieren un período de sensibilización previo donde se induce la proliferación de linfocitos T fármaco-específicos o de linfocitos B productores de inmunoglobulinas (Ig) fármaco-específicas. Las manifestaciones de una reacción alérgica a un medicamento suelen ser similares a las descritas para las reacciones alérgicas en general<sup>1</sup>, y en niños las más frecuentes son las cutáneas. En muchas ocasiones resulta difícil establecer un diagnóstico diferencial con los exantemas virales inespecíficos.

## Prevalencia

Según el reciente estudio Alergológica 2005<sup>1</sup>, la sospecha de alergia a medicamentos en niños supuso un 9,8% de las consultas de alergología, y se confirmó sólo en un 12% de los que consultaron por este motivo.

Según este estudio, los antibióticos betalactámicos son la primera causa de reacción alérgica a medicamentos en niños, la causa del 81% de todos los casos y, de ellos, la amoxicilina es el más frecuente (65%). Los AINE son la causa del 13% de las reacciones y se ha visto una mayor frecuencia en niños atópicos, sin que se encontrara esta relación con el resto de medicamentos. Los anestésicos locales y los macrólidos suponen un 3%, respectivamente, de las reacciones.

## Fisiopatología

Las reacciones adversas a medicamentos pueden clasificarse en 2 grupos<sup>2</sup>: *a*) previsibles, o tipo A que son dependientes de la dosis. Guardan relación con las propiedades farmacológicas del fármaco, y *b*) no previsibles, o tipo B, las cuales no guardan relación con la dosis. Dentro de este grupo se incluyen: *a*) las reacciones alérgicas, que tienen una base inmunológica; *b*) las pseudoalérgicas, en las que no hay una base inmunológica demostrable; *c*) las intolerancias, en las que ocurre un efecto secundario a dosis infraterapéuticas, y *d*) las reacciones idiosincrásicas, por especial susceptibilidad del paciente a causa de sus características enzimáticas.

Los mecanismos generalmente implicados en las reacciones adversas a fármacos, siguiendo la clasificación clásica de Gell y Coombs en 1963, se pueden clasificar en 4 grupos: *a*) tipo I o mediada por IgE, que da lugar a urticaria, angioedema o anafilaxia; *b*) tipo II o citotóxica mediante la cual el fármaco puede dar lugar a anemia hemolítica o citopenias; *c*) tipo III o por complejos inmunitarios, que puede producir la enfermedad del suero, vasculitis y fiebre, y *d*) tipo IV, tardía o mediada por células T que puede dar lugar a una dermatitis de contacto. Teóricamente, cualquier fármaco podría dar lugar a una reacción de hipersensibilidad, pero las sustancias con un peso molecular pequeño, como ocurre con la mayoría de los fármacos, tienen escaso valor antigénico debido a que el sistema inmunitario no las reconoce. Estas sustancias pueden actuar como haptenos, y unirse a proteínas transportadoras, con lo que dan lugar entonces a la respuesta inmunitaria. En

otras ocasiones, la metabolización de algún fármaco está alterada genéticamente y se formarán neoantígenos que producirán una respuesta inmunitaria<sup>2</sup>.

Las reacciones de hipersensibilidad requieren un período previo de sensibilización donde se induce la proliferación de linfocitos T específicos o de linfocitos B productores de Ig específicas. Una vez sensibilizado el individuo, puede presentar síntomas alérgicos cuando se exponga de nuevo al mismo fármaco. Estas reacciones pueden clasificarse en *inmediatas* o *no inmediatas*, en función del tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la aparición de los síntomas, clasificación que será fundamental a la hora de establecer el tratamiento diagnóstico (tabla 1).

### Reacciones mediadas por IgE

Las reacciones alérgicas inmediatas se deben a la producción de IgE específica en respuesta al fármaco. La unión del complejo hapteno-proteína transportadora se une a las moléculas de IgE y se produce la liberación de mediadores celulares que ocasionarán las manifestaciones clínicas.

Los anticuerpos específicos a fármacos pueden tener lugares de unión para epítopos pequeños, lo que explica que pueda haber reacciones alérgicas a varios fármacos que, aunque sean distintos, compartan su configuración estructural<sup>3</sup>. Se ha mostrado una tendencia a la negativización de la IgE específica con el tiempo<sup>4</sup>.

### Reacciones mediadas por células

El papel desempeñado por las células T fármaco-específicas en las reacciones no inmediatas a fármacos no se ha establecido totalmente. Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV están mediadas por mecanismos inmunitarios celulares en los que participan células CD4 y/o CD8. Las células T sensibilizadas producirán citocinas proinflamatorias, en las que se observa un aumento de expresión de la interleucina 2, el interferón  $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha^2$ .

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de una reacción alérgica a un medicamento suelen ser similares a las descritas para las reacciones alérgicas en general<sup>1</sup>. Las más frecuentes en niños son las cutáneas<sup>1</sup>, que pueden cursar con urticaria, angioedema, exantemas, etc. También puede producirse clínica respiratoria con rinitis, rinoconjuntivitis, espasmo laríngeo o bronquial; clínica digestiva con vómitos, abdominalgia o diarrea, y también pueden haber manifestaciones sistémicas en el transcurso de una reacción anafiláctica, o bien síntomas secundarios a citopenias o a alguna afectación visceral.

La vía de administración parece influir en la presentación clínica; así, cuando los fármacos se administran por vía intravenosa, predominan los síntomas cardiovasculares, mientras que si la administración es vía oral, predominan los síntomas periorales, el edema facial y la dificultad respiratoria. El riesgo de una reacción bifásica aumenta cuando el período de latencia se prolonga más de 30 min<sup>5</sup>.

Dado que la mayoría de estos cuadros son similares a los producidos en otras reacciones alérgicas no medicamentosas, vamos a comentar a continuación algunas manifestaciones clínicas que son más características de las reacciones a fármacos<sup>5</sup>.

- *Exantemas morbiliformes*: parecen mediados por linfocitos T. Los más frecuentes son los inducidos por la amoxicilina. Las lesiones cutáneas son simétricas y consisten en maculopápulas que tienden a confluir. No hay afectación de la palmas, plantas ni la cara. Las lesiones surgen entre 4 y 10 días del inicio del tratamiento, pero pueden aparecer hasta 2 semanas después de finalizarlo. Se acompañan de prurito y ocasionalmente de febrícula.

- *Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica*: también parecen deberse a un mecanismo celular. Se han descri-

## Lectura rápida



### Epidemiología

La alergia a medicamentos en niños es menos frecuente que en los adultos. Los fármacos implicados con más frecuencia son los antibióticos betalactámicos, especialmente la amoxicilina y, en segundo lugar, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

**Tabla 1.** Clasificación de las reacciones a fármacos

	Cronología	Mecanismo	Clínica
Reacciones inmediatas	< 1 h	IgE específica	Urticaria, angioedema, anafilaxia
Reacciones no inmediatas	> 1 h	Celular (linfocitos T)	Aceleradas: urticaria
Aceleradas	1-24 h		Tardías: exantemas,
Tardías	> 24 h		necrólisis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson, reacciones órgano-específicas, etc.



## Lectura rápida



### Fisiopatología

Teóricamente, cualquier fármaco podría dar lugar a una reacción de hipersensibilidad, pero suelen ser sustancias con un peso molecular bajo y con escaso valor antigénico debido a que el sistema inmunitario no las reconoce. A pesar de ello, pueden actuar como haptenos, unirse a proteínas transportadoras y dar lugar, de este modo, a la respuesta inmunitaria. En otras ocasiones, la metabolización de algún fármaco está alterada genéticamente y se formarán neoantígenos.

Las reacciones de hipersensibilidad requieren un período previo de sensibilización donde se induce la proliferación de linfocitos T específicos o de linfocitos B productores de inmunoglobulinas (Ig) específicas. Una vez sensibilizado el individuo, puede presentar síntomas alérgicos cuando se expone de nuevo al mismo fármaco. Estas reacciones pueden clasificarse en inmediatas (si transcurrió menos de una hora tras la administración del fármaco hasta la aparición de los síntomas), que serán IgE mediadas, o no inmediatas (transcurrió más de una hora, no mediadas por IgE), clasificación que será fundamental a la hora de establecer el tratamiento diagnóstico.



to tras la administración de numerosos fármacos. El *eritema multiforme* tiene una forma *minor* que se asocia a la exposición a fármacos 1-2 semanas antes, pero también a infecciones virales y por *Mycoplasma pneumoniae*. Las lesiones típicas toman aspecto de dianas. En el *síndrome de Stevens-Johnson*, las lesiones cutáneas se necrosan en el centro dando lugar a vesículas y ampollas. Se acompañan de afectación de 2 o más superficies mucosas, así como de gran afectación general y fiebre elevada. Las lesiones aparecen en brotes y la curación completa puede tardar unas 6 semanas. La *necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)* cursa con despegamiento cutáneo y es la forma más grave de enfermedad. Salvo el eritema multiforme *minor*, se consideran urgencias dermatológicas por su alta mortalidad.

- *Síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y afectación sistémica (DRESS)*: en él se han implicado principalmente fármacos antiepilépticos, sobre todo la carbamacepina y la fenitoína, aunque también otros como el fenobarbital o la lamotrigina<sup>6</sup>. Cursa con un exantema morbiliforme, junto con fiebre, adenopatías y afectación visceral en diferente grado. En la analítica destaca la eosinofilia junto con una linfomonocitosis.

- *Exantema fijo medicamentoso*: aparece recurrentemente en la misma localización cuando se ingiere el fármaco. La lesión es eritematosa, evoluciona a color violáceo, y a veces es ampollosa. Deja generalmente hiperpigmentación. Se han implicado numerosos fármacos en su aparición.

## Diagnóstico

A la hora de estudiar una posible reacción adversa a un fármaco, basaremos el diagnóstico en 4 pilares: la historia clínica, las pruebas de laboratorio, las pruebas cutáneas y la prueba de exposición o de provocación.

### Historia clínica

Debemos obtener una descripción lo más detallada del cuadro clínico; así, si la reacción fue cutánea, intentaremos establecer el tipo de lesión, la localización, la existencia o no de prurito, la afectación de mucosas, la presencia de descamación y si quedó una lesión residual. Si la clínica fue respiratoria, intentaremos saber si hubo broncoespasmo o laringoespasmo, o bien si se trató de una rinoconjuntivitis. Es muy importante establecer si hubo afectación sistémica o del estado general para diagnosticar las reacciones anafilácticas. Intentaremos, a través de la anamnesis y de los informes que aporte, saber cómo se trató su reacción y cómo

evoluciona. Con todo ello, concluiremos si la historia nos parece indicativa, y estableceremos si la gravedad nos va a permitir realizar una prueba de provocación o no.

Asimismo, es fundamental interrogar acerca de la cronología y, también, debemos conocer el nombre del/los fármaco/s implicado/s, la dosis, la vía de administración, y el período de latencia desde el inicio de la administración; también es necesario saber si posteriormente ha vuelto a consumir con buena tolerancia algún fármaco del mismo tipo.

### Pruebas in vitro

#### Quantificación de los anticuerpos IgE específicos

El hecho de que la mayor parte de los fármacos actúen como haptenos dificulta la producción de extractos para el diagnóstico, tanto in vivo como in vitro, de forma que únicamente tiene validez la determinación de IgE específica (RAST/CAP) frente a pocos fármacos (penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina, cefaclor, insulina, gelatina, quimiopapaína, algunos miorelajantes, toxoide tetánico, etc.). Únicamente tendrá sentido su estudio cuando se trate de reacciones inmediatas y, por tanto, IgE mediadas.

En el caso del CAP, la especificidad llega al 83-100%, mientras que la sensibilidad es inferior al 25%. El RAST parece ser algo menos específico (67-83%), pero más sensible (43-75%)<sup>7</sup>.

#### Otros métodos in vitro

La medición de anticuerpos IgG, o de leucotrienos cisteínicos, no han demostrado su utilidad de modo general<sup>8</sup>.

La medición de triptasa puede ser útil en las anafilaxias por fármacos. Los valores más elevados se detectan entre 6 y 24 h tras el inicio de la reacción y suelen ser proporcionales a la reacción. Indica activación de los mastocitos, por lo que también se eleva en mastocitosis y puede elevarse en leucemias y otras enfermedades hematológicas<sup>8,9</sup>.

El test de transformación linfocitaria no es útil en las reacciones inmediatas. Aunque fue una técnica muy utilizada hace unos años, posteriormente ha quedado en desuso por su baja rentabilidad.

### Pruebas in vivo

#### Pruebas cutáneas

Se utilizan las pruebas intraepidérmicas (*prick*) y la intradermorreacción, que ponen de manifiesto una reacción inmediata mediada por IgE. Al introducir en la piel una pequeña cantidad de extracto de un alérgeno, si hay anticuerpos IgE específicos en los mastocitos cu-

táneos para ese alérgeno, se producirá una liberación de histamina y otros mediadores. Las pruebas cutáneas no están exentas de riesgo, y se han descrito reacciones sistémicas durante su realización<sup>10</sup>.

- **Pruebas intraepidérmicas (prick test):** se suelen realizar siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica<sup>11</sup>. La lectura del resultado se realiza a los 15 min.

- **Intradermorreacción:** se realizan si el *prick* fue negativo. Se producen más falsos positivos y hay mayor posibilidad de reacciones sistémicas que con las pruebas intraepidérmicas<sup>12</sup>. Se considera que esta prueba es más sensible, pero menos específica, que la prueba intraepidérmica. Se realiza la lectura inmediata a los 15-20 min, pero en el caso de reacciones no inmediatas se debe realizar una lectura a las 48 y 72 h.

- **Pruebas epicutáneas:** se suele realizar cuando se investiga a cerca de medicaciones tópicas, conservantes o en el estudio de alérgenos profesionales, siendo su uso en pediatría menos frecuente.

- **Prueba de provocación o exposición controlada:** es un procedimiento habitual en el estudio de la hipersensibilidad a medicamentos, ya que las pruebas in vitro son pocas veces útiles y las cutáneas en numerosas ocasiones son negativas, sin que ello descarte la alergia a ese fármaco. Consisten en la administración de cantidades crecientes del fármaco estudiado hasta llegar a la dosis terapéutica para la edad y peso del paciente. Se deben realizar exclusivamente por personal entrenado en éstas, y con capacidad y medios para la reanimación del paciente si se produjese una reacción grave. Se requerirá previamente siempre la firma de un consentimiento informado a los padres o a los representantes legales del niño.

**Tabla 2.** Cadenas laterales de los betalactámicos

#### Identidad en la cadena lateral R1

Ampicilina-cefaclor-cefalexina  
Amoxicilina-cefadroxilo  
Cefotaxima-ceftriaxona  
Aztreonam-ceftazidima

#### Identidad en la cadena lateral R2

Cefalexina-cefadrina  
Cefotaxima-cefalotina

## Betalactámicos

Los betalactámicos son la causa más frecuente de reacciones alérgicas a fármacos, como se comentaba al inicio.

En la mayoría de los países hay un gran consumo de amoxicilina y, en cambio, está disminuyendo progresivamente el uso de bencilpenicilina<sup>13</sup>.

Los betalactámicos se consideran haptenos, ya que tienen un bajo peso molecular y precisan de moléculas transportadoras para adquirir su poder inmunógeno.

### Estructura y determinantes antigénicos

Los betalactámicos contienen un anillo tiazolidínico junto con una cadena lateral al menos, la cual es la causa de las diferencias dentro de cada grupo.

La mayor parte de las moléculas de penicilina se unen a los grupos amino de las proteínas transportadoras cercanas, y así constituyen el determinante antigénico mayor, el bencilpeniciloil. El bencilpeniciloil-polilisina (PPL) se utiliza para realizar las pruebas cutáneas. Hay determinantes menores que también desencadenan respuestas IgE mediadas; por ello, en las pruebas cutáneas se utiliza asimismo una mezcla de determinantes menores (MDM).

Los anticuerpos IgE frente a las penicilinas pueden ser específicos frente a la porción nuclear del betalactámico, su anillo, común a todas las penicilinas, o bien pueden ser específicos de las cadenas laterales. Si la IgE fuese específica frente a las cadenas laterales, se producirán reacciones selectivas. Hay que tener en cuenta que betalactámicos de diferentes grupos pueden tener cadenas laterales idénticas, como ocurre en el caso de la amoxicilina y cefadroxilo. Por este motivo, es muy importante conocer la cadena lateral de los diferentes betalactámicos (tabla 2).

### Protocolos diagnósticos propuestos en la sospecha de alergia a betalactámicos

Como en el resto fármacos, el diagnóstico de la alergia a los betalactámicos se basa en la clínica, las pruebas cutáneas, ocasionalmente, en las pruebas de laboratorio y finalmente en la prueba de exposición oral.

Se procede de diferente manera si la reacción fue inmediata (menos de una hora) o no inmediata (más de una hora) (fig. 1).

### Reacción inmediata

Podremos estudiar la IgE específica frente a penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor. Los valores de IgE tienden a negativizarse con el tiempo, de forma que cuando se estudia al paciente después de 2 años desde la reacción, la probabilidad de encontrar aún IgE

## Lectura rápida



### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de una reacción alérgica a un medicamento suelen ser similares a las descritas para las reacciones alérgicas en general. Las más frecuentes en niños son las cutáneas.



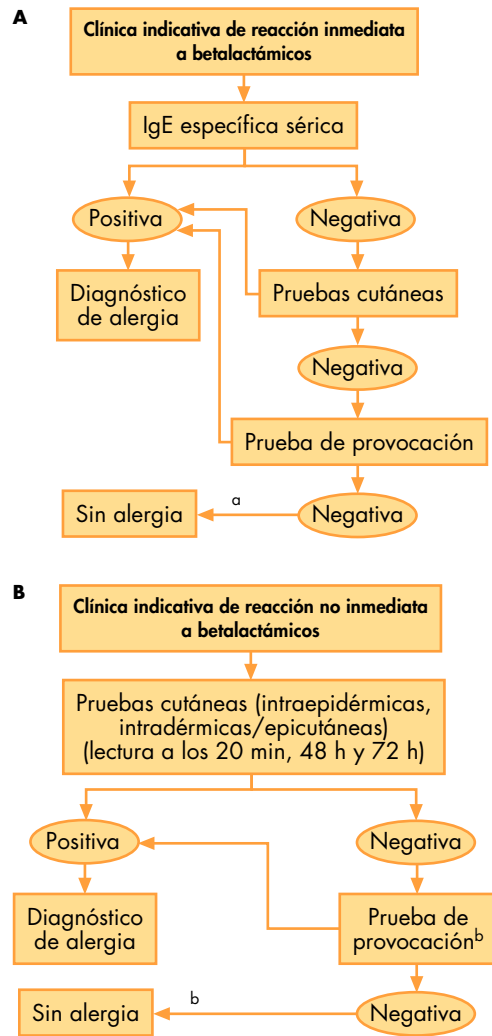
## Lectura rápida



### Diagnóstico

A la hora de estudiar una posible reacción adversa a un fármaco, basaremos el diagnóstico en 4 pilares: la historia clínica, las pruebas de laboratorio, las pruebas cutáneas y la prueba de exposición o de provocación.

La prueba de provocación o exposición controlada es un procedimiento habitual en el estudio de la hipersensibilidad a medicamentos, ya que las pruebas in vitro son pocas veces útiles y las cutáneas en numerosas ocasiones son negativas, sin que ello descarte la alergia a ese fármaco. Consisten en la administración de cantidades crecientes del fármaco estudiado hasta llegar a la dosis terapéutica para la edad y el peso del paciente.



**Figura 1.** A) Protocolos habituales en el tratamiento de la sospecha de reacción por betalactámicos. Ig: inmunoglobulina. B) Algoritmo diagnóstico habitual en el tratamiento de la sospecha de reacción adversa a un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ante un único episodio. AAS: ácido acetilsalicílico. <sup>a</sup>Si hay reacción antigua, volverla a provocar. <sup>b</sup>Salvo que la gravedad de la reacción la contraindique.

específica frente a betalactámicos es muy pequeña<sup>4</sup>. La prueba finaliza al menos tras 2 h de observación desde la última dosis, nunca se debe dar el alta antes. La mayoría de los profesionales realizan una reprovocación entre 3 y 8 semanas después de la primera provocación, si ésta fue negativa, cuando la reacción estudiada sucedió más de un año antes.

### Reacción no inmediata

En este caso no se dispone de una técnica in vitro con suficiente sensibilidad que nos permita hacer ese tipo de diagnóstico. Si la lectura de las pruebas cutáneas a los 20 min, 48 h y 72 h es negativa, se procederá a la prueba de expo-

sición, salvo que la gravedad de la reacción estudiada lo contraindique.

### ¿Con qué fármaco se realizará la prueba de exposición?

Si la reacción ocurrió con penicilina G intramuscular, se realiza la provocación con penicilina V. Si ocurrió con una aminopenicilina, se suele emplear la implicada. Si la reacción ocurrió con una cefalosporina, se suele descartar primero la reacción al anillo betalactámico mediante la provocación con penicilina V o amoxicilina y, posteriormente, la cefalosporina implicada u otra (generalmente cefuroxima). Por último, se administra una cefalosporina parenteral, que puede ser la implicada u otra distinta. No hay un consenso en el modo de actuar.

Cuando las pruebas de provocación son positivas al PPL o MDM, se trata de un paciente alérgico a todo el grupo, pero si las pruebas son positivas para el fármaco implicado solamente se procederá a la provocación con penicilina V. Si esta fuese negativa, se tratará de una reacción selectiva.

Si las pruebas son positivas para las penicilinas, se realizarán pruebas con cefalosporinas. La cefuroxima tiene una cadena lateral diferente al resto de betalactámicos y se utiliza con frecuencia en las pruebas de provocación, ya que suele tolerarse bien. Se suele utilizar como cefalosporina parenteral la cefotaxima o la ceftriaxona. Se evitan las cefalosporinas de primera generación, ya que son las más parecidas en su estructura a la penicilina.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas con diferente cadena lateral es aproximadamente de un 10%<sup>14</sup>.

### ¿Qué fármacos se prohibirán ante una positividad?

Si la positividad en las pruebas de provocación fuese selectiva, habrá que prohibir el fármaco implicado, así como todos los betalactámicos que compartan la misma cadena lateral. La amoxicilina y la ampicilina no tienen exactamente la misma cadena lateral, pero son muy similares y se prohíben las 2 si hay positividad de una de ellas, y asimismo se prohíben las cefalosporinas con cadenas laterales similares (cefadroxilo, cefalexina y cefaclor).

En el caso de positividad para las penicilinas, pero con tolerancia a las cefalosporinas, se prohibirán las penicilinas, las aminopenicilinas, el cefadroxilo, la cefalexina y el cefaclor, y se permitirá utilizar las cefalosporinas probadas.

### El cefaclor

Se han publicado numerosas reacciones similares a la enfermedad del suero tras la toma de cefaclor, y se ha llegado a la incidencia de estos



cuadros hasta en el 0,2% por cada uso de éste fármaco<sup>14</sup>. Los síntomas consisten, como la enfermedad del suero, en fiebre, exantema y artritis. Aparece en las primeras 2 semanas de tratamiento y suele resolverse en 2-8 semanas, aunque es frecuente que empeore, aun después de haber retirado el fármaco. A diferencia de la enfermedad del suero, aquí no aparecen inmunocomplejos ni depósitos de Ig en el endotelio vascular.

Los pacientes con este tipo de reacción toleran sin problema el resto de las cefalosporinas.

## Antiinflamatorios no esteroideos

En nuestro medio, los más utilizados son el paracetamol y el ibuprofeno. Ha disminuido mucho el uso del ácido acetilsalicílico (AAS). Los AINE pertenecen a diferentes grupos químicos (tabla 3). Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima que cataliza la conversión del ácido

araquidónico en prostaglandinas. Se ha comprobado que hay un incremento de los leucotrienos cisteínicos tras la exposición a AINE<sup>15</sup>. A pesar de ello, se ha comprobado que la administración de antileucotrienos no evita el desarrollo de reacciones anafilactoides por AINE<sup>16</sup>.

### Manifestaciones clínicas en las reacciones a AINE

Se han descrito numerosas manifestaciones clínicas en las reacciones a AINE, pero en las pruebas de provocación suelen surgir reacciones cutáneas, como urticaria con o sin angioedema, reacciones respiratorias, o bien manifestaciones sistémicas anafilactoides<sup>17</sup>.

Dentro de las manifestaciones respiratorias, es típica el asma inducida por AINE, en la cual generalmente se desarrolla inicialmente una rinosinusitis que puede cursar con pólipos. El síndrome formado por la tríada: rinitis con pólipos, asma e hipersensibilidad al AAS se ha llamado "síndrome ASA". Este síndrome y el asma inducida por AINE se observan generalmente en adultos<sup>18</sup>.

Las reacciones cutáneas por AINE (urticaria y/o angioedema) afectan con más frecuencia a los niños atópicos, y se ha estimado en ellos una frecuencia de hasta el 4%<sup>19</sup>.

Las reacciones de tipo anafilactoide parecen afectar más a mujeres, y los fármacos más implicados son las pirazolonas y los derivados de ácido acético<sup>18</sup>.

### Patrones de respuesta y reactividad cruzada entre AINE

Hay pacientes con reactividad selectiva para un solo grupo estructural de AINE y que, por tanto, tendrán una amplia gama de fármacos como alternativa. En cambio, otros pacientes tendrán un patrón de reactividad múltiple, con reacción a 2 o más grupos estructurales y, por ello, con pocas alternativas de tratamiento antiinflamatorio. Éste tipo de reactividad se denomina "intolerancia a los AINE", la cual no está mediada por la IgE<sup>17</sup>. Todos los AINE que inhiben la ciclooxigenasa-1 pueden presentar reactividad cruzada entre sí, pero es necesario establecer, mediante provocaciones, si se trata de una reacción selectiva, o de una intolerancia a los AINE<sup>18</sup>.

### Diagnóstico de la sospecha de alergia a AINE

No hay actualmente ninguna prueba in vitro que nos permita este diagnóstico. Las pruebas cutáneas únicamente pueden ser útiles en las reacciones selectivas inmediatas<sup>20</sup>. Por ello, debemos llegar a la prueba de provocación oral, salvo en reacciones sistémicas graves que

## Lectura rápida



### Betalactámicos

Los betalactámicos, principalmente la amoxicilina, son la causa más frecuente de reacciones alérgicas a fármacos en los niños. En la mayoría de los países hay un gran consumo de amoxicilina y, en cambio, el uso de bencilpenicilina está disminuyendo progresivamente.

Los anticuerpos IgE frente a las penicilinas pueden ser específicos frente a la porción nuclear del betalactámico, su anillo, común a todas las penicilinas, o bien pueden ser específicos para las cadenas laterales. Si la IgE fuese específica frente a las cadenas laterales se producirán reacciones selectivas. Hay que tener en cuenta que betalactámicos de diferentes grupos pueden tener cadenas laterales idénticas, por lo cual es importante conocer la cadena lateral de los diferentes betalactámicos.

Se han publicado numerosas reacciones similares a la enfermedad del suero (enfermedad del suero-like) tras la toma de cefaclor (un 0,2% por cada uso de éste fármaco). Cursa con fiebre, exantema y artritis, no aparecen inmunocomplejos ni depósitos de Ig en el endotelio vascular. Los pacientes con este tipo de reacción toleran sin problema el resto de las cefalosporinas.



**Tabla 3.** Clasificación de los principales grupos de los antiinflamatorios no esteroideos

#### Ácidos carboxílicos

Ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina

#### Ácido acético

Diclofenaco, aceclofenaco, indometacina, tolmetín, sulindac, ketorolaco, etodolaco

#### Pirazolonas

Dipirona, propifenazona, fenilbutazona, metamizol

#### Ácidos antranílicos

Flumefenámico, meclofenámico, mefenámico, niflúmico, etofenamato, glafenina

#### Ácido propiónico

Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, piroprofeno, flurbiprofeno, fentiazac, ibuproxam

#### Ácidos enólicos

Piroxicam, tenoxicam, droxicam

#### No ácidos

Nabumetona, bufexamac

#### Derivados del paraaminofenol

Paracetamol o acetaminofeno

#### Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

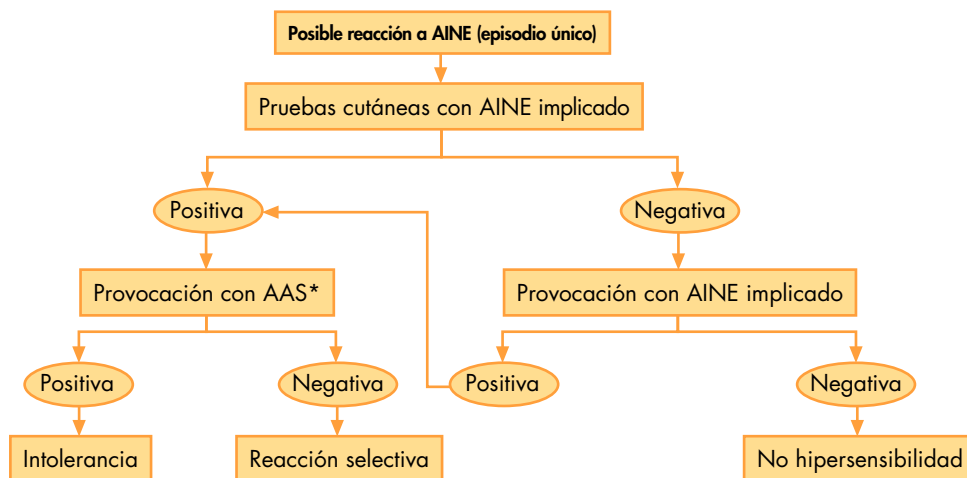
## Lectura rápida



### Antiinflamatorios no esteroideos

Hay pacientes con reactividad selectiva para un solo grupo estructural de AINE y que, por tanto, tendrán una amplia gama de fármacos como alternativa. En cambio, otros pacientes tendrán un patrón de reactividad múltiple, con reacción a 2 o más grupos estructurales y, por ello, con pocas alternativas de tratamiento antiinflamatorio. Este tipo de reactividad se denomina "intolerancia a los AINE", la cual no está mediada por la IgE.

En las intolerancias a AINE debemos tener en cuenta que con el paracetamol hay una baja incidencia de reactividad cruzada a las dosis habituales, en torno al 3-6%, pero en los adultos se ha visto que aumenta la incidencia de esta reactividad cruzada con dosis  $\geq 1$  g de paracetamol, por lo que en niños intolerantes a AINE sería recomendable realizar una provocación a 15 mg/kg de paracetamol y recomendarles esta dosis si la toleran, ya que el paracetamol es la alternativa más adecuada a estas edades.



**Figura 2.** Diagnóstico de sospecha de la alergia a AINE. AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo. \*En función de la gravedad, valorar provocación con alternativa terapéutica (paracetamol a 15 mg/kg).

la contraindiquen. También se evitará la provocación con el fármaco implicado en reacciones selectivas y no inmediatas (vasculitis, eritema multiforme, etc.). Si no se provoca con el fármaco implicado, se deberá realizar la prueba con un AINE de otro grupo o con un fármaco alternativo para comprobar su tolerancia.

No hay consenso a la hora de realizar estas pruebas de provocación (fig. 2), y generalmente se administran dosis crecientes con un intervalo entre 30 min y 2-3 h, según el AINE estudiado. Con AAS se suelen realizar las pruebas en 2 días.

### Alternativas terapéuticas en las intolerancias a los AINE

Si diagnosticamos a un paciente como intolerante a AINE, debemos tener en cuenta que con el paracetamol hay una baja incidencia de reactividad cruzada a las dosis habituales, en torno al 3-6%, pero en los adultos se ha visto que aumenta la incidencia de esta reactividad cruzada con dosis  $\geq 1$  g de paracetamol<sup>21</sup>. En niños intolerantes a AINE sería recomendable realizar una provocación a 15 mg/kg de paracetamol y recomendarles esta dosis si la toleran, ya que el paracetamol es la alternativa más adecuada a estas edades<sup>22</sup>.

En adultos, se utiliza como alternativa, previa provocación, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectivos, como el celecoxib. Otra alternativa frecuentemente tolerada en diferentes series es el uso, previa provocación, de meloxicam<sup>23</sup>, fármaco que no se utiliza en menores de 15 años.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología  
■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado

- Gambosa PM. Alergia a medicamentos. En: *Alergológica. Factores Epidemiológicos, Clínicos y Socioeconómicos de las Enfermedades Alérgicas en España en 2005*. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Schering-Plough, editores. 2005. p. 257-82.
- Torres MJ, Moyorga C. Fisiopatología. En: *Alergia a medicamentos*. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Sanidad ediciones; 2005. p. 17-32.
- De Weck AL. Drugs as allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:1047-50.
- Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P, et al. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:192-7.
- Giner MT. Hipersensibilidad a medicamentos. *Pediatr Integral*. 2005;9:623-41.
- Galindo PA, Borja J, Gomez E, Mur P, Gudin M, Garcia R, et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12:299-304.
- Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate betalactam allergy. *Allergy*. 2007;62:47-52.
- Torres MJ, Moreno E, Blanca M. Betalactámicos I: hipersensibilidad a penicilinas. En: *Alergia a medicamentos*. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Sanidad ediciones; 2005. p. 33-56.
- Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:451-63.
- Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56:850-6.
- Dreborg S, Backmann A, Basomba A, Bousquet J, Diegues P. Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Subcommittee on Skin Tests of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989;44(Suppl 10):1-59.
- Fernández-Benítez M, Navarro M, Gartner S. Diagnóstico de asma bronquial. En: García-Marcos L, Garde J, Escribano A, Malmierca F, editores. *Asma en pediatría*. Barcelona: Edipharma; 2002. p. 103-32.
- Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:407-15.
- Moreno E, Torres MJ, Blanca M. Betalactámicos II: hipersensibilidad a cefalosporinas y otros betalactámicos. En: *Alergia a medicamentos*. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Sanidad ediciones; 2005. p. 57-84.
- Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:771-5.
- Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:156-7.
- Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:678-85.
- Ortega N, Quiralte J. Las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (I): manifestaciones clínicas y mecanismos fisiopatológicos. En: *Alergia a medicamentos*. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Sanidad ediciones; 2005. p. 99-118.
- Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000;10:277-9.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:101-6.
- Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:480-5.
- Porto Arceo JA. Special features of NSAID intolerance in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31:109-25.
- Gala G, Fernández R. Tolerancia a meloxicam en pacientes intolerantes a antiinflamatorios no esteroideos. *Allergol Immunol Clin*. 2003;18:275-9.

## Bibliografía recomendada

**Torres MJ, Moyorga C. Fisiopatología. En: Alergia a medicamentos. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Sanidad ediciones; 2005. p. 17-32.**

*Capítulo de la monografía sobre alergia a medicamentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Importante para entender los mecanismos generales implicados en las reacciones alérgicas a fármacos.*

**Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P, et al. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later. Clin Exp Allergy. 2002;32:192-7.**

*Excelente revisión de la alergia a betalactámicos, principalmente de la reactividad cruzada entre ellos, realizada por un grupo de autores que son un referente actual en este campo. Dado que los betalactámicos son los fármacos más implicados en las reacciones alérgicas, consideramos su lectura muy interesante.*

**Greenberger PA. 8. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S464-S470.**

*Artículo de revisión sobre la alergia a fármacos. En una de sus tablas realiza una estimación interesante del riesgo (alto, moderado o bajo) de ciertas situaciones que se plantean con frecuencia ante un paciente con sospecha de alergia a fármacos.*

**Giner MT. Hipersensibilidad a medicamentos. Pediatr Integral. 2005;9:623-41.**

*Importante artículo de revisión sobre las reacciones adversas a medicamentos en la población pediátrica, con una detallada exposición de la fisiopatología y de las manifestaciones clínicas.*