



Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo II

METÓDICA DIAGNÓSTICA EN ALERGIA A LOS FÁRMACOS

Dr. J. M. Negro Álvarez

Dr. J. Hernández García

Al establecer un orden jerárquico sobre las acciones para estudiar a un paciente presuntamente alérgico a fármacos, la anamnesis es la “reina” de todas ellas, y quedan las demás supeditadas a lo que ésta nos diga. La historia clínica nos indicará si la enfermedad alérgica existe y nos orientará con bastante fidelidad hacia su diagnóstico etiológico. El resto de las exploraciones que hagamos no harán más que confirmar, en la mayoría de las ocasiones, lo que ya presumíamos por la anamnesis.

Es esencial recoger la historia clínica de la forma más detallada posible, sin prisas, con paciencia, de forma minuciosa y exhaustiva, con tiempo por delante, e insistir una y otra vez, en todos los puntos.

¿Cómo realizar la anamnesis?

En nuestra experiencia, la mejor forma de recoger una buena historia clínica es “dejando hablar” al enfermo o, si se trata de un niño, al familiar más próximo. Una vez que nos ha referido su problema, dirigimos directamente nuestro interrogatorio hacia una serie de datos que consideramos fundamentales para hacer el diagnóstico etiológico.

¿Qué datos nos puede proporcionar la anamnesis?

La historia clínica nos orientará acerca de los siguientes puntos:

- ❖ La identificación de las reacciones presuntamente alérgicas, y descartar aquellas que puedan deberse a otros mecanismos.
- ❖ El tiempo transcurrido y el número de dosis administradas hasta que haya aparecido la reacción.
- ❖ La enfermedad por la que se prescribió el medicamento, que nos puede orientar hacia el medicamento prescrito en el caso de que el paciente no lo recuerde.
- ❖ La relación detallada de todos los fármacos que tomaba el paciente en el momento de iniciarse el cuadro clínico.
- ❖ El tiempo transcurrido entre la administración de los fármacos y la aparición del cuadro clínico.
- ❖ El tipo de cuadro clínico que ha presentado el paciente. Algunos medicamentos producen ciertas reacciones alérgicas con suficiente frecuencia, de manera que si nos encontramos ante una de ellas, pensemos que ese fármaco es el responsable del cuadro clínico, por ejemplo el asma

inducido por las AINE, o el exantema fijo inducido por las pirazolonas.

- ❖ El tiempo desde la última reacción.
- ❖ La desaparición de los síntomas una vez suprimida la administración del fármaco.
- ❖ Las drogas que el enfermo ha tolerado con posterioridad a la reacción, sobre todo las de estructura química similar o que presentan sensibilidad cruzada con la sospechosa, ya que nos permitirá en muchas ocasiones descartar como medicamento responsable de la sensibilización a una o más familias farmacológicas.

Todos estos datos pueden ser suficientes, en algunos casos, para descubrir el medicamento responsable de la reacción referida por el paciente.

Finalmente, también tendremos en cuenta al realizar la anamnesis que, en los pacientes que no han tomado previamente el medicamento, es raro que se presente la reacción antes de una semana de tratamiento continuo, pero que, posteriormente, puede aparecer en cualquier momento, aun después de transcurridos varios meses o años de su administración continuada o intermitente.

Es preciso tener en cuenta que los pacientes pueden haber estado en contacto con el fármaco de manera inadvertida, como β -lactámicos en la leche, etc.

Si el medicamento se administra junto con un vehículo destinado a retrasa su absorción (benzatina, etc.), con la siguiente liberación lenta de la droga, la reacción alérgica puede manifestarse semanas o hasta meses después de haberse

interrumpido su administración. En estos casos, deberá extremarse al máximo la anamnesis, pues, de no hacerlo así, puede pasar inadvertida la verdadera droga causante de la enfermedad alérgica.

Cuando, a pesar de todo, no conseguimos identificar la droga responsable, tendremos que recurrir a la realización de pruebas cutáneas e insistir en que nunca deberán hacerse como primera medida de diagnóstico, sino en función de una historia clínica previa.

Al realizar las pruebas cutáneas con los medicamentos tal y como se presentan en el comercio, deberemos de tener muy en cuenta los siguientes hechos:

1) Como la mayor parte de los fármacos son haptenos, en la inmensa mayoría de las ocasiones obtendremos un resultado negativo, sin que por ello podamos excluir la existencia de

una sensibilización.

2) Como su realización podría reproducir el cuadro clínico que motivó la consulta del enfermo, deberán extremarse las medidas de seguridad necesarias para garantizar la integridad del paciente.

3) Pueden obtenerse reacciones positivas inespecíficas, sobre todo, con la intradermorreacción, ya sea que se trate de una droga liberadora de histamina (sin reacción antígeno-anticuerpo) o por efecto tóxico o irritativo.

Metodología para el diagnóstico de la alergia a los fármacos

Aunque son múltiples las técnicas complementarias que han sido preconizadas para el estudio de la alergia a los medicamentos, la metodología que, actualmente, se utiliza es la siguiente:

1. Realizar una anamnesis detallada y bien dirigida. En ocasiones ya tendremos el diagnóstico.

2. Informar al paciente y obtener la firma del consentimiento informado.

3. Pruebas cutáneas:

- ❖ De hipersensibilidad inmediata.
- ❖ Epicutánea (en ocasiones).
- ❖ Prick-test. Es la que habitualmente utilizamos.
- ❖ Intradermorreacción (según el fármaco y con las diluciones adecuadas).
- ❖ De hipersensibilidad tardía.
- ❖ A veces intradermorreacción con lectura a las cuarenta y ocho horas.
- ❖ Parche y fotoparche.

4. Cuantificación de la IgE específica mediante el ImmunoCAP system de Pharmacia: peniciloil G y V, amoxicilina, cefaclor, insulina, etc.

5. Prueba de exclusión con los fármacos menos sospechosos de ser responsables de la reacción.

6. Pruebas de provocación

- ❖ Oral (dosis progresivamente crecientes).
- ❖ Parenteral (diluciones progresivamente menores).

7. En ocasiones pruebas de reprovocación entre las 3 y 4 semanas.

Glosario

- ❖ Cellular Allergen Stimulation Test (CAST). Cuantifica la liberación de los sulfidoleucotrienos (LTC₄ y sus metabolitos LTD₄ y LTE₄) a partir de los leucocitos sanguíneos tras su incubación con los fármacos. Según la opinión de la European Network for Drug Allergy (ENDA), hacen falta más estudios que validen la utilidad del método.
- ❖ Cytometric Basophil Activation Test (FLOW-CAST o BASO-TEST). Se basa en la evaluación citométrica de CD63 en basófilos sanguíneos tras la incubación de éstos con fármacos. Son necesarios más estudios que validen la utilidad del método.
- ❖ ImmunoCAP-System de Pharmacia. Es un fluoroenzimo-inmunoensayo que permite la cuantificación de la IgE sérica específica. Es menos sensible que las pruebas cutáneas.
- ❖ ImmunoCAP Triptasa. Es un test in vitro que mide el nivel de la triptasa liberada por los mastocitos en el suero humano. Se han encontrado niveles elevados de triptasa en sangre tras anafilaxia por medicamentos.
- ❖ Intradermorreacción. Se utiliza una jeringa desechable de 1 ml con aguja de bisel corto (12x0,4 mm, nº. 27G), que se llena con 0,1 a 0,2 ml de la solución por probar. Se expulsa completamente el aire de la jeringa y la aguja. La inyección se realiza en la superficie volar del antebrazo, la jeringa en un ángulo de 45° con la superficie cutánea y el bisel hacia abajo, de cara a la piel. El bisel debe penetrar completamente entre las capas de la piel y dejar afuera el resto de la aguja. A continuación, se presiona suavemente el émbolo con lo que, al introducirse el líquido, se formará una pápula que deberá alcanzar unos 3 mm de diámetro.
- ❖ En el caso de que no se forme pápula o penetre una burbuja de aire, deberá retirarse la aguja e intentar la prueba en otro sitio. El volumen inyectado debe ser de 0,02 a 0,05 ml. La lectura se realiza alrededor de 15 minutos después de la inyección. Se compara el tamaño de la pápula producida por el alérgeno con la de los controles de positividad y negatividad.
- ❖ Puntura. Se coloca una gota del fármaco sobre la piel y, acto seguido, se pasa una lanceta, verticalmente en relación con la superficie cutánea, a través de la gota del fármaco hasta el interior de las capas superficiales de la piel, sin llegar a sangrar, se retira al cabo de un segundo (Normas de la EAACI). Para evitar el sangrado, se utilizan lancetas con punta de 1 mm (lancetas de Morrow-Brown, Østerballe, Dome-Hollister Stier o similares). La lectura se realiza entre 10 y 15 minutos después de su realización. Habitualmente, se miden (directamente o tras transferencia a papel mediante cinta adhesiva) el diámetro mayor y su perpendicular por el punto medio y se calcula la semisuma de ambos. Para mayor precisión, puede marcarse el contorno de la pápula con un rotulador de punta fina y transferirlo a papel mediante cinta adhesiva (Scotch Magic, 3M). Según la

normativa de la EAACI, se considera una prueba positiva si este valor es igual o superior a 3 mm.

En la punción modificada (prick-test), la lanceta (puede usarse, igualmente, aguja hipodérmica 12x28, nº 27) se pasa también a través de la gota del extracto y se inserta en un ángulo de 45° dentro de la piel. Según se retira, se levanta ligeramente la piel, con lo que se produce una mínima lesión cutánea, que deberá ser lo suficientemente superficial para no producir hemorragia

- ❖ Pruebas cutáneas. La prueba cutánea de lectura inmediata consiste en reproducir una reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato, mediante la introducción en la piel de una pequeña cantidad del alérgeno sospechoso. En el caso de β -lactámicos, el 30% de los pacientes alérgicos no pudieron ser diagnosticados mediante pruebas cutáneas. Estudios retrospectivos han demostrado que, a mayor intervalo entre la reacción y el estudio, menos posibilidad de encontrar una prueba positiva.
- ❖ Prueba del parche. Sólo es útil en reacciones a fármacos en los que se sospecha que están mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad retardada. En el caso de tratarse de una fotodermatitis, debe realizarse una prueba del fotoparche.
- ❖ Test de Degranulación de Basófilos (TDB). Cuando se incuban basófilos de pacientes alérgicos, con el alérgeno específico al que están sensibilizados, se produce una degranulación, y puede cuantificarse el porcentaje de basófilos degranulados. Actualmente, no es una técnica en uso.
- ❖ Test de Liberación de Histamina (TLH). Cuando se incuban basófilos de pacientes alérgicos, con el alérgeno específico al que están sensibilizados, se produce una degranulación y, por tanto, una liberación de mediadores, entre ellos la histamina, que puede ser medida por métodos fluorimétricos o de radioinmunoanálisis. El elevado coste del equipo, unido a que, en la mayoría de las ocasiones, los fármacos actúan como haptenos hace que no se utilice en la práctica clínica diaria.
- ❖ Test de Transformación Linfoblástica (TTL). Se basa en la proliferación de linfocitos tras su incubación con los fármacos supuestamente responsables de la reacción adversa. Aunque recientemente Pichler y cols. han vuelto a "resucitar" esta técnica, son necesarios más estudios que la avalen.
- ❖ 3gAllergy. Técnica de nueva generación que sustituye al Immulite 2000 y 2500 en la cuantificación de la IgE sérica específica, desarrollada por Diagnostic Products Corporation (DPC). Tiene limitaciones similares a las del ImmunoCAP-System de Pharmacia.

Bibliografía

- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P for ENDA*, and the EAACI interest group on drug hypersensitivity Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51
- Hernández García J. Manual práctico de alergia a fármacos. Murcia: Diego Marin 2005.
- Pichler WJ, Tilkch J, Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P, for ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 10: 961-1082.
- Comité de Alergia a Medicamentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergia a medicamentos. Madrid: Sanidad Ediciones 2005.