

LA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS Y PROTOCOLOS PARA SU TRATAMIENTO¹

Roy Patterson,² Richard D. DeSwarte,² Paul A. Greenberger²
y Leslie C. Grammer²

Se presentan en este artículo una serie de normas para el diagnóstico, la valoración, el tratamiento y la prevención de las reacciones medicamentosas de origen alérgico que se observan con mayor frecuencia en la práctica clínica. La exposición está basada fundamentalmente en la experiencia adquirida a lo largo de varios años por un grupo de alergólogos de la Universidad Northwestern, en Chicago, Estados Unidos de América.

Las reacciones adversas a los medicamentos mediadas por mecanismos inmunitarios se pueden agrupar de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs (1). La hipersensibilidad inmediata o de tipo I es mediada por los anticuerpos de IgE adheridos a la superficie de los mastocitos, también llamados células cebadas. Los antígenos entrelazan las moléculas de IgE y esto provoca la liberación de mediadores que causan manifestaciones clínicas en los

órganos de choque, tales como broncospasmo, urticaria, etc.

Las reacciones citotóxicas o de tipo II se producen cuando el anticuerpo reacciona con un antígeno ligado a una célula, lo cual activa el sistema del complemento y da lugar a lesiones celulares. Otro mecanismo que causa reacciones de tipo II, y que es independiente del complemento, produce lesiones celulares cuando el anticuerpo se liga al antígeno unido a la membrana celular y las células mononucleares se adhieren al anticuerpo mediante el receptor para el Fc (fragmento cristalino).

En las reacciones de tipo III (reacciones de Arthus) intervienen complejos antígeno-anticuerpo. Estos pueden fijar y activar el complemento, lo cual induce una concentración de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares que liberan enzimas causantes de daño tisular.

¹ Se publica en *New England and Regional Allergy Proceedings*, Vol. 7, No. 4, 1986, con el título "Drug Allergy and Protocols for Management of Drug Allergies". © *New England and Regional Allergy Proceedings*, 1986. Investigación subsidiada con la subvención AI 11403 del Instituto Nacional sobre Alergia y Enfermedades Infecciosas (INAEI).

² Universidad Northwestern, Departamento de Medicina, Sección de Alergias e Inmunología y Centro sobre Asma y Enfermedades Alérgicas, Chicago, IL, Estados Unidos de América. Dirección postal: Roy Patterson, MD, Department of Medicine, Northwestern University Medical School, 303 East Chicago Avenue, Chicago, IL 60611, EUA.

En las reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad retardada no participan anticuerpos sino los linfocitos T, específicamente sensibilizados para reconocer un determinado antígeno. Esos linfocitos T sensibilizados liberan factores quimiotácticos que atraen a otros linfocitos y células mononucleares que, por último, causan inflamación y lesiones tisulares.

Empleando el sistema de Gell y Coombs, se pueden clasificar con facilidad muchas de las reacciones a los medicamentos, tales como la anafilaxis y la enfermedad del suero. No obstante, existen otras reacciones —como la hepatitis producida por el halotano— que parecen ser mediadas por un mecanismo inmunitario pero no encajan en el esquema clásico de dichos autores. También se producen reacciones, como las de tipo anafilactoide desencadenadas por los medios de contraste radiográfico, que son semejantes a las de origen inmunitario aunque no se ha logrado demostrar un mecanismo de ese tipo.

A pesar de las dificultades para clasificar las reacciones causadas por medicamentos, se ha logrado establecer criterios pragmáticos que se pueden aplicar a los problemas clínicos provocados por ellas. Presentamos a continuación los criterios para el tratamiento de las reacciones de origen medicamentoso que se observan en la práctica clínica.

CONSIDERACIONES GENERALES

Clasificación

Aunque este artículo se refiere principalmente al tratamiento de las reacciones alérgicas a los fármacos, es útil considerar esa hipersensibilidad en relación con otros efectos adversos producidos por los medicamentos. Se puede encontrar un análisis más detallado en otro trabajo (2).

Reacciones adversas previsibles. En general, estas reacciones dependen de la dosis y se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos de la sustancia; se presentan en personas por lo demás normales.

a) *Sobredosificación o intoxicación.* Ambas están directamente relacionadas con la cantidad total del fármaco en el organismo y pueden afectar a cualquier individuo siempre que se sobrepasa el valor umbral.

b) *Efectos colaterales.* Son efectos farmacológicos inconvenientes para la terapéutica, pero a menudo no se pueden evitar; se producen con las dosis ordinariamente prescritas.

c) *Efectos secundarios.* Son el resultado indirecto pero no inevitable de los efectos farmacológicos del medicamento; por ejemplo, la aparición ocasional de colitis pseudomembranosa durante un tratamiento antimicrobiano.

d) *Interacciones medicamento-sas.* Dos o más fármacos que se administran juntos pueden actuar en forma independiente o pueden interactuar, ya sea aumentando o disminuyendo el efecto previsto o provocando una reacción indeseada.

Reacciones adversas imprevisibles. En general, no dependen de la dosis y es común que no se relacionen con la actividad farmacológica del medicamento; se observan con frecuencia en individuos susceptibles.

a) *Intolerancia*. Se define como la existencia, en personas susceptibles, de un umbral más bajo para los efectos farmacológicos normales de un medicamento; por ejemplo, el tinnitus que sufren algunos individuos al recibir dosis normales o incluso pequeñas de ácido acetilsalicílico.

b) *Reacciones de idiosincracia*. Son reacciones cualitativamente aberrantes que no se explican por los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Los individuos susceptibles pueden tener un defecto genético que solo se hace evidente al exponerse a un medicamento; por ejemplo, la anemia hemolítica que se produce en personas cuyos eritrocitos carecen de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cuando se les administra primaquina u otros fármacos oxidantes.

c) *Reacciones alérgicas y pseudoalérgicas*. Son reacciones cualitativamente aberrantes en las que se puede comprobar o, más a menudo, sospechar la intervención de un mecanismo inmunitario. Las reacciones pseudoalérgicas tienen manifestaciones clínicas similares, pero el suceso desencadenante no implica una reacción entre el fármaco y anticuerpos específicos contra este o contra linfocitos T sensibilizados.

Criterios de identificación

Aun en los casos en que no hay indicios de la intervención directa de mecanismos inmunitarios, los criterios siguientes pueden ser de utilidad para distinguir las reacciones alérgicas de origen medicamentoso de otros efectos adversos de los fármacos.

1. Las reacciones alérgicas se producen en un pequeño porcentaje de las personas que reciben el medicamento.

2. Las manifestaciones clínicas observadas no se asemejan a los efectos farmacológicos conocidos de la sustancia.

3. Si no ha habido exposición previa al fármaco, los síntomas alérgicos rara vez aparecen durante la primera se-

mana de tratamiento continuo. En general, es raro que sean causadas por medicamentos que se han administrado sin inconvenientes durante varios meses o por más tiempo.

4. La reacción puede parecerse a otras reacciones alérgicas conocidas, por ejemplo, anafilaxis, urticaria, asma y enfermedad del suero. No obstante, se han atribuido a hipersensibilidad a los fármacos diversas erupciones cutáneas (especialmente exantemas), fiebre, manifestaciones pulmonares (en particular, infiltrados pulmonares con eosinofilia), hepatitis, nefritis intersticial aguda, vasculitis y el síndrome lúpico.

5. La reacción se puede provocar nuevamente administrando pequeñas dosis del fármaco sospechoso o de otras sustancias con estructura química similar o capaz de producir reacciones cruzadas.

6. La eosinofilia sanguínea o tisular puede indicar la presencia de un proceso alérgico.

7. Ocasionalmente se han identificado anticuerpos específicos o linfocitos T que reaccionan con el fármaco sospechoso. Sin embargo, en la práctica esto rara vez es útil para el diagnóstico, excepto cuando se trata de un agente terapéutico de peso molecular elevado (proteína).

8. Una vez que se suspende la administración del medicamento, la reacción generalmente desaparece en el lapso de unos días.

Prevención

Aunque el pronóstico de las reacciones alérgicas a los fármacos suele ser favorable, es preferible prevenirlas.

Consideraciones relacionadas con los medicamentos

- a) Se prescribirán fármacos solo cuando estén clínicamente justificados.
- b) Siempre que sea posible, se evitará la administración de sustancias con reconocida propensión a causar reacciones alérgicas.

Consideraciones relacionadas con los pacientes

- a) Es obvia la necesidad de preguntar al paciente (o a la persona responsable de este) si sufrió antes una reacción a un fármaco que se piensa prescribir.
- b) La constitución atópica no predispone a los sujetos a reacciones alérgicas de origen medicamentoso.

Detección de pacientes

- a) Es obligatorio realizar pruebas cutáneas en todos los individuos que van a recibir sueros heterólogos. Estas y las pruebas con otros fármacos se tratarán más adelante, en las secciones dedicadas a los problemas específicos que producen determinados medicamentos.

Método de administración

- a) Cuando sea apropiado, la vía de administración oral es quizá preferible a la parenteral, pues así es menos probable que se sensibilice el individuo.
- b) Los protocolos para el tratamiento de las reacciones alérgicas a los medicamentos, por ejemplo, la medicación previa con fines de prevención, la dosificación de prueba y la desensibilización, serán analizados en relación con los problemas específicos causados por ciertos fármacos.

Vigilancia después de una reacción

- a) El paciente (o la persona responsable de este) debe ser informado de la reacción. En todos los registros médicos se deben consignar las alergias del paciente.
- b) Hay que alentar a los médicos para que informen voluntariamente a las autoridades de salud sobre las reacciones adversas a los fármacos observadas en su práctica profesional.

Pautas para el tratamiento

Se presentan a continuación comentarios generales sobre el tratamiento de las reacciones alérgicas más importantes y frecuentes que producen los fármacos. Se puede encontrar información detallada sobre el tema en otras obras (2-4).

Anafilaxis

- a) Tratamiento inicial cuando se sospecha este diagnóstico:

1. Administrar solución acuosa de epinefrina al 1:1 000 en dosis de 0,01 ml/kg de peso corporal (máximo, 0,3 ml) por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM). Esta dosis se puede repetir dos veces, con intervalos de 15 minutos.
2. Si es pertinente, colocar un torniquete proximal en relación con el sitio de la inyección e infiltrar este sitio con 0,1 a 0,2 ml de solución acuosa de epinefrina al 1:1 000. Aflojar el torniquete cada 10 ó 15 minutos.
3. El paciente debe estar recostado, con los miembros inferiores elevados, a menos que sufra disnea. Asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias. Verificar los signos vitales cada 15 minutos.
4. Si se observa una respuesta inadecuada a la epinefrina, administrar clorhidrato de difenhidramina en dosis de 1 mg/kg de peso corporal (máximo, 50 mg) por vía IM o, lentamente, por vía IV.

- b) Tratamiento de la hipotensión:

1. Para elevar la presión arterial está indicada la restitución energética de líquidos por vía intravenosa.

2. Si no se obtiene una respuesta adecuada, administrar norepinefrina por vía IV, 4 a 8 mg (1 ó 2 ampollas) diluidos en 1 000 ml de solución glucosada al 5%, a razón de 0,5 a 3,0 ml/min, para mantener la presión sistólica entre 80 y 100 mmHg.

c) Tratamiento del broncospasmopersistente:

1. Administrar O₂ mediante una cánula nasal, a razón de 4 a 6 l/min.

2. Cuando el paciente no sufre hipotensión, inyectar aminofilina, 6 mg/kg, por vía intravenosa lentamente (en 15 a 20 minutos); para sostén, ajustar el goteo entre 0,5 y 0,9 (mg/kg)/hora.

3. Cada 2 a 4 horas, administrar por vía nasal un agonista beta₂ en aerosol, por ejemplo, 0,3 ml de metaproterenol diluido en 2,5 ml de solución salina.

d) Para prevenir la recurrencia (reacción de fase tardía):

1. Administrar inmediatamente 60 mg de prednisona (o un equivalente) por vía oral, y repetir esta dosis cada 6 horas.

e) Otras consideraciones:

1. Verificar que no aparezca edema laríngeo, ya que podría ser necesaria la traqueotomía.

2. Si se presenta un paro cardiorrespiratorio, utilizar los procedimientos ordinarios de reanimación cardiopulmonar.

3. Si el paciente no está hospitalizado, mantenerlo en observación durante la noche siguiente a una reacción grave.

4. Los pacientes que están recibiendo bloqueadores betadrenérgicos pueden necesitar un tratamiento más energético.

Erupciones medicamentosas

a) Erupciones leves (generalmente de tipo maculopapuloso o urticariano):

1. Para tratar el prurito y la urticaria están indicados los antihistamínicos, por ejemplo, el clorhidrato de difenhidramina en dosis de 1 mg/kg (máximo, 50 mg) por vía oral cada 4 a 6 horas; o el clorhidrato de hidroxizina en dosis de 25 mg (10 mg en los niños) cada 6 a 8 horas.

2. Si el efecto terapéutico del fármaco causante de la reacción es esencial, considerar la necesidad de continuar el tratamiento mientras esta persista.

b) Erupciones que progresan (especialmente si se acompañan de síntomas generales):

1. Administrar prednisona, en dosis de 60 mg/día (en los niños, 2 mg/kg), hasta que se atenúe la erupción; a partir de este momento reducir la dosis en forma gradual pero rápida.

Otras reacciones de hipersensibilidad

1. Cuando las reacciones son graves o ponen en peligro la vida del paciente, administrar de inmediato corticosteroides como se indicó anteriormente.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA PREVENCIÓN

Consentimiento con conocimiento de causa

Protocolos de la investigación. Cuando se trata de programas diseñados para realizar pruebas cutáneas, dosificación de prueba o procedimientos de desensibilización en una serie de pacientes, se requiere que el consejo institucional de inspección de la seguridad humana (CIISH) examine simultáneamente los protocolos y los formularios de consentimiento con conocimiento de causa.

Pruebas y procedimientos individuales. En los casos particulares en que las normas de actuación están relativamente bien establecidas, no se requiere la aprobación del CIISH. Son ejemplos de estos casos la prueba cutánea para determinar la existencia de anticuerpos de IgE contra la insulina y el empleo de la desensibilización a dicha hormona. Estos procedimientos han formado parte de la práctica médica durante más de dos decenios y no necesitan ser aprobados por el CIISH.

Consentimiento obtenido en forma individual. Cuando la administración de un medicamento implica un peligro a causa de una reacción alérgica probable o comprobada, se debe informar al paciente sobre el riesgo potencial, incluida la posibilidad de una reacción mortal. La persona puede rechazar el tratamiento que se le propone. En cualquier caso, el proceso de informarle y su respuesta deben constar en los registros médicos correspondientes.

Precauciones generales

1. El médico debe conocer la teoría y la aplicación de estos procedimientos.

2. Ciertos síntomas histéricos pueden ser interpretados por algunas personas como reacciones medicamentosas. Se debe explicar esta situación al paciente, registrar la reacción como no alérgica y usar el fármaco si se considera esencial.

3. Cuando hay antecedentes compatibles con una reacción medicamentosa, está indicada la dosificación de prueba. Si hay antecedentes bien definidos de alergia al fármaco, está indicada la desensibilización. En cualquier caso:

a) El fármaco debe ser considerado esencial y el único que se puede utilizar.

b) Es preferible que el médico que aplica la dosificación de prueba no sea el mismo que determina el carácter imprescindible del medicamento. Si se trata de un mismo médico, debe buscar el asesoramiento de otros colegas.

c) Se debe obtener el consentimiento con conocimiento de causa.

d) Los registros médicos serán completos e incluirán la historia clínica, el consentimiento con conocimiento de causa y los detalles de los procedimientos que se llevaron a cabo.

Problemas que surgen en la práctica

La seguridad del paciente. El problema más grave que se puede presentar es una reacción alérgica sistémica durante la administración del fármaco. Esto es poco probable cuando se realizan las pruebas cutáneas en forma adecuada; es posible en el caso de la dosificación de prueba, y representa un gran riesgo cuando se practica la desensibilización.

El método que se emplea en los tres procedimientos es tal que, si se produce una reacción, esta será de mínima gravedad,

no progresará y desaparecerá con la terapéutica apropiada. Los principales riesgos son la reacción generalizada inmediata (anafilaxis) y las manifestaciones cutáneas tardías que pueden evolucionar hasta el síndrome de Stevens-Johnson. Puesto que ambas reacciones son potencialmente mortales, es esencial diagnosticarlas y tratarlas de manera oportuna.

Reacciones no alérgicas de origen psiquiátrico. Los pacientes que van a ser sometidos a la dosificación de prueba o la desensibilización pueden sentirse justificadamente atemorizados por los riesgos que implican estos procedimientos; dicho estado de ansiedad puede dar lugar a ciertos síntomas. El médico debe verificar la presencia de signos objetivos y decidir rápidamente si es conveniente tranquilizar al paciente y proseguir de acuerdo con el protocolo.

Durante la dosificación de prueba o la desensibilización se pueden desencadenar crisis histéricas, y es necesario evaluar cuidadosamente los síntomas que no van acompañados de signos objetivos. Si los síntomas son de naturaleza histérica, se debe continuar el tratamiento con los medicamentos considerados imprescindibles.

Acontecimientos graves o mortales coincidentes. Los individuos sometidos a la dosificación de prueba o a la desensibilización y los que reciben medios de contraste radiográfico con posterioridad a la profilaxis pueden ser pacientes de alto riesgo. Este es el caso de los sujetos que padecen infecciones sistémicas graves y necesitan el antibiótico apropiado, o los que sufren enfermedades cardíacas graves y en quienes es preciso emplear un medio de contraste para

la angiografía. Estos pacientes pueden morir después de la dosificación de prueba, la desensibilización o la exposición a los medios de contraste, a consecuencia de un episodio no relacionado con estos procedimientos, por ejemplo una crisis de arritmia cardíaca. Es recomendable hacer constar esta posibilidad en los registros médicos antes de practicar el procedimiento. En el caso de que se produzca una reacción grave o mortal, es necesario consignar en el expediente clínico la presencia o ausencia de signos y síntomas de una reacción alérgica (prurito, urticaria, edema angioneurótico, asma, edema laríngeo). Estos registros pueden resultar valiosos para la defensa contra demandas indebidas por malpraxis.

Principios de las pruebas cutáneas

Aspectos generales. Las pruebas cutáneas de respuesta inmediata son el procedimiento más rápido y fiable para determinar la existencia de anticuerpos de IgE. Su empleo está en gran medida limitado a la investigación de alergias a fármacos que son proteínas. Por lo tanto, evidentemente son apropiadas en el caso de la quimopapaína, estreptoquinasa, insulina y proteínas heterólogas de mamíferos. No se ha comprobado su valor para sustancias de peso molecular bajo (sulfamidas, fenitoína + fenobarbital [Dilantin] y otras), con la excepción de los determinantes antigénicos principal y secundarios de la penicilina. Las pruebas de este tipo están contraindicadas en el caso de los medios de contraste porque estos producen irritación intradérmica y no permiten predecir la probabilidad de una reacción alérgica.

Método. La prueba del pinchazo o punción consiste en aplicar un poco de la solución alérgica sobre la piel y de inmediato pinchar superficialmente esta con una aguja afilada, procurando que no salga sangre. Si después de 20 minutos no se produce una reacción, se practica la prueba intradérmica;

para ello, se inyectan en la dermis 0,02 ml de la solución hasta formar una pequeña vesícula. Se considera que el resultado es positivo cuando aparece un eritema de 1 cm de diámetro, con o sin roncha o pápula, frente a un testigo negativo de solución salina. La prueba del pinchazo es la que entraña menos peligro, pero también la menos sensible. La intradérmica es más sensible.

Precauciones. Generalmente, las series de pruebas cutáneas de pinchazo e intradérmica no entrañan riesgo. Sin embargo, hay individuos en extremo sensibles que pueden sufrir una reacción anafiláctica mortal como consecuencia de cualquiera de estas pruebas, si la concentración inicial usada es demasiado alta. Las concentraciones de reactivos recomendadas en los protocolos individuales aquí descritos se consideran en general inocuas, de acuerdo con la experiencia clínica. Puede ser necesario consultar a un alergólogo experimentado.

Principios de las pruebas *in vitro*

Pruebas para anticuerpos de IgE. Las técnicas basadas en el radioinmunoensayo, tales como la prueba de la radioalergosorbencia (RAST), el radioinmunoensayo en tubo de poliestireno (PTRIA) o el ensayo inmunoenzimático (ELISA), son métodos cuantitativos para determinar los anticuerpos de IgE contra antígenos proteínicos, tales como la insulina, quimopapaína y estreptoquinasa. No se ha demostrado que, en general, estos procedimientos sean más fiables, baratos y rápidos que las pruebas cutáneas.

Pruebas para anticuerpos de IgG. Es posible detectar concentraciones elevadas de anticuerpos de IgG mediante técnicas *in vitro* que, teóricamente, permitirían prever las probabilidades de que se produzca enfermedad del suero provocada por proteínas extrañas. La utilidad verdadera de estas pruebas es limitada a causa del tiempo que requieren y de su escasa capacidad predictiva. La enfermedad del suero se combate fácilmente con terapéutica medicamentosa.

Pruebas de reactividad linfocítica. Las manifestaciones tardías de las reacciones medicamentosas a sustancias químicas simples se consideran por lo común un resultado de reacciones linfocíticas. De este modo, en teoría se podría predecir la aparición de fiebres, erupciones morbiliformes, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones de origen medicamentoso mediante la estimulación *in vitro* de los linfocitos con el fármaco correspondiente. En la práctica, sin embargo, no se ha comprobado que tales pruebas sean clínicamente útiles y den resultados uniformemente positivos aun en personas que han padecido una reacción medicamentosa tardía. Esta falta de correlación quizá obedezca a varias razones, por ejemplo, que la reactividad linfocítica esté dirigida contra los metabolitos del fármaco y no contra este.

Principios de la dosificación de prueba

Definición y antecedentes. "Dosificación de prueba" es un término adoptado para describir un procedimiento que se puede emplear en sujetos cuyos antecedentes señalan la posibilidad de que sufran una reacción alérgica. La probabilidad de alergia verdadera es escasa, pero el médico considera que existe la posibilidad. Cuando se sabe que el problema alérgico es real y se administra el fármaco, el procedimiento se conoce como desensibilización. El principio en que se basa la dosificación de prueba

estriba en iniciar la administración del fármaco con una dosis inferior a la que podría ocasionar una reacción grave, y luego se continúa con incrementos relativamente grandes hasta llegar a la dosis terapéutica completa. El propósito es determinar si se producen o no síntomas con cada dosis graduada, antes de administrar la dosis siguiente.

Método rápido y método lento. En los casos en que existe el riesgo de anafilaxis, los síntomas pueden presentarse en el curso de los 30 minutos que siguen a la administración de la dosis de prueba. En consecuencia, las dosis progresivamente crecientes se pueden administrar con este intervalo, de tal manera que el procedimiento se completa en un lapso de tres a cuatro horas o menos. Por otra parte, en los casos en que hay riesgo de una reacción tardía, tal como una dermatitis, los intervalos entre las dosis crecientes deben ser de 24 a 48 horas. Este procedimiento puede requerir una a dos semanas o más.

El método lento tal vez no sea factible en los casos de alto riesgo, tales como el empleo de sulfamidas en las infecciones por *Pneumocystis carinii* o *Toxoplasma gondii* que ponen en peligro la vida de enfermos de SIDA. En estas situaciones puede ser necesario el método rápido. Es preciso subrayar la importancia de tomar todas las precauciones médicas y legales señaladas.

Consentimiento con conocimiento de causa y precauciones. Debe haber una clara indicación para administrar el fármaco y hay que informar cabalmente a los pacientes sobre los riesgos y beneficios probables de su empleo. En los registros médicos se anotarán los datos completos respecto a las indicaciones, la información proporcionada a los pacientes, la dosificación del medicamento y el horario de administración. Es preciso contar con medios para brindar tratamiento de urgencia.

Principios de la desensibilización

La desensibilización es una técnica que permite convertir en normal la excesiva sensibilidad de un sujeto a un fármaco, mediante la administración de este en dosis incrementadas con cautela. El uso del término "desensibilización" implica la presencia de un mecanismo inmunitario, comprobado o fundadamente presunto, que provoca la sensibilidad clínica. No se debe confundir este procedimiento con la inmunoterapia alérgica, que consiste en administrar alérgenos con el propósito de inducir en forma inocua la producción de anticuerpos protectores (de IgG).

Sensibilidad anafiláctica. En este caso el mecanismo inmunitario depende de mastocitos sensibilizados por la IgE. El paciente tiene antecedentes de una reacción alérgica generalizada de tipo inmediato y resultados positivos inmediatos en la prueba cutánea. En general, el fármaco es una proteína completa, como las que se encuentran en los sueros heterólogos o como la insulina. Con la excepción de la penicilina y sus derivados, son muy raros los anticuerpos de IgE contra sustancias químicas simples. Se supone que en el curso de la desensibilización los anticuerpos de IgE son gradualmente neutralizados al reaccionar con cantidades crecientes del antígeno, o bien que se produce la degranulación de los mastocitos sensibilizados por la IgE sin que haya una reacción sistémica; también podría ser que actuaran ambos mecanismos. Cabe esperar la aparición de reacciones locales o sistémicas leves y, en ese caso, la dosis se reduce y luego se aumenta progresivamente con mayor cautela. No se utiliza el tratamiento previo

con bloqueadores de la histamina o corticosteroides, de manera que se pueden identificar las reacciones mínimas fáciles de tratar y ello evita que aparezcan reacciones progresivas graves. El médico debe estar preparado para tratar con rapidez las reacciones anafilácticas. El procedimiento se puede completar en unas horas y durante todo su transcurso es necesaria la supervisión médica.

Desensibilización lenta. Cuando se trata de una reacción tardía con características de una alergia a medicamentos, tal como una dermatitis morbiliforme de aparición tardía, se puede intentar la desensibilización si se considera que es imprescindible el empleo del medicamento. En este tipo de desensibilización, las dosis se incrementarán con intervalos de 24 a 48 horas, a menos que sea necesario administrar con urgencia dosis terapéuticas. Si aparecen síntomas, se interrumpe la administración del medicamento, se vuelve a evaluar si este es esencial y se trata al paciente con prednisona cuando la gravedad de los síntomas lo justifica. El procedimiento puede requerir dos semanas o más.

Riesgos. Ambos tipos de desensibilización son en extremo arriesgados y es preferible que los efectúe un alergólogo con experiencia. Se debe determinar que el fármaco es imprescindible y explicar al paciente el riesgo de una reacción mortal. Es necesario un registro médico detallado de todo el proceso.

Consideraciones médicas y legales

Muchas de las recomendaciones y los protocolos examinados en este trabajo se refieren a la administración de sustancias peligrosas a personas que están expuestas al riesgo de sufrir reacciones en potencia mortales. Los médicos que ponen en práctica estos protocolos deben considerar la necesidad del procedimiento, tomar medidas para el tratamiento inmediato de las reacciones agudas, obtener el consentimiento con conocimiento de causa y hacerse asesorar por los especialistas idóneos. Se analizan por separado varias de estas cuestiones. Nunca será excesivo insistir en la importancia que una documentación completa de todos los factores implicados tiene para la protección del paciente, del médico y del hospital o servicio ambulatorio donde se llevan a cabo los procedimientos. Cuando los médicos aplican estos procedimientos es útil la consulta previa con el asesor legal de la institución, a quien además puede estar indicado consultar en los casos particulares.

Principios del uso de la terapéutica profiláctica

Dosificación de prueba o desensibilización. No se recomienda la terapéutica profiláctica antes de efectuar la dosificación de prueba o la desensibilización. Esta norma se basa en el principio de que es preferible que se produzca una reacción leve con dosis bajas del fármaco, la cual se puede tratar adecuadamente, y no encubrirla. La razón es que, a pesar de la medicación antialérgica profiláctica, posteriormente puede presentarse una reacción causada por una dosis mayor que podría ser grave y de difícil tratamiento. Por consiguiente, conviene reservar los antihistamínicos y la prednisona para el uso terapéutico más que profiláctico.

Medios de contraste. Si bien la medicación profiláctica no es adecuada antes de efectuar la dosificación de prueba o la desensibilización, se considera imprescindible an-

tes de administrar un medio de contraste a una persona con antecedentes de reacción anafilactoide. El procedimiento se describe con detalles más adelante (véase Medios de contraste radiográfico).

FARMACOS Y PROBLEMAS ESPECIFICOS

Sulfamidas

Antecedentes. Las reacciones medicamentosas a las sulfamidas se conocen desde hace varios decenios. Las reacciones cutáneas, cuya forma más grave es el síndrome de Stevens-Johnson, pueden ser mortales. El antecedente de cualquier tipo de reacción a sulfamidas constituye una indicación categórica de que se debe evitar administrarlas.

Pruebas. No se cuenta con pruebas *in vivo* o *in vitro*; la dosificación de prueba es el único procedimiento disponible para este propósito.

Dosificación de prueba. ¡Rara vez está indicada y es peligrosa! Debe prolongarse varios días a causa del peligro de que se produzca una reacción tardía grave en un plazo de 48 a 72 horas. Se administra un centésimo de la dosis completa el primer día, un décimo el segundo, un tercio el tercero y la dosis completa el cuarto día. Es preciso interrumpir la administración ante el menor indicio de dermatitis y estar preparado para emplear de inmediato una dosis alta (80 mg) de prednisona.

Desensibilización. ¡Rara vez está indicada y es peligrosa! Se ha informado sobre la desensibilización por vía oral en un paciente con SIDA que sufría reacciones de tipo inmediato a la combinación trimetoprima-sulfametoxazol y que estaba infectado con *Pneumocystis carinii* resistente a otros antimicrobianos. El proceso de desen-

sibilización comenzó con una dosis de 0,00001 mg de sulfamida y prosiguió hasta llegar a la dosis terapéutica completa en un plazo de 7 horas (6).

En un paciente con SIDA y coriorretinitis por *Toxoplasma* se produjo una reacción retardada a una sulfamida. La dosificación de prueba rápida se realizó mediante la administración sucesiva de 1, 10, 100, 500 y 1 000 mg de sulfadiazina cada 4 horas. Al repetirse la reacción cutánea retardada se administró prednisona, lo que permitió completar las 6 semanas de sulfadiazina (7).

Estos procedimientos pueden salvar la vida del paciente, pero son en extremo arriesgados.

Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. Se ha informado de 13 pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria incluidos en un protocolo de desensibilización a la sulfasalazina (8). Todos tenían antecedentes de erupción cutánea provocada por este fármaco. Se desensibilizó con éxito a 12 de los 13 enfermos. Es muy importante señalar que los sujetos que han presentado antes reacciones graves a la sulfasalazina, tales como agranulocitosis, necrólisis epidérmica tóxica o alveolitis fibrosante no son candidatos para este protocolo.

Dilantin (fenitoína + fenobarbital)

Antecedentes. Este fármaco, un anticonvulsivo importante, puede ocasionar reacciones medicamentosas graves, en particular dermatitis. La intensidad de esta puede ir desde una erupción morbiliforme hasta el síndrome de Stevens-Johnson. Se han comunicado otros tipos de reacciones, tales como linfadenopatía y enfermedad de Hodgkin.

Pruebas. Aún no se dispone de pruebas para identificar a los pacientes susceptibles de sufrir alergia al Dilantin.

Dosificación de prueba y desensibilización. *Advertencia:* Son procedimientos potencialmente muy peligrosos. Cuando sea posible, se debe usar otro fármaco anticonvulsivo. Si los neurólogos consultados consideran que el Dilantin es imprescindible, la dosificación de prueba se hará lenta y cuidadosamente. Por ejemplo, la primera semana se administra 1 mg/día; la segunda, 5 mg/día; la tercera, 25 mg/día; la cuarta, 100 mg/día; y luego se continúa con los incrementos prudentes indicados por el neurólogo.

Precaución. Interrumpir la administración del Dilantin ante la aparición de cualquier síntoma cutáneo. Estar preparado para combatir las reacciones con prednisona, 40 a 80 mg/día.

Vacuna antisarampionosa en los niños con sensibilidad al huevo

1. Se recomienda efectuar la vacunación a los 18 meses y a los 5 y 14 años de edad.
2. Para llevar a cabo la dosificación de prueba en los niños con sensibilidad al huevo se puede emplear el esquema de la figura 1 (9).

Estreptoquinasa

Antecedentes. La estreptoquinasa se usa cada vez más en el tratamiento trombolítico, pero se relaciona con reacciones alérgicas (10). De acuerdo con los informes conocidos, la proporción de dichas reacciones varía entre 1 y 17%, lo que depende de la definición de reacción alérgica empleada por los distintos autores. La anafilaxis es la principal reacción que se debe evitar. Como resultado de la necesidad de instituir de inmediato el tratamiento, no hay

tiempo suficiente para realizar un inmu-noensayo *in vitro*.

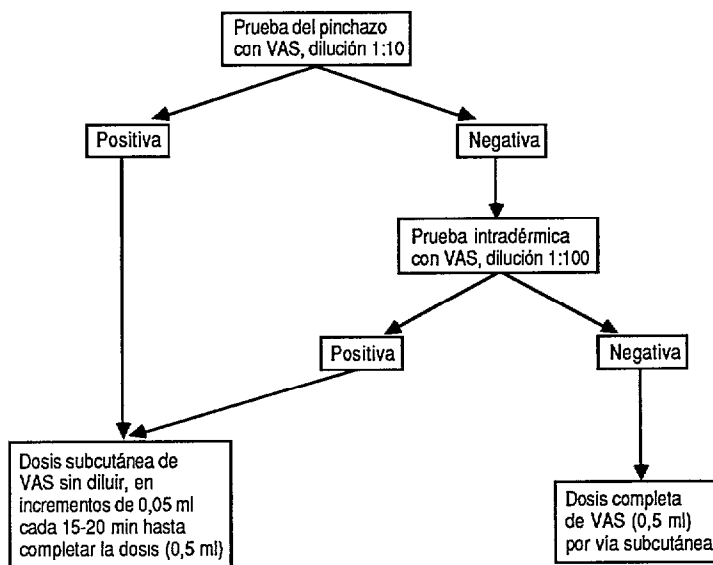
Prueba cutánea. Inyectar 0,1 ml de estreptoquinasa (1 000 UI/ml) por vía intradérmica. Observar el resultado a los 15 minutos; la existencia de una pápula rodeada de eritema indica una reacción positiva. En este caso, se sustituye el fármaco por la uroquinasa. Si la reacción es negativa, se procede a emplear la estreptoquinasa por vía intravenosa. La prueba no entraña ningún peligro. Por otra parte, no permite prever reacciones del tipo de la enfermedad del suero, que pueden requerir un tratamiento rápido con grandes dosis de prednisona.

Consentimiento con conocimiento de causa. Aunque en general se considera que esta prueba cutánea es un procedimiento clínico ordinario, se recomienda obtener la autorización del paciente.

Penicilina

Antecedentes. Las reacciones alérgicas a la penicilina y a las penicilinas semisintéticas se pueden clasificar en *inmediatas* (anafilácticas), que se producen en el curso de los 60 minutos siguientes a la administración; *aceleradas*, cuando comienzan entre 1 y 72 horas después; y *tardías*, si aparecen después de 72 horas. La reacción anafiláctica representa la principal amenaza para la vida. Las reacciones aceleradas consisten por lo general en manifestaciones cutáneas o enfermedad del suero, pero los trastornos letales son raros. Las reacciones tardías incluyen la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson, la enfermedad del suero y la nefritis intersticial, aunque se han identificado otras manifestaciones.

FIGURA 1. Esquema recomendado para la aplicación de la vacuna antisarampionosa (VAS) a los niños con sensibilidad al huevo



Pruebas diagnósticas. La penicilina tiene un peso molecular de 300; al conjugarse con las proteínas adquiere poder inmunógeno. Se considera que los metabolitos de este antibiótico se tornan antigénicos después de ligarse con las proteínas tisulares. Las pruebas cutáneas para establecer la hipersensibilidad a la penicilina revelan la presencia o ausencia de IgE contra los determinantes antigénicos principal o secundarios del fármaco. Su principal metabolito puede ser detectado mediante el empleo de benzilpeniciloil-polilisina (Pre Pen). Los determinantes secundarios son cualitativamente importantes para detectar sujetos expuestos al riesgo de padecer una reacción anafiláctica al medicamento. Estos reactivos no están disponibles en el comercio. La prueba cutánea con el determinante

principal (Pre Pen) y una mezcla de determinantes secundarios de la penicilina G, el benzilpeniciloato y la benzilpeniciloil-n-propilamina, ha permitido identificar individuos en riesgo de anafilaxis a causa de la presencia de anticuerpos de IgE contra los determinantes principal o secundarios.

Personas con antecedentes de alergia a la penicilina. La penicilina, sus derivados semisintéticos y las cefalosporinas no se deben administrar a individuos con antecedentes de reacción a este antibiótico, a menos que en los registros médicos conste que tal medicación es imprescindible. Lo mejor es consultar a un especialista en enfermedades infecciosas. En condiciones ideales, las pruebas cutáneas para la penicilina deberían hacerse utilizando el determinante principal (Pre Pen) y determinantes secundarios.

Como los determinantes secundarios no se venden en el comercio y las pruebas cutáneas con penicilina G y Pre Pen no permiten identificar a todos los sujetos

que corren el riesgo de padecer una reacción anafiláctica a la penicilina, se recomienda aplicar el siguiente método con las personas que tienen antecedentes de alergia al fármaco, aun si las pruebas cutáneas dan resultado negativo.

a) Hacer constar en el expediente médico que es imprescindible el empleo terapéutico de la penicilina, un análogo semisintético o una cefalosporina.

b) Explicar al paciente que se le administrará el fármaco con mucha precaución.

c) En presencia de un médico y registrando los signos vitales, se practica con todo cuidado la dosificación de prueba. Es preciso haber instalado previamente una venoclisis y tener a mano epinefrina.

d) Diluir la penicilina o la cefalosporina de manera que la primera dosis sea de 0,001 mg. Todas las dosis pueden ser administradas por vía intravenosa. Se observa al paciente durante 10 a 15 minutos y se inyectan entonces 0,005 mg. Si no aparecen prurito, rubefacción, urticaria, eritema, disnea o hipotensión, continuar aumentando la dosis de penicilina a 0,01, 0,05, 0,10, 0,50, 1,0, 10, 50 y 100 mg, que se administrarán con 15 minutos de intervalo. Se puede entonces inyectar el resto de la penicilina, mientras el médico sigue al lado del paciente. Interrumpir la dosificación de prueba si aparecen indicios de anafilaxis (por ej., urticaria). Después de tratar estos con antihistamínicos y epinefrina, continuar la administración de penicilina comenzando con dosis menores. El juicio clínico es esencial para no someter al paciente a riesgos innecesariamente altos como resultado de la prueba en sí.

e) Anotar en el expediente médico: "Aún pueden producirse reacciones

tardías; la penicilina no se debe suspender sin consultar con un médico que tenga experiencia en el tratamiento de alergias medicamentosas". Si bien las cefalosporinas han sido toleradas sin ningún problema por personas con reactividad cutánea inmediata a los determinantes secundarios de la penicilina, es aconsejable proceder con cautela en la dosificación de prueba cuando se trata de individuos alérgicos a la penicilina que necesitan tratamiento con cefalosporinas.

f) La dosificación de prueba por vía oral puede practicarse en pacientes internados o ambulatorios. Es necesario disponer de epinefrina y esperar por lo menos 15 minutos entre las dosis de penicilina. Para la desensibilización por vía oral se puede emplear un esquema de dosificación similar al descrito en el inciso d.

Desensibilización. Si en el curso de una dosificación de prueba con penicilina se produce una reacción local de tipo inmediato con cualquiera de las dosis, esto indica la presencia de sensibilidad anafiláctica mediada por la IgE. *¡Continuar administrando dosis mayores es en extremo peligroso!* Hay que evaluar nuevamente la necesidad de utilizar penicilina. Si esta es imprescindible, continuar aumentando progresivamente la dosis; en cada inyección no se debe dar más del doble de la dosis anterior. Si se produce una reacción anafiláctica, se tratará con epinefrina por vía subcutánea (0,3 ml de una dilución de 1:1 000). Se reducirá luego la dosis de penicilina a la tercera parte de la anterior a los síntomas, y se continuará la serie aumentando las dosis con cautela.

Protamina

Antecedentes. La protamina es una proteína de bajo peso molecular, intensamente catiónica, que se obtiene de los testículos o el esperma del salmón. En forma de sulfato se utiliza para neutralizar la heparina; por ejemplo, después de intervenciones quirúrgicas cardíacas. También se emplea

para retardar la absorción de la insulina y se encuentra en preparados de insulina isófana (NPH) e insulina cinc protamina (PZI). Reacciones generalizadas inmediatas a la protamina han provocado hipotensión, choque y muerte. Algunos pacientes presentan rubefacción, urticaria y disnea con sibilancias.

Pruebas diagnósticas. No se conoce con precisión el mecanismo de las reacciones inmediatas a la protamina. No siempre se comprueba una reactividad cutánea inmediata en pacientes que sufren reacciones generalizadas. La protamina puede provocar degranulación de los mastocitos, cosa que produce síntomas similares a los causados por la histamina.

Tratamiento. Se debe evitar la administración de protamina a los individuos que tengan antecedentes de alergia a dicha proteína, a menos que sea realmente imprescindible. Como el sulfato de protamina posee una actividad anticoagulante intrínseca, no se recomienda utilizar dosis terapéuticas durante la prueba. Si se considera necesario el empleo de este medicamento, se debe practicar la prueba del pinchazo con concentraciones de 1 y 10 mg/ml. La reacción cutánea negativa ayuda a descartar la presencia de anticuerpos de IgE contra la protamina. Sin embargo, se carece de datos con respecto a la exclusión de la reactividad a esta proteína; en consecuencia, una prueba cutánea con resultado negativo quizá no permita descartar las probabilidades de una reacción grave. Esto se aplicaría en particular si las reacciones generalizadas inducidas por la protamina fueran por idiosincrasia.

Precaución. Se debe tener epinefrina a la mano. Algunas muertes provocadas por reacciones inmediatas a la protamina han originado demandas judiciales por negligencia médica. No hay razón para que la presencia de hipersensibilidad a los mariscos mediada por la IgE implique un riesgo de que se produzcan reacciones a la protamina. La dosificación de prueba puede ser útil, aunque su valor no se ha comprobado, para detectar la existencia de reactividad cutánea inmediata al sulfato de protamina en pacientes con hipersensibilidad al pescado.

Opiáceos

Antecedentes. Los opiáceos pueden inducir degranulación de los mastocitos no mediada por la IgE, fenómeno que produce urticaria, prurito y otros signos y síntomas histamínicos. De hecho, la codeína se ha utilizado como testigo positivo en las pruebas cutáneas para determinar la reactividad inmediata. En la práctica, se pueden presentar problemas con: 1) los individuos con antecedentes de reacciones aparentemente alérgicas a la morfina o la codeína que necesitan analgésicos potentes; 2) pacientes que sienten temor a los opiáceos y compuestos químicos relacionados, aunque sus reacciones anteriores no se asemejan a las alérgicas; y 3) personas que refieren haber padecido trastornos graves, tales como choque o síncope, después del empleo de un analgésico potente.

Pruebas diagnósticas. No se cuenta con pruebas *in vitro*. La dosificación de prueba es el único método para establecer la reactividad existente.

Tratamiento. En el expediente clínico debe constar la necesidad de la terapéutica con opiáceos o fármacos afines. Es preciso elegir un analgésico potente al que el paciente no haya estado expuesto con anterioridad. Esta recomendación quizá sugiera sensibilización previa; no obstante, tiene el

propósito de evitar medicamentos a los que se les ha imputado una reacción. Si no se dispone de otro analgésico adecuado, el médico puede intentar la dosificación de prueba con la morfina, aunque también se podría utilizar la petidina (Demerol). Comenzar con una inyección subcutánea de 0,1 mg de morfina; si no se produce una reacción local, administrar 0,5 mg y después 1 mg, con intervalos de 15 minutos. Se puede aumentar luego a 2 mg y, después, a 4 mg, de acuerdo con las necesidades terapéuticas. Si se produce una reacción local inmediata, según la situación clínica se usará una dosis más pequeña de morfina o se efectuará la prueba con un opiáceo diferente.

Precaución. El paciente puede estar atemorizado ante la perspectiva de ser tratado con opiáceos, no porque haya sufrido reacciones semejantes a la anafilaxis sino por otras razones, tales como la náusea y las intensas arcadas que padeció o porque se le dijo que la reacción anterior era "alérgica". Se pueden producir reacciones cutáneas inmediatas como resultado de la propiedad que tienen los opiáceos de liberar mediadores. Si no hay dermatografismo, generalmente es posible identificar un opiáceo o fármaco afín adecuado y administrarlo sin problema.

Anestésicos locales

Las reacciones por anestésicos locales notificadas pueden ser el resultado de reacciones vasovagales, tóxicas (ocasionadas probablemente por una inyección intravenosa inadvertida) e histéricas, o representar efectos colaterales de la epinefrina. A veces se comunican reacciones que podrían ser de tipo inmediato. En la Universidad Northwestern nunca se ha comprobado una reacción de tipo inmediato durante los 25 años de aplicación del método siguiente.

Dosificación de prueba. Determinar el anestésico local que usará el dentista, anestesiólogo o cardiólogo. Emplear la misma concentración que este utilizará; la solución no debe contener epinefrina. El procedimiento es el siguiente (esperar 15 minutos entre cada inyección):

a) Practicar primero la prueba del pinchazo con el anestésico sin diluir.

b) Si resulta negativa, inyectar 0,1 ml de una dilución de 1:100, por vía subcutánea (SC).

c) Si no se produce reacción local, inyectar por vía SC 0,1 ml de una dilución de 1:10.

d) Si no hay reacción local, inyectar por vía SC 0,1 ml del anestésico sin diluir.

e) Si no se presenta una reacción local, inyectar por vía SC 1 ml y luego 2 ml del anestésico sin diluir.

Cuando este método da buen resultado, se proporciona al paciente una carta para que la presente a su dentista o médico, en la que se expresa: "Se inyectaron al paciente 3 ml del respectivo anestésico local sin que se produjera ninguna reacción. Por tanto, el riesgo de padecer una reacción alérgica subsecuente a su empleo no es mayor que el de la población general".

Ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (FANE)

Antecedentes. El ácido acetilsalicílico solo es superado por la penicilina como causante de reacciones "alérgicas" de origen medicamentoso. Estas pueden consistir en urticaria, edema angioneurótico, broncospasmo o hipotensión (11). En general, los asmáticos presentan broncospasmo, en tanto que los no asmáticos sufren urticaria, broncospasmo o ambos. Estas reacciones no son mediadas por la IgE y aún no se ha establecido su mecanismo. Una hipótesis que las explicaría es que el ácido acetilsalicílico y

otros FANE inhiben la sintetasa de prostaglandinas (ciclooxigenasa). El bloqueo de la vía de la ciclooxigenasa puede causar reacciones al incrementar la generación de productos de la vía de la lipooxigenasa, tales como los leucotrienos. Estas reacciones no inmunitarias se llaman anafilactoides. Los pacientes que son hipersensibles al ácido acetilsalicílico deben ser considerados también hipersensibles a otros FANE, y viceversa.

Pruebas diagnósticas. No se cuenta con pruebas *in vitro* o *in vivo* para detectar reacciones anafilactoides causadas por el ácido acetilsalicílico y otros FANE. La dosificación de prueba es el único procedimiento (12); se deben examinar los grandes riesgos que este involucra, en relación con los beneficios potenciales del empleo del medicamento.

Dosificación de prueba. Si es necesario administrar ácido acetilsalicílico u otro FANE para tratar a una persona con antecedentes de hipersensibilidad al primero, puede considerarse este procedimiento. La dosis inicial debe ser pequeña (1 mg) y se incrementará de 3 a 10 veces cada 30 minutos hasta llegar a la dosis terapéutica.

Desensibilización. Cuando la administración de una dosis de prueba causa una reacción, se plantea el problema de la "desensibilización". Se ha ensayado este procedimiento en varios pacientes, en general sin éxito o sin utilidad clínica. Creemos que no hay indicación para intentar aplicar esta técnica de alto riesgo.

Tartrazina

Antecedentes. La tartrazina es un colorante amarillo (FD&C No. 5) que se usa como aditivo para colorar alimentos y fármacos. No se ha demostrado que inhiba la ciclooxigenasa, pero se ha informado de que causa broncospasmo agudo en 0 a 8% de los

asmáticos con intolerancia al ácido acetilsalicílico. Además, todos los pacientes con asma que eran sensibles al colorante padecieron broncospasmo agudo al ingerir ácido acetilsalicílico. Aún se desconoce la incidencia exacta del problema clínico representado por el broncospasmo inducido por la tartrazina; en muchas de las pruebas de estimulación los pacientes en quienes se produjo una disminución del VEF_{1,0} (volumen espiratorio forzado en un segundo) no presentaron manifestaciones clínicas. Se ha señalado que la tartrazina es la causa de la urticaria en 8% de los pacientes con urticaria crónica, pero probablemente esa estimación sea demasiado alta. Algunos especialistas consideran que las reacciones a este colorante son en extremo raras.

Pruebas diagnósticas. No se dispone de pruebas *in vivo* o *in vitro* para detectar la alergia a la tartrazina. El único método aplicable es la dosificación de prueba.

Dosificación de prueba. El paciente debe estar en condiciones respiratorias estables, sin sibilancias en la auscultación torácica y con un VEF_{1,0} mayor de 70%. Los sujetos que sufren urticaria crónica deben estar exentos de síntomas urticarianos. Se considera que el resultado de la prueba es positivo cuando en el término de cuatro horas se produce una reducción de 20% del VEF_{1,0}. No obstante, cuando no existen signos en la auscultación se debe interpretar con cautela esa reducción del VEF_{1,0}, pues este es un estudio que depende del esfuerzo. De otro modo, se pueden obtener resultados positivos falsos que lleven a prescribir innecesariamente la abstinencia de ciertos alimentos y medicamentos que contienen

tartrazina. La sustancia está disponible en forma de polvo. Iniciar la prueba con una dosis de 0,1 mg, y aumentarla gradualmente a 0,5, 1, 5, 15, 25 y 50 mg, con intervalos de 30 minutos.

Precaución. Se ha informado de la aparición de broncospasmo grave producido por la ingestión de 1 mg de tartrazina contenida en un medicamento. Aunque la reacción es rara, subraya la necesidad de efectuar esas pruebas de estimulación únicamente cuando se considera imprescindible el empleo del colorante y bajo supervisión médica permanente. Los resultados negativos son valiosos para excluir la posibilidad de sensibilidad a la tartrazina, ya que es sumamente difícil o imposible ceñirse a una dieta exenta de esta sustancia.

Picaduras de himenópteros

Antecedentes. Las reacciones anafilácticas posteriores a la picadura de un himenóptero (abeja, avispa común, avispa con pintas amarillas, avispón cariblanco, avispón amarillo) son mediadas por la IgE. Las personas que han sufrido estas reacciones y que presentan reactividad cutánea inmediata a los antígenos de las ponzoñas correspondientes corren el peligro (quizá una probabilidad de 60%) de sufrirlas nuevamente. La inmunoterapia con ponzoñas induce la producción de anticuerpos de IgG contra los antígenos contenidos en ellas (por ej., fosfolipasas). Estos anticuerpos tienen efecto protector (13).

Pruebas diagnósticas. La prueba para determinar la reactividad cutánea inmediata es la técnica más sensible para demostrar la presencia de anticuerpos de IgE contra la ponzoña de himenópteros. Suele efectuarse después de tres semanas o más de la picadura. Se practica primero la prueba del pinchazo con las ponzoñas (0,01 mg/ml) de los cinco himenópteros. Si el resultado es negativo, se administran inyecciones intradér-

micas (0,05 ml) de cada ponzoña, comenzando con 0,001 $\mu\text{g/ml}$ y aumentando progresivamente la dosis hasta que se llega a 1,0 $\mu\text{g/ml}$ o aparece una pápula o roncha de 4 mm de diámetro rodeada de una zona eritematosa.

Tratamiento. Cuando se ha producido una reacción anafiláctica a la picadura de himenópteros, el tratamiento de los pacientes ambulatorios debe incluir medidas para evitar las picaduras, administración de epinefrina e inmunoterapia con las ponzoñas.

Medidas para evitar las picaduras. Se han formulado algunas recomendaciones, tales como no usar ropas de colores vivos, de color azul o floreadas cuando se está al aire libre y hay riesgo de exposición a himenópteros. Se deben llevar zapatos por si se pisan las avispas con pintas amarillas que anidan en el suelo. No se debe usar perfume.

Epinefrina. Se debe enseñar a los pacientes cómo autoadministrarse epinefrina, en dosis de 0,3 ml de una concentración de 1:1 000. Se enseñará a los padres a inyectar a sus hijos por vía subcutánea 0,01 ml/kg de peso. La epinefrina se expende en jeringas cargadas (Epi Pen) y en estuches que contienen jeringas y frascos con la sustancia (Ana-kit). Es preciso contar también con fármacos antihistamínicos. El paciente debe llevar consigo estos medicamentos, pero se le indicará la necesidad de buscar atención médica de urgencia siempre que por causa de una picadura haya tenido que autoadministrarse epinefrina.

Inmunoterapia con las ponzoñas. Este tratamiento ha resultado muy eficaz para prevenir ulteriores reacciones anafilácticas. Los individuos que han tenido una reacción anafiláctica consecutiva a una picadura de himenóptero y presentan reacción inmediata en las pruebas cutáneas correspondientes deben ser sometidos a inmunoterapia con las ponzoñas que las provocaron. Los niños que solo han sufrido urticaria, ya sea sola o acompañada de edema angioneurótico que no puso su vida en peligro, corren un riesgo menor de padecer posteriormente anafilaxis por la ponzoña. Al tomar la decisión de no administrar la inmunoterapia a estos niños, se deben considerar la posibilidad de picaduras posteriores, la exposición potencial a himenópteros (por ej., en hijos de apicultores) y otros factores.

No se recomienda la inmunoterapia con ponzoñas en los individuos que solo han presentado una reacción local grande (induración de más de 5 cm que persistió 24 horas). En estos pacientes, que tienen una pequeña probabilidad (quizá de 5%) de sufrir una reacción anafiláctica posterior, están indicadas las medidas para evitar el contacto con himenópteros y el empleo de epinefrina.

A continuación se describe el método de la inmunoterapia con ponzoñas. El tratamiento comienza con cantidades pequeñas de ponzoña, por ejemplo, 0,001 μg ; para tal efecto se administra 0,1 ml de una dilución de 0,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (14). El esquema de inyecciones tiene previsto alcanzar en 15 semanas los 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de cada ponzoña; esta cantidad equivale al doble de la inoculada naturalmente en una picadura. Si un sujeto

necesita tratamiento para protegerse de los cinco insectos mencionados, la dosis de sostén de 500 μg equivale aproximadamente a la ponzoña de 10 picaduras naturales. Se tomarán las precauciones que son habituales cuando se practica un tratamiento con alérgenos; solo deben aplicar este método médicos familiarizados con el tratamiento de la anafilaxis y la inmunoterapia con alérgenos.

Precaución. Las preparaciones disponibles en el comercio para la valoración *in vitro* de la IgE contra ponzoñas tienen en general una sensibilidad menor que las pruebas para investigar la reactividad cutánea inmediata.

Medios de contraste radiográfico

Antecedentes. Los medios de contraste suelen ser bien tolerados, pero aproximadamente 2 a 3% de los individuos que los reciben por la vía intravenosa o intraarterial presentan reacciones inmediatas generalizadas (anafílatoides). Estas también pueden presentarse después de procedimientos tales como mielografías y urografías retrógradas. Las reacciones anafílatoides pueden comenzar en el momento de la inyección del medio de contraste o durante los 20 minutos que siguen. El colapso cardiovascular súbito y mortal ocurre en aproximadamente 1 de cada 50 000 casos de inyección intravenosa. No se conoce el mecanismo de las reacciones a los medios de contraste, aunque se sabe que no son mediadas por la IgE.

Pruebas diagnósticas. No se dispone de pruebas *in vivo* o *in vitro* para investigar la alergia a los medios de contraste. La dosificación de prueba *in vivo* ha causado reacciones mortales; se han producido decesos incluso después de que los sujetos habían tolerado 1 a 2 ml sin problema. El antecedente de una reacción anafílatoide a un medio de contraste se relaciona con aproximadamente 33% de probabilidades (intervalo, 17 a 60%) de sufrir otra reacción.

Terapéutica profiláctica. Cuando, según consta en el expediente clínico, es imprescindible administrar un medio de contraste, el tratamiento profiláctico previo es útil y reduce la proporción de reacciones de repetición a aproximadamente 9% si se usan prednisona y difenhidramina (Benadryl) o a 4% si se emplean prednisona, difenhidramina y efedrina. Casi todas las reacciones de repetición consisten en manifestaciones cutáneas mínimas (15). No obstante, también puede producirse una reacción mortal.

Precaución. Las reacciones adversas a los medios de contraste han originado demandas legales por negligencia médica.

a) Registre en el expediente clínico el carácter imprescindible del procedimiento y que los medios alternativos no son satisfactorios.

b) Anote en el expediente clínico que el enfermo (o su familia) sabe que el tratamiento previo tal vez no prevenga todas las reacciones desfavorables.

c) Tenga a mano los medios para el tratamiento de urgencia.

d) Preste atención al estado de hidratación del paciente antes y después del procedimiento, para evitar la insuficiencia renal aguda.

e) El tratamiento profiláctico previo puede estar indicado en algunos sujetos que no han tenido anteriormente una reacción anafilactoide a un medio de contraste, pero a quienes se les ha dicho que eran "alérgicos" a dichas sustancias.

f) El tratamiento medicamentoso previo consiste en administrar prednisona, en dosis de 50 mg por vía oral 13, 7 y 1 hora antes del procedimiento; difenhidramina, 50 mg por vía oral 1 hora antes; efedrina, 25 mg por vía oral 1 hora antes. Se puede prescindir de la efedrina cuando la persona padece angina de pecho inestable, arritmia cardíaca, etc.

g) Otros esquemas profilácticos pueden ser igualmente adecuados. Sin em-

bargo, el médico que emplee un método profiláctico alternativo debe considerar si su eficacia comprobada es equivalente a la ya observada con el tratamiento propuesto aquí (1), a fin de contar con protección médica y legal en el caso de una reacción mortal.

Administración de urgencia de los medios de contraste. Cuando no se dispone del período de 13 horas necesario para el tratamiento previo, se puede aplicar un protocolo de urgencia; no obstante, la experiencia con este protocolo se limita a 10 pacientes (16). Cuando sea imprescindible repetir la administración urgente de un medio de contraste, se inyectarán inmediatamente 200 mg de hidrocortisona por vía intravenosa, y se repetirá la dosis cada 4 horas hasta que se efectúe el procedimiento. Recomendamos 50 mg de difenhidramina por vía parenteral y 25 mg de efedrina por vía oral 1 hora antes del procedimiento.

Precaución. A menudo el estado de los enfermos es muy delicado y las reacciones anafilactoides pueden provocar hipotensión que sería mal tolerada, por ejemplo, por un cardiópata que necesita una angiografía coronaria de urgencia. Como se requieren varias horas para que los corticosteroides ejerzan sus efectos farmacológicos, es conveniente evitar la administración de urgencia del medio de contraste a menos que sea absolutamente necesario. Se tendrán a mano los elementos para el tratamiento de urgencia. En el expediente clínico debe constar que 1) el procedimiento es absolutamente necesario; 2) no hay tiempo para efectuar el tratamiento profiláctico previo ordinario; 3) es limitada la experiencia

con programas cortos de tratamiento profiláctico previo; 4) existen probabilidades de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales a pesar del tratamiento profiláctico previo, y 5) el paciente o su familia tienen conocimiento de estas cuestiones.

Antibióticos orales distintos de la penicilina

Antecedentes. Los antibióticos orales pueden ser imprescindibles en un paciente considerado alérgico al fármaco de este tipo que se desea usar. Rara vez es necesaria la administración de urgencia de tetraciclina, eritromicina y otros antibióticos, con excepción de las sulfamidas y las penicilinas; la dosificación de prueba se puede practicar en forma cautelosa con los pacientes ambulatorios. En el expediente clínico debe constar que es imprescindible administrar el antibiótico.

Pruebas diagnósticas. Cuando sea necesaria una sulfamida, se debe consultar el protocolo pertinente. No se dispone de pruebas *in vivo* o *in vitro* para diagnosticar la sensibilidad a los antibióticos, con la excepción de la penicilina.

Dosificación de prueba. Se comienza con una dosis oral del antibiótico que difícilmente pueda inducir anafilaxis. Esta dosis puede ser de 0,1 mg por vía oral. Si no hay indicios de anafilaxis, con intervalos de 30 a 60 minutos se administran 1, 10 y 50 mg. Bajo la supervisión de un médico, el paciente podría recibir 100 mg el segundo día y 200 mg el tercero. Los incrementos posteriores hasta alcanzar las dosis terapéuticas pueden hacerse en forma gradual.

Precaución. Como el individuo puede haber notificado síntomas que no corresponden a la anafilaxis, se deben interpretar en relación con su estado general y con la necesidad de continuar el fármaco.

Bloqueadores betadrenérgicos en caso de asma

Antecedentes. La preocupación por el riesgo del empleo de agentes bloqueadores betadrenérgicos en pacientes asmáticos pudo haber resultado de la teoría de que el asma era consecuencia de un bloqueo betadrenérgico parcial. Si bien nunca se ha comprobado o descartado esta hipótesis, los especialistas se han opuesto en grado variable al empleo de dichos agentes. El *Physicians' Desk Reference* (1986) señala: "En general, no se debe administrar bloqueadores betadrenérgicos a los pacientes con enfermedades broncopásticas". Esta afirmación se encuentra en las secciones concernientes tanto a los bloqueadores betadrenérgicos selectivos como a los no selectivos. Sin embargo, de acuerdo con nuestra experiencia los bloqueadores betadrenérgicos rara vez han estado relacionados con una intensificación del asma, y pueden ser administrados a personas asmáticas cuando exista una clara indicación. Por tanto, no se debe privar a los pacientes de un tratamiento valioso.

Preparación. El enfermo asmático debe estar bien controlado y estable antes de comenzar el tratamiento con un bloqueador betadrenérgico. Esto puede requerir la administración continua de teofilina, la inhalación de esteroides, el suministro de corticosteroides sistémicos o una combinación de estas medidas.

Administración. Se puede proporcionar la primera dosis en el consultorio. La dosis inicial equivale a un décimo de la dosis terapéutica; con intervalos de un día, se aumenta a un quinto, la mitad y, por último, la dosis terapéutica completa. Se in-

dica al paciente que debe llamar inmediatamente al médico si se presenta alguna intensificación del asma. Finalmente, se inicia el esquema terapéutico completo.

Precaución. Se debe informar al paciente del riesgo de un aumento del asma. En los individuos cardíopatas hay mayor riesgo de que se produzcan trastornos cardíacos coincidentes, como arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto del miocardio, los cuales aumentan la disnea; este incremento no debe interpretarse como de origen asmático.

Sueros heterólogos

Antecedentes. Las dos reacciones alérgicas más importantes que se pueden presentar después de la inyección de un suero heterólogo son la anafilaxis y la enfermedad del suero. La incidencia de anafilaxis es más baja y esta se presenta con mayor frecuencia en individuos que tienen anticuerpos de IgE contra las proteínas de la caspa de los animales correspondientes. La enfermedad del suero, causada por anticuerpos de IgG, es más común y se relaciona con dosis más elevadas de la proteína extraña (17). Son ejemplos de sueros heterólogos la globulina contra timocitos y los anticuerpos monoclonales murinos contra antígenos tumorales.

Pruebas diagnósticas. Antes de administrar un suero heterólogo a cualquier persona, se deben realizar pruebas cutáneas para demostrar la presencia de anticuerpos de IgE y predecir la probabilidad de anafilaxis. Antes de practicar la inyección intravenosa lenta, se efectuarán las siguientes pruebas con intervalos de 20 minutos entre inyecciones.

Primero se practica la prueba del pinchazo con una dilución de 1:10. Si el resultado es negativo, se inyectan por vía intradérmica 0,02 ml de una dilución de 1:100. (Cuando hay antecedentes de una reacción

anterior o el paciente presenta síntomas alérgicos provocados por la caspa del animal cuyo suero está en estudio, la prueba intradérmica debe comenzar con una dilución de 1:1 000.) Por último, si tampoco hay reacción, se procede a inyectar por vía intravenosa 0,5 ml de una dilución de 1:10.

Desensibilización. Cuando no hay alternativa para el empleo de suero heterólogo, la desensibilización se ha efectuado a pesar de los resultados positivos de las pruebas cutáneas. Esto es peligroso, en potencia letal; en consecuencia, se debe obtener el consentimiento con conocimiento de causa. Los sueros suelen venir acompañados de instrucciones para la desensibilización. Un esquema conservador debe comenzar con la inyección subcutánea de 0,1 ml de una dilución de 1:1 000; la dosis se puede duplicar cada 15 a 20 minutos. Si se produce una reacción, se trata esta y luego se reinicia el procedimiento con la mitad de la dosis que originó el trastorno. Una vez alcanzada la dosis de 1 ml de suero sin diluir, el resto se puede administrar lentamente por vía intravenosa.

Después de la desensibilización, es muy probable que el paciente padezca la enfermedad del suero al cabo de 10 a 14 días; en ese caso, el tratamiento con prednisona puede ser necesario para suprimir este cuadro clínico.

Insulina

Antecedentes. La molécula de insulina tiene dos cadenas de polipéptidos, A y B. Según las especies, existen variaciones de la secuencia de aminoácidos; esto tal vez sea la razón de que la insulina bovina sea en general más alergénica que la porcina, la cual a su vez es comúnmente más alergénica que la

insulina humana obtenida mediante recombinación del ADN. Es importante recordar que cualquier insulina, aun la de origen humano, puede inducir reacciones alérgicas graves en individuos susceptibles (18, 19). Las reacciones alérgicas sistémicas a esta hormona son mediadas por la IgE y consisten en urticaria, edema angioneurótico, broncospasmo e hipotensión; a veces no se presentan todas esas manifestaciones. Estos pacientes suelen tener antecedentes de una interrupción prolongada del tratamiento insulínico, seguida de la aparición de grandes reacciones locales cuando este se reinicia.

En la mayoría de los pacientes que se inyectan insulina a diario por varias semanas se producen anticuerpos contra la hormona. Las respuestas inmunitarias clínicamente importantes y más frecuentes son la alergia insulínica y la resistencia a la insulina. La resistencia de origen inmunitario, la menos común de estas dos reacciones, puede ser tratada con prednisona mientras se continúa administrando la hormona (20). Casi todas las alergias a la insulina consisten en reacciones locales leves que desaparecen al seguir usando el fármaco, ya sea que se aplique o no tratamiento con bloqueadores de la histamina de tipo H₁.

Pruebas diagnósticas. Aun cuando no se observen manifestaciones clínicas de alergia a la insulina, aproximadamente la mitad de los pacientes que la emplean presentan resultados positivos en las pruebas cutáneas para detectar sensibilidad a la hormona. Por tanto, estas pruebas tienen un limitado valor predictivo para el tratamiento clínico de la alergia a la insulina.

Desensibilización. Después de una reacción alérgica sistémica a la insulina, se debe determinar la necesidad terapéutica del fármaco. Cuando es imprescindible, no se debe interrumpir el tratamiento si la última dosis se ha administrado en las 24 horas anteriores. Es preferible reducir la dosis a aproximadamente un tercio de la que causó la

reacción sistémica. En lo sucesivo, se pueden incrementar las dosis en forma lenta, a razón de 2 a 5 U por inyección, hasta alcanzar la dosis terapéutica.

En el caso de personas con antecedentes de reacción alérgica sistémica a la insulina a las que se les ha interrumpido el tratamiento, se puede intentar con cautela la desensibilización si la hormona es absolutamente necesaria. Mediante pruebas cutáneas comparativas se puede seleccionar la insulina menos alérgica de las asequibles en el comercio: bovina, porcina o humana. En el cuadro 1 aparece un esquema apropiado para la desensibilización.

CUADRO 1. Esquema recomendado para la desensibilización a la insulina

Día	Hora	Dosis de insulina ^a (U)	Vía de administración ^b
1	7.30	0,00001 ^c	Intradérmica
	12.00	0,0001	Intradérmica
	16.30	0,001	Intradérmica
2	7.30	0,01	Intradérmica
	12.00	0,1	Intradérmica
	16.30	1,0	Subcutánea
3	7.30	2,0	Subcutánea
	12.00	4,0	Subcutánea
	16.30	8,0	Subcutánea
4	7.30	12,0	Subcutánea
	12.00	16,0	Subcutánea
5	7.30	20,0 ^d	Subcutánea
6	7.30	25,0 ^d	Subcutánea

^a En caso de cetoacidosis, se pueden administrar las inyecciones cada 10 minutos.

^b Algunos médicos prefieren administrar todas las dosis por vía subcutánea.

^c Día 1 a día 4; se emplea insulina simple.

^d Día 5 y día 6; se emplea insulina NPH o lenta.

Quimopapaína

Antecedentes. La quimopapaína se inyecta en los discos intervertebrales con el propósito de lograr la disolución química del núcleo de estos. Se acompaña de anafilaxis en 1% de los pacientes y varias reacciones han resultado mortales.

Si bien las pruebas *in vitro* o *in vivo* tal vez permitan predecir el riesgo de anafilaxis, en nuestro protocolo se emplean las pruebas cutáneas porque generalmente son más sensibles que las pruebas *in vitro* y un resultado negativo falso es peligroso (21, 22).

Pruebas cutáneas. La quimopapaína se diluye en solución salina con 0,1% de albúmina sérica humana como estabilizador. Si las pruebas del pinchazo con solución salina amortiguada con fostato y con quimopapaína (1 y 10 mg/ml) dan resultados negativos, y la de la histamina (1 mg/ml) es positiva, se hace la prueba intradérmica con 0,02 ml de quimopapaína a una concentración de 100 µg/ml (luego de por lo menos 72 horas de autodigestión de la quimopapaína). La reacción positiva consiste en la aparición de pápula y eritema. Si también resulta negativa la prueba intradérmica, se efectúa entonces la inyección intradiscal. En caso contrario, será necesario practicar la laminectomía.

Alopurinol

Antecedentes. El alopurinol puede producir reacciones graves, principalmente de tipo cutáneo. La terapéutica adecuada consiste en interrumpir la administración del fármaco e iniciar el tratamiento con predni-

sona para revertir y suprimir la reacción. Puede estar indicado intentar el tratamiento posterior con alopurinol en los casos de gota tofácea.

Recomendación. Es peligroso el empleo de alopurinol en individuos con antecedentes de reacciones provocadas por este fármaco. La reacción que se produce es retardada y, por consiguiente, los síntomas pueden aparecer dos a cuatro días después de administrar una dosis. Si se considera imprescindible la terapéutica con este medicamento y el paciente ha sido advertido del riesgo potencial de sufrir una reacción tardía grave, se inicia el tratamiento con un centésimo de la dosis ordinaria. Si no aparecen reacciones, se continúa la misma dosis diaria durante una semana; luego, si no hay reacciones adversas, se incrementa gradualmente la dosis con intervalos semanales.

Precaución. El paciente debe mantenerse en contacto con el médico. Se interrumpirá la administración de alopurinol ante la aparición de cualquier síntoma, y el médico debe estar preparado para tratar las reacciones al fármaco mediante dosis moderadas o altas de prednisona (40 a 80 mg/día).

Penicilamina

Antecedentes. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden en teoría serlo también, por reactividad cruzada, a la penicilamina. Esta sustancia es un metabolito de la penicilina, pero no se conoce su función como causa de la alergia a dicho antibiótico. Antes la penicilamina se producía mediante la degradación de la penicilina y, por tanto, existía la posibilidad de contaminación por esta. En la actualidad, el fármaco se elabora sintéticamente y ya no existe este riesgo.

Se ha señalado que la penicilamina, que se emplea como medicamento quelante o antiartrítico, causa glomerulonefritis membranosa. Aun cuando se haya interrumpido la administración del fármaco,

la proteinuria puede persistir durante varios meses. Además, la penicilamina se ha relacionado con la aparición de alveolitis en un paciente con artritis reumatoide (23) y de síndrome de Goodpasture en una persona con enfermedad de Wilson.

Pruebas diagnósticas. No se cuenta con pruebas *in vitro* o *in vivo*. La dosificación de prueba es el único método.

Dosificación de prueba o desensibilización. Si los pacientes han sufrido reacciones graves a la penicilamina, tales como glomerulonefritis membranosa, no se debe administrar nuevamente el fármaco a menos que no se disponga de otro tratamiento. La dosificación de prueba se efectuará durante un período de varias semanas, a causa del peligro de una reacción tardía grave. Se administrará un centésimo de la dosis completa en la primera semana, un décimo en la segunda, un tercio en la tercera y la dosis completa en la cuarta. Si se presentan síndrome nefrótico o síntomas característicos de una reacción grave, se debe interrumpir el fármaco y administrar prednisona, 40 a 80 mg/día.

Cuando un paciente sensible a la penicilina necesite tratamiento con penicilamina, esta se le puede administrar en forma cautelosa, comenzando con una dosis pequeña (un milésimo de la dosis completa) y aumentándola de 3 a 10 veces cada 30 minutos.

Toxoide tetánico

Antecedentes. Durante varios decenios se ha empleado el toxoide tetánico como un eficaz agente inmunizador. La vacunación en masa de las tropas en la segunda guerra mundial dio buenos resultados y fue muy baja la incidencia de reacciones alérgicas. En ocasiones se presentan reacciones alérgicas de tipo inmediato, pero la vacunación se puede efectuar aun si existe antecedente de alergia.

Pruebas cutáneas. Se emplea la solución acuosa del toxoide, no el precipitado con alumbre. Se practica una prueba del pinchazo con el toxoide tetánico; si los resultados son negativos, se suministran 0,1 ml por vía subcutánea; si en los 30 minutos siguientes no se produce una reacción local, se inyecta por la misma vía el resto de la dosis (0,4 ml).

Cuando la prueba del pinchazo da resultado positivo, se hace una dilución de 1:1 000 con el toxoide y se administran las inyecciones según el esquema que aparece en el cuadro 2. Los intervalos entre las inyecciones inmunizantes pueden ser de una o dos semanas. Se repetirán las dosis cuando se presenten reacciones locales grandes.

CUADRO 2. Método para la inyección del toxoide tetánico cuando la prueba del pinchazo es positiva^a

Dilución			
1:1 000	1:100	1:10	Sin diluir
0,05	0,05	0,05	0,05
0,10	0,10	0,10	0,10
0,2	0,2	0,2	0,2
0,3	0,3	0,3	0,3
0,5	0,5	0,5	

^a Se deben aplicar todas las dosis de una dilución antes de pasar a la siguiente

Relajantes musculares para anestesia general

Antecedentes. Se ha informado de reacciones adversas generalizadas inmediatas producidas por la administración intravenosa de relajantes musculares en el curso de la anestesia general. Las manifestaciones clínicas incluyen colapso cardiovascular, taquicardia, urticaria y broncospasmo. La incidencia de estas reacciones potencialmente mortales puede ser de 1 por cada 4 500 anestésias, con una letalidad de 6% (24). Los relajantes musculares (suxametonio, galamina, pancuronio, etc.) están constituidos por moléculas pequeñas que contienen iones de amonio cuaternario, los cuales inducen reacciones mediadas por la IgE (25). Otros médicos opinan que las reacciones inmediatas no son de carácter inmunitario sino que se producen a causa de la administración intravenosa rápida, procedimiento que no se recomienda. Existe escasa correlación entre las reacciones hemodinámicas y las concentraciones de histamina, a pesar de que los relajantes musculares son compuestos que liberan esta sustancia.

Pruebas cutáneas. La prueba cutánea para excluir o confirmar un mecanismo mediado por la IgE se considera positiva cuando se produce una roncha o habón y eritema después de la inyección intradérmica (0,02 ml) de suxametonio (<100 µg/ml) o pancuronio (<200 µg/ml) (24). No obstante, es incierto el valor predictivo de las pruebas cutáneas (24).

Tratamiento. Es preciso indagar si otros factores podrían haber causado una reacción inmediata durante la anestesia, por ejemplo, la administración simultánea de un antibiótico que provocó anafilaxis. Se empleará un relajante muscular distinto del que presuntamente causó la reacción. Se considera que el atracurio, el pancuronio y el vecuronio son fármacos liberadores de histamina menos potentes que el curare. Un gota a gota lento de estas sustancias, en lugar de una inyección rápida (bolo), puede a veces evitar el colapso cardiovascular. Puede ser útil la prueba cutánea previa con el relajante muscular que se piensa usar. No obstante, teniendo en cuenta la capacidad de liberar histamina de estos fármacos y la falta de información en la literatura médica, puede ser conveniente consultar con el anestesiólogo y el alergólogo para considerar la factibilidad, si existe, de una prueba cutánea antes de la anestesia general.

Fármacos que rara vez causan reacciones alérgicas

Antecedentes. En ocasiones los pacientes informan de reacciones producidas por medicamentos que rara vez causan reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden ser auténticamente alérgicas (inmunitarias) o efectos colaterales, manifestaciones de intolerancia, reacciones de idiosincrasia, histéricas o de otro tipo.

Tratamiento. Se debe consultar con un alergólogo experimentado para determinar si tales reacciones se han notificado y si son compatibles con una reacción alérgica. En cualquier caso, si se puede sustituir el fármaco por otro, es preferible esta medida para proteger al paciente y al médico.

Cuando se considere que la administración de la sustancia es imprescindible, según el tipo de reacción sufrida se puede establecer una dosis inicial baja y comenzar el tratamiento bajo la supervisión y observación directas del médico. Luego se

incrementa lentamente la dosis, de acuerdo con la naturaleza de la reacción previa y la urgencia del tratamiento.

Si la reacción notificada es compatible con una reacción anafiláctica o con algún síndrome de reconocido origen medicamentoso, *es preciso tomar precauciones*. Lo anterior no se aplica al ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroides (véase antes) ni a las sustancias liberadoras de histamina.

REFERENCIAS

- 1 Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A. y Lachmann, P. J. *Clinical Aspects of Immunology*, 3a. ed. Oxford, Blackwell, 1975.
- 2 DeSwarte, R. D. Drug allergy. In: Patterson, R., ed. *Allergic Diseases: Diagnosis and Management*, 3a. ed. Filadelfia, J. B. Lippincott, 1985, pp. 505-661.
- 3 Patterson, R., ed. *Allergic Diseases: Diagnosis and Management*, 3a. ed. Filadelfia, J. B. Lippincott, 1985.
- 4 Middleton, E., Jr., Reed, C. E. y Ellis, E. F., eds. *Allergy: Principles and Practice*, 2a. ed. Saint Louis, C. V. Mosby, 1983.
- 5 Kaplan, A. P., ed. *Allergy*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1985.
- 6 Finegold, I. Oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 78(5 pte 1):905-908, 1986.
- 7 Greenberger, P. A. y Patterson, R. Management of drug allergy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 79(3):484-488, 1987.
- 8 Purdy, B. H., Philips, D. M. y Summers, R. W. Desensitization for sulfasalazine skin rash. *Ann Intern Med* 100:512-514, 1984.
- 9 Herman, J. J., Radin, R. y Schneiderman, R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 102:196-199, 1983.
- 10 Dykewicz, M. S., McGrath, K. G., Davidson, R., Kaplan, K. J. y Patterson, R. Identification of patients at risk for anaphylaxis due to streptokinase. *Arch Intern Med* 146:305-307, 1986.
- 11 Spector, S. L. y Farr, R. S. Aspirin idiosyncrasy: Asthma and urticaria. In: Middleton, E., Reed, C. E. y Ellis, E. F., eds. *Allergy: Principles and Practice*, 2a. ed. Saint Louis, C. V. Mosby, 1983, pp. 1249-1273.
- 12 Stevenson, D. D. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin (ASA) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *J Allergy Clin Immunol* 74:617-622, 1984.
- 13 Valentine, M. D. Insect venom allergy: Diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 73:299-304, 1984.
- 14 Hunt, K. J., Valentine, M. D., Sobotka, A. K., Benton, A. W., Amodio, F. J. y Lichtenstein, L. M. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 229:157-161, 1978.
- 15 Greenberger, P. A., Patterson, R. y Tapio, C. M. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. *Arch Intern Med* 145:2197-2200, 1985.
- 16 Greenberger, P. A., Halwig, J. M., Patterson, R. y Wallemark, C. B. Emergency administration of radiocontrast media in high risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 77:630-634, 1986.
- 17 Gifford, J. Serum therapy and immunoprophylaxis. In: Altman, L. C., ed. *Clinical Allergy and Immunology*. Boston, G. K. Hall, 1984, pp. 359-387.
- 18 Mattson, J. R., Patterson, R. y Roberts, M. Insulin therapy in patients with systemic insulin allergy. *Arch Intern Med* 135:818-821, 1975.
- 19 Fineberg, S. E., Galloway, J. A., Fineberg, N. S., Rathbun, M. J. y Hufferd, S. Immunogenicity of recombinant human insulin. *Diabetologia* 25:465-469, 1983.
- 20 Patterson, R., Mellies, C. J. y Roberts, M. Immunologic reactions against insulin. II. IgE anti-insulin and combined IgE and IgG immunologic insulin resistance. *J Immunol* 110:1135-1145, 1973.

- 21 Grammer, L. C., Ricketti, A. J., Schafer, M. F. y Patterson, R. Chymopapain allergy: Case reports and identification of patients at risk for chymopapain and anaphylaxis. *Clin Orthop Rel Res* 188:139-143, 1984.
- 22 Grammer, L. C. y Patterson, R. Proteins: Chymopapain and insulin. *J Allergy Clin Immunol* 74:635-640, 1984.
- 23 Bacon, P. A., Tribe, C. R., Mackenzie, J. C., Jones, J. V., Cumming, R. H. y Amer, B. Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis. A clinical, pathological, and immunological study. *Q J Med* 45:661-684, 1976.
- 24 Vervloet, D. Allergy to muscle relaxants and related compounds. *Clin Allergy* 15:501-508, 1985.
- 25 Vervloet, D., Nizankowska, E., Arnaud, A., Senft, M., Alazia, M. y Charpin, J. Adverse reactions to suxamethonium and other muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 71:552-559, 1983.

SUMMARY

DRUG ALLERGIES AND PROTOCOLS FOR THEIR TREATMENT

This article presents a series of guidelines for the diagnosis, assessment, treatment, and prevention of the allergic

drug reactions that are often seen in clinical practice. The presentation is based mainly on the experience acquired over a period of several years by a group of allergists at Northwestern University in Chicago, Illinois, USA.

Anuncios en el *Boletín*

Se comunica a los interesados en anunciar futuros cursos, conferencias, seminarios u otro tipo de actividades en este *Boletín* que, dado el tiempo que requiere la distribución en diversos países, la información pertinente deberá recibirse en esta Redacción con una antelación de 6 a 8 meses. De esta manera, todos los lectores que deseen participar se podrán enterar de los detalles oportunamente.