

ENDA (European Network on Drug Allergy)

Traducido por el Comité de Alergia a Fármacos de la SEAIC

## Artículo especial

### Protocolo de recogida de datos en los casos de sospecha de alergia a fármacos

**E**n la práctica clínica diaria la evaluación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos es, excluidos determinados casos, difícil y compleja pero existe acuerdo casi unánime en considerar que se detectan y diagnostican menos de las que realmente ocurren. Varios factores pueden ayudar a explicar este fenómeno: 1) Las entidades clínicas son muy heterogéneas y se agrupan en enfermedades tan variadas como urticaria, hepatitis, diversas nefropatías, discrasias sanguíneas y otras, 2) Aunque se han hecho avances importantes en el mundo de la inmunología y farmacología, la fisiopatología de las reacciones adversas a fármacos es aún poco conocida; 3) La clasificación clásica de Gell y Coombs se muestra insuficiente para explicar todos los casos y no existe una clasificación actualizada y útil de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos y 4) Existe una falta de estandarización e incluso, mas aún, de validación de los métodos *in vivo* e *in vitro* disponibles para realizar un correcto diagnóstico.

Debido a todas estas limitaciones y ante la necesidad de aportar soluciones ya sean provisionales o definitivas, en la práctica alergológica se realiza una historia clínica detallada que en algunos casos se complementa con pruebas cutáneas y/o realización de pruebas de laboratorio. Frecuentemente para complementar la evaluación clínica se realizan pruebas de tolerancia medicamentosa. No obstante, existe un gran número de casos en los que se pauta medicación alternativa sin llegar a un diagnóstico definitivo, aun eligiendo en ocasiones fármacos que pueden no ser adecuados por su toxicidad y en muchos casos ineficientes. Debe tenerse en cuenta que la realización de un correcto diagnóstico es la forma adecuada de poder recomendar medidas futuras de prevención y un tratamiento correcto en cada caso.

En el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos se pueden considerar dos fases bien diferenciadas: la valoración del paciente cuando es enviado para el estudio de su problema y en el que, en general, la sintomatología ha remitido y la evaluación del paciente en fase aguda. En este último caso, realizar un diagnóstico diferencial es fundamental, ya que puede ser necesario suspender el fármaco supuestamente implicado y ofrecer una alternativa en tanto la reacción se resuelve. A veces esto implica que hay que suspender fármacos necesarios para el proceso para el que inicialmente se pautaron. En los casos agudos la historia minuciosa es fundamental así como pruebas de laboratorio encaminadas a determinar valores hematológicos de rutina así como la función hepática y renal. Esta fase aguda es única y poco probable que se repita, por lo que constituye una oportunidad única de realizar todas las determinaciones que se estimen convenientes. Una vez finalizada la fase aguda, el alergólogo deberá emplear los métodos diagnósticos posibles en cada caso, y que en general consisten en la realización de pruebas cutáneas, pruebas de laborato-

rio y estudio de tolerancia medicamentosa para intentar esclarecer la relación que existe entre la toma del fármaco o fármacos y la aparición de la reacción.

Para facilitar la labor diagnóstica del alergólogo y unificar criterios, el grupo de interés en alergia a fármacos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (ENDA, European Network on Drug Allergy) creyó conveniente realizar un protocolo que sirviera de referencia para todos aquellos que en ocasiones demandan una forma organizada de abordar el problema y que fue publicado en la revista *Allergy* en septiembre de 1999 (1). Dentro de dicho grupo de trabajo se estimó que para que tuviese una correcta difusión debía de ser traducido a diferentes idiomas y publicarse en las revistas de las sociedades científicas nacionales, encargando la tarea a los miembros del ENDA de cada país. En el caso de España han sido la Dra. M.J. Torres y Dra. C. Mayorga, del grupo inmunotoxicológico del Hospital Carlos Haya, y el Dr. M. Blanca, Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz, dos de los cuales son, además, miembros del comité de alergia a fármacos de la SEAIC, los encargados de la traducción.

Aunque tras una primera lectura el protocolo puede resultar complicado, en general requiere poco tiempo para completarlo y resulta de utilidad para evaluar reacciones tanto en fase aguda como en remisión. A pesar de que pueda tener limitaciones en el espacio libre para rellenar, el usuario es libre para modificar los espacios que considere necesarios. Aunque en el protocolo se enfatiza la clínica, también se incluyen parámetros de laboratorio de uso habitual e incluso aquellos realizados en centros de investigación, que aunque no estén del todo estandarizados, pueden ayudarnos en un futuro a una mejor comprensión de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. En nuestro país, diferentes grupos de distintos centros con unidades de alergología, desde hace mucho tiempo han rea-

lizado propuestas similares para protocolizar y crear cuestionarios donde se evalúe esta patología. Mas aún, existen publicaciones de algunos de estos grupos donde los cuestionarios son mas específicos y van destinados a evaluar patologías concretas como son reacciones adversas a AINES o a betalactámicos, entre otros. No obstante, esperamos que este protocolo, que pretende ser único y válido para cualquier tipo de reacción, pueda ser de utilidad, sino para todos, para un número determinado de alergólogos que evalúen reacciones adversas a fármacos con base inmunológica. Sería ideal que como consecuencia de su aplicación y desarrollo otros autores aportaran nuevas ideas que puedan mejorar la evaluación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1.- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-10003.

## COMITÉ DE REACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA SEAIC

M. Blanca (Madrid)  
J.M. Cortada Macias (Palma de Mallorca)  
P. García Robaina (Tenerife)  
T. Lobera Labayru (Logroño)  
E. Martí Guadaño (Barcelona)  
J. Quiralte Enriquez (Jaén)  
M. Sánchez Cano (Madrid)  
M. J. Torres (Málaga)  
J. Vigaray Conde (Madrid)  
M.G. Canto (Coordinadora) (Madrid)

ANEXO. Hipersensibilidad a fármacos

INVESTIGADOR:

Nombre:.....Centro:.....
Dirección:.....Tel/Fax/E-mail:.....

Protocolo N°: .....

Fecha del protocolo:.....

PACIENTE:

Nombre:.....Fecha de nacimiento:.....Edad:.....años
Peso:.....kg Altura:.....cm
Profesión:.....Ciudad:.....Sexo: M F
Grupos de riesgo: Personal médico Industria farmacéutica Granjeros Otros / especificar.....

HISTORIA ACTUAL:

REACCIÓN A FÁRMACO:

(Se pueden marcar varias cajas; subraya la reacción si es necesario; la cronología se puede caracterizar con números)

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS:

- Exantema maculopapular
Exantema macular
Exantema urticarial
Pustulosis aguda exantemática generalizada
Exantema eczematoso
Eritema exudativo multiforme
Exantema bulloso
Síndrome de Stevens Johnson /NET (M. Lyell)
Exantema fijo medicamentoso
Púrpura -> Número de plaquetas:
palpable hemorrágica-necrotizante
Afectación órgano específica:
Dermatitis contacto Causa tóxica Causa hematógena
Urticaria vasculitis
Sólo Prurito
Urticaria
Angioedema/Localización/s:
Conjuntivitis
Otros/Especificar:
Morfología/Localización/s:

FECHA DE LA REACCIÓN:.....

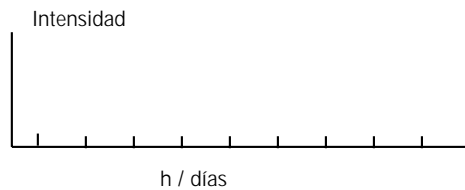
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- 

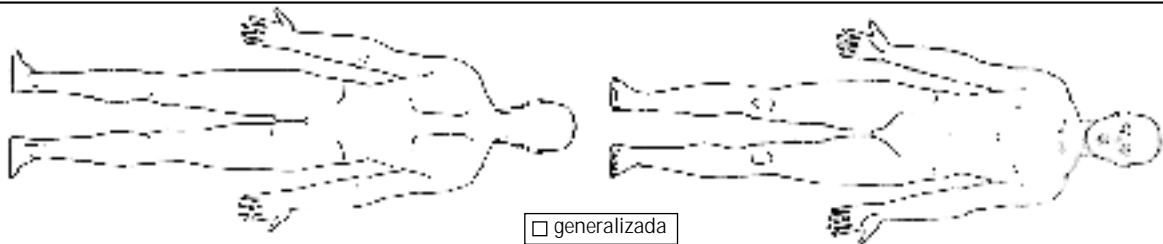
FACTORES COADYUVANTES:

- Infección viral: Resfriado común Otros:
Fiebre
¿Sospecha de fotosensibilidad? No Sí Desconocida
Estrés
Ejercicio
Otros/Especificar:

EVOLUCIÓN:



DISTRIBUCIÓN / DINÁMICA (↑↓)



MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y RESPIRATORIAS:

- Náusea/Vómitos
Diarrea
Cólicos gastro-intestinal

SÍNTOMAS ASOCIADOS:

- Afectación: Hígado Riñón Otro / especificar:
Fiebre.....°C
Malestar
Dolor/Quemazón Localización/s:



**ANEXO. Hipersensibilidad a fármacos (cont.)**

**HISTORIA PERSONAL:**

1) HA TENIDO SÍNTOMAS SIMILARES SIN HABER TOMADO EL FÁRMACO SOSPECHOSO ?  Sí  No  Desconocido

2) HISTORIA MÉDICA:

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Asma                      | <input type="checkbox"/> Autoinmune (Sjögren, Lupus, etc)              | <input type="checkbox"/> Urticaria pigmentosa / mastocitosis |
| <input type="checkbox"/> Poliposis nasal           | <input type="checkbox"/> Linfoproliferativas (LLA, LLC, Hodgkin, etc.) | <input type="checkbox"/> Urticaria crónica                   |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis quística         | <input type="checkbox"/> Cirugía de discos intervertebrales            | <input type="checkbox"/> HIV                                 |
| <input type="checkbox"/> Diabetes                  | <input type="checkbox"/> Hígado:.....                                  | <input type="checkbox"/> Riñón: .....                        |
| <input type="checkbox"/> Otros / especificar:..... |  |  |

3) ENFERMEDADES ALÉRGICAS: .....

(Ej. polinosis, dermatitis atópica, alergia alimentaria, alergia veneno de himenópteros, alergia al látex, etc.)

4) REACCIONES A FÁRMACOS DURANTE LA CIRUGÍA: .....  Dentista  Anestesia local  Anestesia general

5) REACCIONES DURANTE VACUNACIONES: .....  Polio  Tétanos  Rubeola  Paperas  Hepatitis B  
 Difteria  Otro.....  Desconocido

**HISTORIA FAMILIAR:** Alergias/Alergia a fármacos:

**PUNTUALIZACIONES:**

**PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS:**

**RESULTADOS**

DIAGNÓSTICO AGUDO: (ya realizado)	FECHA	NORMAL	ANORMAL	CUESTIONABLE
<input type="checkbox"/> Sangre:				
<input type="checkbox"/> Hemograma:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....rel.; .....abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Eosinófilos: .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....rel.; .....abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Otros:.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ECP (Proteína catiónica eosinofílica) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Proteína C-reactiva / VSG .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Citometría de flujo (Especificar: .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Triptasa .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Valores hepáticos:				
<input type="checkbox"/> GOT.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> GPT.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> γGT.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fosfatasa alcalina .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Riñón:				
<input type="checkbox"/> Creatinina .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Metilhistamina .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Otros:.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Especial:				
<input type="checkbox"/> Mediadores y metabolitos (IL-4, IL-5, IL-10, IFNγ)..		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Análisis de Inmunocomplejos.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Análisis del Complemento.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Biopsia cutánea: .....				

**DIAGNÓSTICOS:**

**NEGATIVO**

**POSITIVO**

**CUESTIONABLE**

Test cutáneos:	<input type="checkbox"/> Prick: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Intradérmicos: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Epicutáneas: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Otros: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>

**Anexo. Hipersensibilidad a fármacos (cont.)**

	NEGATIVO	POSITIVO	CUESTIONABLE
Test de provocación: <input type="checkbox"/> Anestésicos locales:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> AINE:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Aspirina:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Paracetamol:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Nimesulida:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Antibióticos β-lactámicos:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>

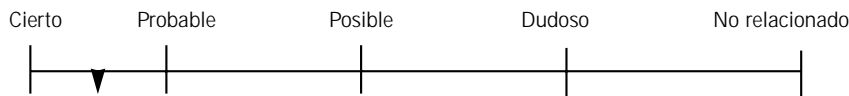
Laboratorio:  IgE Total  Valor:.....  
 IgE específica a fármacos:  CAP  RAST  Valor:.....  
.....  Valor:.....  
.....  Valor:.....  
.....  Valor:.....  
 IgG específica / Test Coombs dir:.....  
 Test Coombs indirecto.....  
 Otros:.....

Test celulares:  Test transformación linfocitaria (TTL):.....  IS:.....  
.....  IS:.....  
.....  IS:.....  
 Test de activación de basófilos (Especificar: .....)  
 CAST análisis.....  .....  
 Otros:.....  .....

**CONCLUSIONES:**

- Reacción Tipo I (IgE mediada) a: A.....
- Reacción Tipo II (mediada por anticuerpos) a: B.....
- Reacción Tipo III (mediada por inmuno-complejos) a: C.....
- Reacción Tipo IV (mediada por células, reacción tardía) a: D.....
- Reacción citotóxica, mediada por células a: E.....
- Reacción pseudoalérgica a: F.....
- Reacción farmacológica a: G.....
- Reacción psicofisiológica a: H.....
- Otros:..... a: I.....

ESCALA DE PROBABILIDAD DE RELACIÓN ENTRE EL FÁRMACO DE SOSPECHA Y LA REACCIÓN: (Marcar la letra del fármaco en la escala)



Especificar:.....

SE HA DECLARADO A LA AGENCIA REGULADORA?:  No  Sí  ¿A cuál?: ..... Fecha: .....

**PUNTUALIZACIONES:**.....