

# AVANCES EN REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS



Current Opinion in  
**Allergy and Clinical Immunology**

<a href="#">Current Issue</a>	<a href="#">Previous Articles &amp; Issues</a>	<a href="#">About the Journal</a>	<a href="#">Search Journal</a>
-------------------------------	--	-----------------------------------	--------------------------------



Volume 19 • Number 4 • August 2019 [www.allergy.com](http://www.allergy.com)

Current Opinion in  
**Allergy and Clinical Immunology**

**Editors-in-Chief:** Giorgio W. Canonica and Susan H. Lee  
**Drug allergy**  
Edited by Miguel Blanca and Paul Whitaker  
**Skin allergy**  
Edited by Thomas Weidert and Tobias Zuberbier  
**Pharmacotherapy and evidence based medicine**  
Edited by Enrico Casetti and Ignacia J. Ancochea

WILEY-LISS  
WILEY-KLONER

**Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**  
**Vol. 19, No. 4, August 2019**  
pp: v-vii,263-414  
[View Contributor Index](#)

Blanca, Miguel<sup>a</sup>; Whitaker, Paul<sup>b</sup>

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology:  
[August 2019 - Volume 19 - Issue 4 - p 263–265](#)  
doi: 10.1097/ACI.0000000000000554

El estudio de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos continúa evolucionando, en este tema deseamos concentrarnos en la evaluación y la evaluación posterior de los pacientes que sufren una posible reacción al medicamento. Las reacciones a los medicamentos se pueden dividir en dos grupos principales: aquellos en los que está involucrado un mecanismo inmunológico específico (reacciones alérgicas); y aquellos en los que se liberan vasosactivos y otros mediadores inflamatorios sin la participación de un mecanismo inmunológico específico (hipersensibilidad no alérgica) [1]. Muchas veces no es posible, a partir de observaciones clínicas, diferenciarlas. Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos se están volviendo cada vez más complejas con más clases de medicamentos implicados comúnmente, como los AINE y las quinolonas. Tradicionalmente, la mayoría de las alergias a los antibióticos se dirigían contra los antibióticos  $\beta$ -lactámicos; sin embargo, con un uso más generalizado de los antibióticos de segunda línea, se observan reacciones crecientes [2].

Un problema importante en la alergia a medicamentos es que el enfoque clásico para evaluar a un paciente potencialmente alérgico con pruebas cutáneas y estudios in vitro no es sensible o específico [3,4]. El objetivo de las pruebas de diagnóstico es demostrar que la reacción está mediada por IgE (inmediata) o mediada por células T (no inmediata). Las opiniones de los expertos sobre cómo evaluar óptimamente a los pacientes con un mayor énfasis en las pruebas de provocación de fármacos (DPT) en pacientes de bajo riesgo han cambiado en lugar de las pruebas cutáneas o los estudios in vitro. Al igual que con la mayoría de los medicamentos, la situación nunca es claramente blanca o negra y se necesita una evaluación cuidadosa y una estratificación del riesgo si se procede directamente a una prueba de provocación.

El DPT se ha convertido en un procedimiento ampliamente utilizado en los centros involucrados en el diagnóstico y el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos. En el trabajo de Savic y Garvey [5], se proporcionan pautas para la estratificación de individuos en DPT. El uso de la DPT ha contribuido significativamente a desmarcar a los pacientes con alergia a los antibióticos con una importante reducción en los costos y riesgos inducidos por los antibióticos alternativos [6, 7]. El procedimiento es a menudo la única opción para establecer un diagnóstico firme; sin embargo, es muy importante que se realice de la manera más segura posible. A partir de la historia clínica, es esencial confirmar que los síntomas y signos fueron consistentes con una reacción al medicamento. Si se está programando una DPT, se requiere una estratificación de riesgo en cada caso en función del tiempo de las reacciones, los síntomas clínicos inducidos, el fármaco involucrado y cualquier otro cofactor. Además, otros factores, como la cardiopatía isquémica y el asma, pueden contribuir al riesgo involucrado. Por ejemplo, en el asma y la enfermedad respiratoria exacerbada con AINE, el receptor de cisteinil leucotrieno tipo 2 está involucrado en la amplificación de la respuesta a los eosinófilos y el desarrollo de inflamación tisular en las vías respiratorias [8,9]. Esto se puede extender al resto de los receptores involucrados en la respuesta a los AINE [10]. La segunda aplicación importante para el DPT es para evaluar la reactividad cruzada, como con los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La evaluación de la reactividad cruzada en individuos alérgicos no se puede realizar con precisión mediante una prueba in vitro. Por ejemplo, en el caso de reacciones de hipersensibilidad inmediata a la penicilina, puede haber cierta reactividad cruzada entre la IgE específica a la penicilina y al aztreonam in-vitro. Sin embargo, se ha demostrado que el aztreonam puede administrarse de manera segura a individuos con reacciones de IgE a la penicilina [11]. Los estudios con anticuerpos monoclonales han demostrado que la cadena lateral de los antibióticos betalactámicos contribuye de manera importante a la formación del determinante antigénico, estos hallazgos deben considerarse en pruebas in vivo o in vitro [12,13].

Las reacciones de hipersensibilidad a los AINE son una causa importante de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos como se indica en la revisión de Lee et al. [14]. Los mecanismos inmunológicos incluyen hipersensibilidad tanto alérgica como no alérgica [15]. Se han identificado varios fenotipos que incluyen respuestas a varios AINE con buena tolerancia al ácido acetilsalicílico [16]. Aunque el modelo mejor estudiado en la hipersensibilidad a los AINE es el tracto respiratorio [17], la piel es el órgano más frecuente involucrado [15]. Un buen número de casos tienen afectación de la piel y las vías respiratorias y propusimos utilizar el término anafilaxia para estos [18]. La DPT es esencial en el diagnóstico de hipersensibilidad a los AINE y, en particular en casos de afectación cutánea, es un procedimiento seguro [19,20]. Parece que surgirán más fenotipos en el futuro.

Gómez [21] proporciona una actualización con respecto a la alergia a medicamentos mediada por células T. El papel de las células T en las reacciones no inmediatas varía y, si bien la mayoría son reacciones leves no inmediatas, también se observa una serie de reacciones graves. Se han reconocido cuatro subtipos principales [22], con un agregado adicional recientemente que consiste en reacciones aceleradas a la amoxicilina, donde se ha demostrado que las células T están involucradas [23]. Lo que hace que las células T activadas en diferentes individuos muestren reacciones tan heterogéneas no se entiende completamente. Ciertamente, en las reacciones graves a los medicamentos, como el síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, existen fármacos culpables de mayor riesgo, así como fuertes asociaciones con ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) [24]. Además del fármaco original, los metabolitos también pueden conducir a la sensibilización y la inducción de una reacción [21]. Es esencial comprender las estructuras químicas para comprender mejor los mecanismos y también la reactividad cruzada con otros fármacos [21,25].

Un aspecto importante es el monitoreo de la respuesta inmunológica durante la fase aguda de la reacción mediante el análisis de la expresión génica [26]. Se sabe que las personas con reacciones alérgicas tienen signos en la sangre periférica y en el tejido que pueden proporcionar información de diagnóstico. Esto se ha hecho en individuos con dermatitis atópica [27], así como en reacciones a fármacos [28,29]. En un estudio, 92 genes con distintos patrones de expresión de enfermedad grave y benigna estuvieron presentes durante la fase aguda [30]. En pacientes con enfermedades ampollosas graves, un patrón de expresión génica característico con una expresión más baja de genes que codifican proteínas específicas de células T y una expresión alta de genes relacionados con el ciclo celular y genes que codifican para mediadores relacionados con la inflamación, incluidos los patrones moleculares asociados a daños y alarmas, son vistos. En estos pacientes con reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés), es esencial establecer un diagnóstico preciso, de modo que pueda iniciarse un tratamiento adecuado. Ardern-Jones y Mockenhaupt [31] describen cómo reconocer el SCAR y revisan la evidencia más reciente sobre la gestión y las investigaciones. La línea de tiempo desde la iniciación del fármaco hasta el desarrollo del SCAR puede ser de hasta 8 semanas e inicialmente puede haber signos que se confunden con reacciones mediadas por células T más leves [32]. Aunque la prioridad sigue siendo detener el fármaco responsable [33], el manejo adicional con respecto al tipo de tratamiento inmunosupresor sigue siendo controvertido [31]. En el SCAR, una vez que se identifica el fármaco culpable, debe evitarse de por vida, a menudo esto se basa en la historia clínica y las pruebas de parches, ya que el DPT está contraindicado [34]. Otras pruebas no invasivas y seguras para mejorar la precisión diagnóstica incluyen la evaluación de alelos de riesgo de HLA y la realización de ensayos in vitro, como la prueba de transformación de linfocitos y las pruebas de citoquinas inducidas por fármacos [31,35].

En pacientes con VIH, el cuadro se complica aún más debido a las complejidades adicionales de las comorbilidades y la polifarmacia. Peter et al. [36] revisan las últimas evidencias y las mejores prácticas en pacientes con VIH. Los fármacos culpables más frecuentes para las reacciones a los medicamentos incluyen la terapia antirretroviral y los agentes anti infecciosos. El riesgo de una

reacción de hipersensibilidad es hasta 100 veces mayor en pacientes con VIH [37]. Las razones de esto son multifactoriales e incluyen la desregulación inmune, el aumento de las señales de peligro de las células infectadas por el VIH y el agotamiento de las células inmunorreguladoras [36,38]. Los desafíos en estos pacientes incluyen reacciones sistémicas a la prueba de parche, así como la necesidad de intentar una reintroducción lenta o desensibilización del fármaco responsable en algunos pacientes debido a la necesidad clínica [39].

## REFERENCES

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832–836.
2. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24:143–153. quiz 1 p following 53.
3. Torres MJ, Mayorga C, Blanca-López N, Blanca M. Hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Exp Suppl* 2014; 104:165–184.
4. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity anno 2017: potentials and limitations. *Drugs R D* 2017; 17:265–278.
5. Garvey LH, Savic LC. Drug provocation testing: risk stratification is key. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:266–271.
6. Wu JH, Langford BJ, Schwartz KL, et al. Potential negative effects of antimicrobial allergy labelling on patient care: a systematic review. *Can J Hosp Pharm* 2018; 71:29–35.
7. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, et al. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1019–1027. e2.
8. Liu T, Barrett NA, Kanaoka Y, et al. Type 2 cysteinyl leukotriene receptors drive IL-33-dependent type 2 immunopathology and aspirin sensitivity. *J Immunol* 2018; 200:915–927.
9. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, et al. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2009; 10:867–883.
10. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Gustin IA, et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008; 14:2770–2777.
11. Vega JM, Blanca M, García JJ, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991; 46:196–202.
12. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology* 1995; 97:225–234.
13. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108:74–81.
14. Lee Y, Shin YS, Park H-S. New phenotypes in hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:302–307.

15. Cornejo-García JA, Blanca-Lopez N, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab* 2009; 10:971–980.
16. Pérez-Alzate D, Cornejo-García JA, Pérez-Sánchez N, et al. Immediate reactions to more than 1 NSAID must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to ASA is verified. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27:32–39.
17. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA). *Allergy* 2016; 71:1603–1611.
18. Blanca-Lopez N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, et al. NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18:291–301.
19. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25:385–395.
20. Blanca-Lopez N, Torres J, Doña M, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:85–91.
21. Gómez E, Ruano M, Somoza ML, et al. Role of T cells in non-immediate drug allergy reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:294–301.
22. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139:683–693.
23. Gómez E, Blanca-Lopez N, Salas M, et al. Induction of accelerated reactions to amoxicillin by T-cell effector mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110:267–273.
24. Schutte RJ, Sun Y, Li D, et al. Human leukocyte antigen associations in drug hypersensitivity reactions. *Clin Lab Med* 2018; 38:669–677.
25. Depta JP, Pichler WJ. Cross-reactivity with drugs at the T cell level. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:261–267.
26. Fernandez TD, Mayorga C, Guéant JL, et al. Contributions of pharmacogenetics and transcriptomics to the understanding of the hypersensitivity drug reactions. *Allergy* 2014; 69:150–158.
27. Antúnez C, Torres MJ, Mayorga C, et al. Different cytokine production and activation marker profiles in circulating cutaneous-lymphocyte-associated antigen T cells from patients with acute or chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:559–566.
28. Tapia B, Padial A, Sánchez-Sabaté E, et al. Involvement of CCL27-CCR10 interactions in drug-induced cutaneous reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:335–340.
29. Blanca M, Posadas S, Torres MJ, et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy* 2000; 55:998–1004.
30. Bellón T, Alvarez L, Mayorga C, et al. Differential gene expression in drug hypersensitivity reactions: induction of alarmins in severe bullous diseases. *Br J Dermatol* 2010; 162:1014–1022.

31. Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:283–293.
32. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74:14–27.
33. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136:323–327.
34. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:291–296.
35. Porebski G. In vitro assays in severe cutaneous adverse drug reactions: are they still research tools or diagnostic tests already? *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii: E1737. doi: 10.3390/ijms18081737.
36. Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:272–282.
37. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1670–1674.
38. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al. Increased drug reactions in HIV-1-positive patients: a possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:118–123.
39. Lehloenya RJ, Todd G, Wallace J, et al. Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons. *Br J Dermatol* 2016; 175:150–156.