



2021 VOL. 9 (2)

BOLETÍN



FARMACOTECNIA

## PRUEBAS DE ALERGIA Y DESENSIBILIZACIONES

DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS | MECANISMOS DE DESENSIBILIZACIÓN | INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES | PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN | PRUEBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA | PREPARACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS | PRINCIPALES FÁRMACOS IMPLICADOS EN REACCIONES ALÉRGICAS

Editado por: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha.

28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)

Web: <http://www.sefh.es>

**ISSN 2386-4311**

# PRUEBAS DE ALERGIA Y DESENSIBILIZACIONES

## AUTORES:

*Beatriz Ramos Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario la Princesa. Madrid*

*Begoña Feal Cortizas. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*

*Marta García Queiruga. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*



## CONTENIDO

PARTE I.- DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MECANISMOS DE DESENSIBILIZACIÓN.....	4
3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES <sup>1,2</sup> .....	5
4. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN.....	6
4.1. CONSIDERACIONES GENERALES <sup>1-6</sup> .....	6
4.2. CONSIDERACIONES GALÉNICAS.....	10
5. ELABORACIÓN DE PREPARADOS PARA DESENSIBILIZACIÓN EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA <sup>7</sup> 12	
6. BIBLIOGRAFÍA.....	14
PARTE II.- PRUEBAS CUTÁNEAS PARA DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	15
2. CLASIFICACIÓN.....	15
4. DIAGNÓSTICO.....	18
5. PRUEBAS CUTÁNEAS.....	19
6. PREPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE ALERGIA CUTÁNEAS.....	21
6.1. PRICK TEST E INTRADÉRMICAS.....	21
6.2. PRUEBAS EN PARCHES.....	22
7. GRUPOS DE MEDICAMENTOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN REACCIONES ALERGICAS.....	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	31

# PARTE I.- DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS

## **Autora:**

Beatriz Ramos Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario la Princesa. Madrid

## 1. INTRODUCCIÓN

La desensibilización a un fármaco consiste en administrar a un paciente la dosis del fármaco al que es alérgico o intolerante dividida en pequeñas dosis progresivamente incrementadas de forma programada en un intervalo de tiempo, con el fin de inducir una tolerancia temporal al mismo en el organismo, y de este modo permitir la administración de ese fármaco al paciente sin que eso implique un riesgo para su salud<sup>1-6</sup>.

Estas pruebas se aplican, por tanto, a fármacos para los que el paciente en cuestión ha presentado una reacción infusional previa, una reacción de hipersensibilidad o incluso una reacción anafiláctica, y deben ser realizadas siempre bajo estrecho seguimiento para controlar cualquier tipo de reacción durante la administración de cada dosis<sup>1-3</sup>.

Desde el punto de vista de la farmacotécnica hospitalaria, resulta importante disponer de protocolos de desensibilización predefinidos para cada fármaco y garantizar que la preparación de las soluciones de desensibilización se realiza conforme a la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP)<sup>7</sup>, así como su estabilidad y seguridad.

## 2. MECANISMOS DE DESENSIBILIZACIÓN

Aunque no está claramente establecido a nivel inmunológico y molecular cómo tiene lugar el fenómeno de desensibilización a los fármacos, se han establecido como posibles los siguientes mecanismos<sup>1,2,4</sup>:

- Alteración en la expresión de receptores superficiales Fc-epsilon-R1 en la membrana celular de basófilos y mastocitos: Algunos estudios in vitro han demostrado que la administración de dosis de fármaco por debajo del umbral de alergia/anafilaxia induce la internalización de estos receptores, mediada por los leves niveles producidos de IgE por esa pequeña cantidad de fármaco. Estas IgE se unirían de forma monomérica a dichos receptores sin activar la degranulación de basófilos y mastocitos, a diferencia de lo que ocurre en el caso de dosis

alergénicas del fármaco, en cuyo caso se forman complejos multiméricos fármaco-IgE-Fc-epsilon-R1, que sí activan la reacción cruzada en cadena que provoca su degranulación. Otros estudios, en cambio, sugieren que las bajas dosis de fármaco podrían inducir un reordenamiento en la membrana celular de basófilos y mastocitos, impidiéndose en este caso la internalización del complejo fármaco-IgE-Fc-epsilon-R1 y protegiendo de este modo frente a la anafilaxia.

- Generación de anticuerpos IgG bloqueantes: Un aumento de la titulación de IgG inducido por presencia de cantidades infinitesimales del fármaco podría neutralizar los epítomos del fármaco en las IgE, y bloquear de este modo las reacciones IgE dependientes.
- Alteración en la señalización celular de mastocitos y basófilos: La administración rápida de pequeñas cantidades de fármaco, ha demostrado en algunos estudios in vitro una reducción de los niveles de ciertas moléculas de señalización molecular, como la syk quinasa, implicada en la activación por fosforilación de la degranulación celular de los basófilos.
- Activación de receptores inhibitorios y fosfatasas: Algunos receptores inmunorreguladores de tipo tirosina cinasa y fosfatasas como SHIP1, encargada de defosforilar a la syk quinasa y por tanto inactivar la degranulación de los basófilos, pueden competir con el receptor Fc-epsilon-R1 en la unión de los complejos fármaco-IgE. La unión de los complejos fármaco-IgE a estas fosfatasas podría, por tanto estar implicada en la desensibilización frente a dicho fármaco.

Dichos mecanismos permitirían explicar el fenómeno de desensibilización frente a reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE, como son las producidas por las penicilinas, las cefalosporinas y las sales de platino. No obstante, las pruebas de desensibilización también se han mostrado eficaces frente a reacciones de hipersensibilidad aguda no mediadas por IgE, como son las producidas por los taxanos, la vancomicina y los AINE, y frente a reacciones retardadas, que son aquellas que aparecen transcurridas 6 horas desde la administración del fármaco, siendo un ejemplo característico las reacciones alérgicas a las sulfamidas<sup>1,2,4</sup>.

### 3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES<sup>1,2</sup>

Las desensibilizaciones a los fármacos están indicadas en aquellos pacientes que previamente han manifestado un episodio de alergia o intolerancia a los mismos o se sospecha que pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad al fármaco en cuestión, siempre y cuando se cumplan las siguientes premisas:

- El fármaco no puede ser sustituido por otro. Tal es el caso, por ejemplo, de la penicilina G en el tratamiento de la sífilis en mujeres embarazadas, o de las sales de platino para el tratamiento del cáncer de ovario con sensibilidad a platino.
- Las alternativas farmacológicas disponibles no son tan efectivas como el fármaco en cuestión. Tal es el caso, por ejemplo, de los tratamientos antibióticos frente a la fibrosis quística y la tuberculosis, o el tratamiento con cotrimoxazol para pacientes VIH positivos con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Estarán completamente contraindicadas en los siguientes casos:

- Pacientes con asma no controlada (VEF1 < 70%), comorbilidades cardíacas o hemodinámicamente inestables.
- Pacientes que reciben tratamiento con fármacos betabloqueantes.
- Pacientes con afectaciones hepáticas o renales, por mayor riesgo de padecer complicaciones asociadas a reacciones no mediadas por IgE (nefritis, hepatitis).
- Pacientes con antecedentes de reacciones que impliquen descamación cutánea significativa, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, puesto que pequeñas dosis del fármaco podrían inducir reacciones de este tipo de forma irreversible y ser potencialmente fatales. El eritema multiforme y el eritroderma difuso con descamación son otro tipo de reacciones en las que tampoco se recomienda realizar desensibilizaciones.
- Pacientes en los que se hayan descrito reacciones a fármacos que hayan cursado con eosinofilia y síndrome DRESS/DiHS, pustulosis exantematosa aguda generalizada o enfermedad del suero.
- Pacientes en los que se hayan descrito reacciones anafilácticas que llegaron a comprometer la vida del paciente.

## 4. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN

### 4.1. CONSIDERACIONES GENERALES<sup>1-6</sup>

---

Al realizar una búsqueda bibliográfica sobre protocolos de desensibilización a cualquier fármaco, es habitual que nos aparezcan múltiples propuestas de diferentes autores. No obstante, todos ellos se basan en las mismas premisas: administrar mínimas fracciones de dosis del fármaco que se vayan incrementando de forma consecutiva en unos períodos de tiempo preestablecidos.



Es responsabilidad del farmacéutico formulador disponer de protocolos de desensibilización a cada medicamento debidamente diseñados. A continuación, se exponen una serie de consideraciones técnicas generales en cuanto al diseño de protocolos de desensibilización en cuanto a las dosis a preparar, los tiempos de administración y la selección de la vía de administración.

#### 4.1.1. DOSIS DE LAS DILUCIONES DE DESENSIBILIZACIÓN

La desensibilización se inicia normalmente llevada con diluciones del fármaco de 1/1000 a 1/100, y es frecuente administrar una dosis inicial de 1/10000 respecto a la dosis total durante 15 minutos. En pacientes especialmente sensibles, incluso una dilución inferior que no produzca reacción durante el test cutáneo puede ser utilizada como dilución de comienzo. Progresivamente, se administran dosis mayores de fármacos de forma protocolizada, hasta que la dosis completa terapéutica ha sido administrada. Se ha establecido, de forma general, que los incrementos de dosis no deben ser mayores que el doble del valor de la dosis administrada inmediatamente antes, para evitar problemas de seguridad.

#### 4.1.2. INTERVALOS ENTRE DOSIS Y TIEMPOS DE ADMINISTRACIÓN:

- En el caso de las desensibilizaciones de administración IV, el intervalo de administración entre dosis está establecido en 15 minutos, coincidiendo este tiempo con la duración de la perfusión de la solución. Lógicamente, dicho tiempo puede verse aumentado en aquellos casos en los que sea necesario reajustar la velocidad de la bomba de infusión (por aparición de alguna reacción infusional o adversa durante la administración). En estos protocolos se parte habitualmente de varias soluciones con concentraciones definidas del fármaco frente al que se pretende desensibilizar y en los que la dosificación incremental por etapas se regula directamente modificando la velocidad a la que la bomba de infusión está programada.

SOLUCIÓN	VOLUMEN TOTAL	CONCENTRACIÓN	DOSIS
Solución 1	20 mL	0,1 mg/mL	2 mg
Solución 2	20 mL	1 mg/mL	20 mg
Solución 3	20 mL	10 mg/mL	200 mg
Solución 4	20 mL	96,053 mg/mL	2000 mg

Tabla 1: Ejemplo de protocolo de desensibilización de cefepima por vía intravenosa I (2000 mg dosis, 20 mL por solución)<sup>1</sup>

Fase	Solución	Velocidad de infusión (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido por fase (mL)	Dosis administrada en fase	Dosis acumulada
1	1	0,5	15	0,12	0,013	0,013
2	1	1	15	0,25	0,025	0,038
3	1	2	15	0,50	0,050	0,088
4	1	4	15	1,00	0,100	0,188
5	2	1	15	0,25	0,250	0,438
6	2	2	15	0,50	0,500	0,938
7	2	4	15	1,00	1,000	1,938
8	2	8	15	2,00	2,000	3,938
9	3	2	15	0,50	5,000	8,938
10	3	4	15	1,00	10,000	18,938
11	3	8	15	2,00	20,000	38,938
12	3	16	15	4,00	40,000	79,938
13	4	4	15	1,00	96,053	174,991
14	4	10	15	2,50	240,133	415,123
15	4	20	15	5,00	480,266	895,389
16	4	40	17,25	11,50	1104,611	2000,000

Tabla 2: Ejemplo de protocolo de desensibilización de cefepima por vía intravenosa II (2000 mg dosis, 20 mL por solución)<sup>1</sup>

- Para las desensibilizaciones de administración oral, pueden ser requeridos intervalos de tiempo entre dosis más largos, para asegurar la completa absorción del fármaco antes de incrementar la dosis. Períodos excesivamente prolongados entre dosis pueden revertir el efecto supresor celular, sugiriéndose por ello de 20 a 30 minutos entre los diferentes pasos. La administración en intervalos posológicos más prolongados solo puede realizarse en aquellos casos en los que exista evidencia científica de que la absorción del fármaco puede producirse más lentamente o en el caso de protocolos de desensibilización de fármacos que producen hipersensibilidad retardada o tipo IV como el ácido acetilsalicílico.

Concentración fenoximetilpenicilina (mg/mL)	Número de dosis	Tiempo entre dosis (min)	Volumen administrado (mL)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulada (mg)
0,5	1	30	0,1	0,05	0,05
	2	30	0,2	0,10	0,15
	3	30	0,4	0,20	0,35
	4	30	0,8	0,40	0,75
	5	30	1,6	0,80	1,55
	6	30	3,2	1,60	3,15
	7	30	6,4	3,20	6,35
5	8	30	1,2	6	12,35
	9	30	2,4	12	24,35
	10	30	4,8	24	49,35
50	11	30	1	50	100
	12	30	2	100	200
	13	30	4	200	400
	14	30	8	400	800

Tabla 3: Ejemplo de protocolo de desensibilización oral frente a fenoximetilpenicilina<sup>1</sup>

#### 4.1.3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración puede ser oral, intravenosa, intraperitoneal o subcutánea. La vía intravenosa es la más empleada frecuentemente para fármacos intravenosos (citostáticos, anticuerpos monoclonales, vancomicina, etc), y la vía oral para fármacos de administración por vía oral. No obstante, la vía de desensibilización utilizada no tiene por qué coincidir con la vía de administración del fármaco, y la selección de la misma va a estar muchas veces condicionada por la situación clínica concreta del paciente. Este puede ser el caso, por ejemplo, de pacientes que han presentado previamente alergias de carácter moderado-grave a un antibiótico que se pretende administrar por vía oral, en los que se pueden administrar soluciones de desensibilización por vía intravenosa para controlar mejor la velocidad de infusión en caso de aparición de algún síntoma de alergia o intolerancia y, con ello, la cantidad de fármaco infundido, algo que no se podría controlar, por el contrario, con la administración oral. La vía subcutánea, por otro lado, es muy utilizada sobre todo en aquellos casos en los que los pacientes han presentado reacciones cutáneas. Incluso existen protocolos de desensibilización referenciados en la literatura científica en los que se combinan las vías de administración, tal y como se muestra en la tabla 4.

Número de dosis	Volumen (mL)	Tiempo entre dosis (min)	Dilución	Vía de administración
1	0,2	40	1:1000	Intradérmica
2	0,2	40	1:100	Intradérmica
3	0,2	40	1:100	Intradérmica
4	0,2	40	1:10	Subcutánea
5	0,10	40	1:10	Subcutánea
6	0,05	40	No diluido	Subcutánea
7	0,10	40	No diluido	Subcutánea
8	0,15	40	No diluido	Subcutánea
9	0,20	40	No diluido	Subcutánea

Tabla 4: Ejemplo de protocolo de desensibilización frente a la vacuna antitetánica<sup>3</sup>

Los protocolos de desensibilización deben así mismo recopilar la información relacionada con la premedicación que sea necesaria en cada caso, así como el listado de medicamentos que pueden requerirse en caso de que se produzca alguna reacción durante la administración de la desensibilización.

## 4.2. CONSIDERACIONES GALÉNICAS

Es importante tener en cuenta, a la hora de formular preparaciones para desensibilizaciones, la estabilidad de las disoluciones obtenidas para garantizar la calidad y la seguridad de las mismas. A este respecto, Vázquez-Sánchez y colaboradores realizaron un estudio sobre protocolos de desensibilización al carboplatino en los hospitales españoles, en el que se comprobó que muchos protocolos empleaban soluciones de desensibilización con concentraciones inferiores a 0,5 mg/mL para el carboplatino, para las cuales no se dispone de información de estudios de estabilidad<sup>8</sup>.

También es importante disponer de información sobre las condiciones de estabilidad de las disoluciones obtenidas. A continuación se expone una relación de concentraciones mínimas, diluyentes y condiciones de conservación, para fármacos muy habitualmente sometidos a procesos de desensibilización. Esta información puede consultarse en las fichas técnicas de los medicamentos, bases de datos como Stabilis 4.0 (<https://www.stabilis.org/index.php?codeLanguae=SP-sp>) y Micromedex<sup>®</sup>.

Estabilidad en solución : Cefiderocol sulfato tosylate							
?	?	[ ]	- +	?	?	?	?
		89 mg/mL	25°C	?	1		
?		7,5>>20 mg/mL	2-8°C		24		
?		7,5>>20 mg/mL	25°C		6		

Ilustración 1: Ejemplo de ficha de estabilidad de soluciones de cefiderocol sulfato tosilato mostrada en Stabilis 4.0

Fármaco	Concentración mínima estable	Diluyente	Condiciones de estabilidad
Paclitaxel	0,3 mg/mL	Suero fisiológico 0,9% Suero glucosado 5%	28 días (13 días si bolsas de polietileno), Tª ambiente
Docetaxel	0,24 mg/mL	Suero fisiológico 0,9% Suero glucosado 5%	28 días, Tª ambiente No bolsas de PVC
Cisplatino	0,1 mg/mL	Suero fisiológico 0,9%	28 días, Tª ambiente
Carboplatino	0,7 mg/mL	Suero glucosado 5%	84 días, Tª ambiente, protegido de la luz
Oxaliplatino	0,2 mg/mL	Suero glucosado 5%	24 horas a Tª ambiente 48 horas a 2-8°C
Doxorrubicina liposomal pegilada	0,1 mg/mL	Suero glucosado 5%	48 horas a Tª ambiente 7 días a 2-8°C
Asparaginasa	80 UI/mL	Suero fisiológico 0,9% Suero glucosado 5%	7 días a 2-8°C, protegido de la luz
Etopósido	0,05 mg/mL	Suero fisiológico 0,9% Suero glucosado 5%	7 días, Tª ambiente
Citarabina	0,5 mg/mL	Suero glucosado 5%	14 días, Tª ambiente
Bleomicina	160 UI/mL	Suero fisiológico 0,9%	28 días, Tª ambiente y a 2-8°C.

Tabla 5: Relación de concentraciones mínimas estables y diluyentes para la preparación de soluciones de desensibilización de administración parenteral de fármacos antineoplásicos<sup>9</sup>

Desde el grupo de trabajo de Farmacotécnica se recomienda, no obstante, aplicar la matriz de riesgos recogida en la GBPP para establecer la estabilidad microbiológica de estos preparados <sup>7</sup>.

## 5. ELABORACIÓN DE PREPARADOS PARA DESENSIBILIZACIÓN EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA<sup>7</sup>

Para la elaboración de soluciones de desensibilización de administración parenteral, se partirá preferentemente de la presentación comercial parenteral del fármaco, elaborando las preparaciones en cabinas de flujo laminar con técnica aséptica y por personal cualificado.

En el caso de que sea necesario partir de materia prima, se requerirá, a parte de su elaboración en condiciones de asepsia, una doble filtración esterilizante con filtro de 0,22 micras compatible con la solución a filtrar.

En el caso de desensibilizaciones orales, puede partirse también de fármaco como materia prima o de presentaciones comerciales (pueden ser parenterales u orales, como cápsulas, comprimidos o jarabes). Si se parte de presentaciones comerciales, existe riesgo de posibles problemas de incompatibilidad entre excipientes, e incluso de intolerancias (muchos excipientes utilizados en presentaciones comerciales pueden estar contraindicados en determinados grupos poblacionales, como es el caso de los pacientes pediátricos) y desencadenamiento de reacciones alérgicas asociadas a los mismos, como puede ocurrir en el caso de pacientes alérgicos al huevo (medicamentos con lisozima y ovoalbúmina), intolerancia al gluten (almidón y derivados) o la lactosa. Por ello, en general es de elección partir de materias primas puras. En la tabla 6 se recogen algunos ejemplos de precauciones a tener en cuenta con los excipientes incluidos en los medicamentos y la elaboración de preparados de desensibilización en pediatría.

Los controles de calidad asociados a las preparaciones de desensibilización de fármacos serán los aplicables según el tipo de forma farmacéutica de que se trate, recomendándose, como mínimo, realizar una evaluación de las características organolépticas de los mismos.

Cabe destacar la importancia de disponer de un sistema de calidad adecuado en el área de Farmacotecnia, con el objetivo de prevenir posibles contaminaciones cruzadas en la elaboración de este tipo de preparados. Aunque es muy importante evitar la contaminación cruzada en todas las fórmulas magistrales elaboradas, dada la finalidad de las preparaciones de desensibilización y las características de los pacientes a los que van destinadas, se considera que el nivel de exigencia aplicado a la ausencia de contaminaciones cruzadas debe ser máximo.

Excipiente	Recomendaciones	Ingesta diaria admitida	Efectos adversos
Acido benzoico, benzoatos (conservantes)	No recomendado en neonatos (riesgo de kernicterus)	5 mg/kg	Desplaza la bilirrubina de la albumina, aumenta la bilirrubinemia y el riesgo de kernicterus
Alcohol bencílico (conservante)	Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) Evitar en niños <3 años	5 mg/kg	Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del SNC en neonatos y niños <3 años
Aspartamo (edulcorante)	Contraindicado en fenilcetonuria	40 mg/kg	En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral
Etanol (solvente)	Evitar en formulaciones pediátricas	6 mg/kg/dosis (<6 años)	Depresión respiratoria y del SNC, toxicidad cardiovascular
Lactosa (diluyente)	Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa Contraindicada en galactosemia	ND	Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación, acidosis metabólica. En pacientes con galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental.
Polisorbato 80 (humectante)	Evitar en formulaciones pediátricas	10 mg/kg	Síndrome E-ferol en neonatos: trombocitopenia, disfunción renal, hepatomegalia, colestasis, ascitis, hipotensión, acidosis metabólica.
Propilenglicol (solvente)	Evitar en niños <4 años (vía metabólica limitada)	1 mg/kg (neonatos) 50 mg/kg (<5 años) 500 mg/kg (adultos)	Depresión del SNC Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral
Propilparabeno (conservante)	Evitar en neonatos	2 mg/kg (en todas las edades, incluido neonatos)	Hiperbilirrubinemia en neonatos, reacciones de hipersensibilidad
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa)	5 mg/kg ( $\leq 2$ años) 140 mg/kg (>2 años)	Diarrea osmótica
Sulfitos (antioxidantes)	Evitar en pacientes asmáticos	ND	Reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo
Tartrazina, quinoleína, xantina (colorantes)	Evitar en formulaciones pediátricas	ND	Reacciones de hipersensibilidad

Tabla 6: Ejemplos de excipientes con consideraciones especiales en pediatría<sup>10-12</sup>

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Castells MC, Solensky R. *Rapid drug desensitization for immediate hypersensitivity reactions*. 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
2. Castells MC, Torres M, Cernadas J. *Allergy*, 2010.
3. Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F et al. *Drug desensitization in allergic children*. *Acta Biomed* 2019; Vol. 90, Supplement 3: 20-29.
4. Castells MC, Matulonis UA, Horton TM. *Infusion reactions to systemic chemotherapy*. 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
5. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP et al. *A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological Agents*. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, 2018. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
6. Simon RA. *Diagnostic challenge and desensitization protocols for NSAID reactions*. 2021. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Casaus-Lara ME, Tarno-Fernández ML, Martín de Rosales-Cabrera AM et al. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. Junio 2014. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)
8. Vázquez-Sánchez R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Córdoba-Díaz D et al. *Stability of carboplatin infusion solutions used in desensitization protocol*. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2019 (5).
9. *Guía de estabilidad y condiciones de administración de citostáticos, anticuerpos monoclonales y otros medicamentos. Guía de utilización*. 2015 Teva Oncology.
10. *Boletín informativo Farmacotecnia*. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Volumen 4. Número 3. Septiembre – diciembre 2015. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_3\\_2015\\_final.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_3_2015_final.pdf)
11. *Boletín informativo Farmacotecnia*. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Volumen 4. Número 2. Mayo - Agosto 2015. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_2\\_2015.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015.pdf)
12. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García-Palop B, Cabañas Poy MJ. *Formulación Magistral y excipientes en pediatría*. *El farmacéutico hospitales*. 2018; 213:22-8. [acceso 22/03/2020].



Disponible en: <http://elfarmacotecnicohospitalares.es/actualidad/en-profundidad/item/6608-%20formulacion-magistral-y-excipientes-en-pediatria#.YNrat6JwsxV>

## PARTE II.- PRUEBAS CUTÁNEAS PARA DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

### Autoras:

Begoña Feal Cortizas. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Marta García Queiruga. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

## 1. INTRODUCCIÓN

La alergia a los medicamentos es una respuesta anómala del organismo ante un determinado medicamento, de manera que el sistema inmunológico lo considera como un alérgeno. Las reacciones alérgicas suponen el 15% de las reacciones adversas a medicamentos. En el medio hospitalario, puede afectar al 5% de los pacientes hospitalizados, con la consiguiente morbilidad, incremento de días de hospitalización y mortalidad. Tanto el infradiagnóstico, como el sobrediagnóstico por utilización excesiva del término “*alergia*”, son problemas potenciales que pueden derivar en la limitación de opciones terapéuticas para los pacientes. Un ejemplo clásico es la penicilina, en el que el 10% de la población refiere alergia, sin embargo, cuando se realiza un estudio alergológico, menos del 1% de los pacientes son verdaderamente alérgicos. Si bien es cierto que todos los medicamentos pueden causar reacciones alérgicas, en concreto los antibióticos, AINEs, los contrastes yodados, los anticonvulsivantes, ciertos antihipertensivos, citotóxicos, medicamentos biológicos, e incluso, de forma excepcional, los corticoides son los que producen un mayor número de reacciones alérgicas.

## 2. CLASIFICACIÓN

Existen diferentes sistemas de clasificación de las reacciones alérgicas a medicamentos. En la práctica, una reacción de hipersensibilidad a un medicamento se define a menudo por un enfoque combinado, considerando el tiempo de aparición de los síntomas, el posible mecanismo de estimulación inmunitaria y la fisiopatología resultante. Atendiendo a esto, se pueden clasificar <sup>1</sup>:

**1. En función del mecanismo inmunológico.** Es la clasificación tradicional de las reacciones inmunológicas ya sea a medicamentos, infecciones o procesos autoinmunes. Se dividen en 4 categorías, y se basan en la clasificación de Coombs y Gell de 1963.

TIPO	DESCRIPCIÓN	MECANISMO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
I	Inmediata	Activación de mastocitos y basófilos mediada por IgE. Se libera histamina, prostaglandinas leucotrienos	Anafilaxia, angioedema, broncospasmo, urticaria Hipotensión
II	Citotóxica	Reacciones citotóxicas mediadas por IgG o IgM que se unen al antígeno de superficie celular	Neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica
III	Inmunocomplejos	Depósito de inmunocomplejos (Ag-Ac) en los tejidos con activación del complemento	Enfermedad del suero, reacción de Arthus
IV	Hipersensibilidad retardada	Reacciones retardadas mediadas por linfocitos T	Dermatitis de contacto, dermatosis exfoliativa grave (síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), pustulosis exantematosa generalizada, hepatitis inducida por medicamentos, nefritis intersticial, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Tabla 7: Clasificación de reacciones inmunológicas según Coombs y Gell de 1963

Los medicamentos frecuentemente son responsables de reacciones mediadas por IgE (tipo I) y por células B (tipo IV). Certos medicamentos, como antiepilépticos y alopurinol producen reacciones tipo IV, otros como relajantes neuromusculares provocan reacciones tipo I, y algunos como la penicilina, pueden inducir los cuatro tipos.

## 2. En función del tiempo de aparición de los síntomas:

- Reacciones **inmediatas**, que se manifiestan entre 1-6 h tras la exposición. Pueden deberse a varios mecanismos, que incluyen entre otros las reacciones mediadas por IgE, las debidas a la activación directa de mastocitos/basófilos e inhibición de la ciclooxigenasa-1. La presentación clínica suele cursar con síntomas cutáneos (p.ej, enrojecimiento, prurito, urticaria, angioedema), síntomas respiratorios y/o gastrointestinales y anafilaxia.
- Reacciones **tardías**, que se presentan después de 6 horas, de días o incluso semanas de la exposición. La presentación clínica es heterogénea, pudiendo afectar a 1 sólo órgano (hígado, pulmón, riñón o a nivel hematológico), o ser de presentación sistémica y multiorgánica. No suelen estar mediadas por IgE y son el resultado de hipersensibilidad de los tipos II, III y principalmente del tipo IV (según la tabla de Coombs y Gell descrita en el apartado anterior), o de mecanismos fisiopatológicos múltiples o desconocidos. Algunas de estas reacciones también pueden poner en peligro la vida y, como grupo, las reacciones tardías probablemente causen más muertes que la anafilaxia.

Las reacciones mas graves son las **reacciones adversas cutáneas graves**, de afectación multiorgánica que incluyen principalmente el sistema hepático, hematológico, renal y mucosas. Los síndromes principales son:

- DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
- Pustulosis exantemática generalizada aguda.
- Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)
- Necrólisis epidérmica tóxica (TEN).

La tasa de mortalidad puede ser del 90%, y el 50-90% de los pacientes tiene secuelas permanentes. Presentan un riesgo mayor los pacientes con cáncer, lupus, o ciertos tipos de haplotipos HLA.

**3. En función del mecanismo de acción:** los medicamentos pueden interaccionar con el sistema inflamatorio e inmune a través de diferentes mecanismos:

- **Interacción farmacológica con inmunoreceptores:** el medicamento se une preferentemente a una determinada proteína HLA (p. ej., abacavir a HLA-B \* 57:01, y otros alelos se han identificado para alopurinol, sulfonamidas, cabamazepina), y las reacciones afectan de forma desproporcionada o exclusiva a los individuos con estos alelos.
- **Pseudoalergia o intolerancia** (también denominada reacciones de hipersensibilidad no-inmunomediada). Es similar a una reacción inmunológica pero no está mediada por el sistema inmune. Pueden ser tan graves como las reacciones anafilácticas, y el tratamiento agudo es similar (ej epinefrina), pero tanto la evaluación como su futura prevención es diferente. En la tabla 8 se describe algunos ejemplos de reacciones pseudoalérgicas a medicamentos.

MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	MECANISMO
AINES y Aspirina	Exacerbación de rinitis, asma Urticaria, angioedema	Inhibición de prostaglandina e incremento de leucotrienos
Opiáceos	Prurito, urticaria	Estimulación directa de mastocitos y/o basófilos, y liberación de mediadores
Anestésicos locales	Síncope	Reflejo vasovagal
Vancomicina	Enrojecimiento durante la administración	Estimulación directa de mastocitos y liberación de mediadores

Tabla 8: Ejemplos de reacciones pseudoalérgicas a medicamentos

La clasificación de la reacción alérgica es importante para establecer adecuadamente el procedimiento diagnóstico, las opciones de tratamiento adicional y la posible reactividad cruzada con medicamentos

similares. Una clasificación/diagnóstico erróneo puede tener consecuencias negativas en la selección de alternativas menos eficientes del tratamiento individual de un paciente.

## 4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las reacciones alérgicas a medicamentos se basa en:

**Historia Clínica**, para intentar identificar el agente causante, recopilando de forma sistemática y fidedigna, los síntomas y signos clínicos y su cronología: medicamentos administrados en el momento presente o en el pasado, dosis y vía de administración, indicación de la medicación, síntomas y signos de la reacción alérgica, tiempo entre la toma de la medicación e inicio de los síntomas, si requirió hospitalización, tratamiento durante la reacción, tolerancia previa al medicamento, historia previa de reacciones a medicamentos, tiempo transcurrido entre la reacción alergia y el estudio alergológico.

**Examen físico**, si es posible durante la reacción alérgica.

**Pruebas “in vitro”:**

- Test de laboratorio: recuento sanguíneo (centrado en eosinófilos), enzimas hepáticas, y test de triptasa. La elevación en la triptasa indica activación de mastocitos / basófilos mediados o no por IgE. Existe una relación lineal entre la triptasa y la severidad de una reacción alérgica. Debe de determinarse de forma seriada después de que la reacción se haya resuelto, para determinar el incremento relativo, así como excluir la mastocitosis (factor de riesgo para las reacciones anafilácticas severas). Unos valores de triptasa descendentes (aún dentro de los valores normales) sugieren una anafilaxia. La variación en la triptasa se calcula según la fórmula:

$$\text{Variación en triptasa} > 1,2 \times \text{nivel basal} + 2$$

- Identificación de IgE específica para el alérgeno: se han desarrollado técnicas de detección de IgE específica (RAST, ELISA, CAP-RAST...) para ciertos medicamentos, como penicilina G y penicilina V. Otros marcadores son CD63, y CD 203c y BAT, que podría identificar por ejemplo, a pacientes con alergia a sales de platino, sin la necesidad de realizar test cutáneos
- Otros test: Coombs directo e indirecto para reacciones tipo II, inmunocomplejos circulantes para reacciones tipo III, proteína C reactiva, etc

**Pruebas “in vivo”**, mediante pruebas cutáneas (parche cutáneo, prick test y pruebas intradérmicas) o pruebas de provocación (administración gradual de un medicamento, frecuentemente vía oral). Actualmente existen protocolos validados para la realización de test cutáneos para la penicilina y otros betalactámicos (disponibles comercialmente para diagnóstico: metabolitos y complejos metabolito/proteína transportadora). Para otros medicamentos, la preparación de las pruebas cutáneas lleva a cabo en los servicios de farmacia. En este Boletín nos vamos a centrar en la **preparación de pruebas cutáneas** para el diagnóstico de alergia a medicamentos.

## 5. PRUEBAS CUTÁNEAS

En alergia a medicamentos, el test cutáneo es el método más ampliamente utilizado para determinar la sensibilización, si bien no existe un consenso internacional de cómo debe realizarse o interpretarse los test cutáneos, y por consiguiente no existen estudios multicéntricos para establecer la concentración del medicamento, el protocolo, especificidad, sensibilidad y en ciertos casos, la seguridad de dichos test. Las pruebas cutáneas que se elaboran en los servicios de farmacia para el diagnóstico de alergia a medicamentos son<sup>2</sup>:

- **Prick test o intraepidérmica (PT)**: consiste en la aplicación de unas gotas del alérgeno en la superficie volar del antebrazo, con una separación de 2 cm, puncionando posteriormente la piel con una lanceta. Habitualmente se aplica además un control positivo (histamina 10 mg/mL), y negativo (suero fisiológico), para verificar la respuesta de la piel del paciente a los alérgenos. En ocasiones (pacientes con urticaria), es necesario realizar el test con las mismas diluciones secuenciales que en el caso del test intradérmico (diluciones 1/1000, 1/100, 1/10, pura).
- **Prueba intradérmica (IDT)**: habitualmente se realiza si el prick test resultó negativo tras 20 minutos. Consiste en la administración intradérmica de 0,02 – 0,05 mL de una solución del medicamento sospechoso en la superficie volar del antebrazo. Se utiliza un control negativo con suero fisiológico. Se preparan diluciones secuenciales, habitualmente en suero fisiológico (1/10000, 1/1000, 1/100, 1/10). El resultado positivo consiste en eritema e induración en el lugar de la administración, y la lectura se realiza a los 15 a 20 minutos para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad inmediata, y a las 24-48 horas (o hasta 96 horas) para la retardada.

- **Parche epicutáneo:** el medicamento se mezcla con un vehículo adecuado y se aplica en una pequeña zona de la piel (espalda) con oclusión durante 48 horas. Se realiza la lectura 48-96 h tras la aplicación. Es uno de los métodos más utilizados para la identificación o confirmación del agente causante en reacciones adversas cutáneas retardadas.

Las indicaciones de cada una de las pruebas cutáneas se resumen en la tabla 9.

TIPO DE PRUEBA	LECTURA	DIAGNÓSTICO DE
Prick test Prueba intradérmica	15-20 minutos 15-20 minutos	Reacciones de hipersensibilidad inmediata
Prueba intradérmica Parche epicutáneo	24 -48 horas 48 - 96 horas	Reacciones de hipersensibilidad retardada

Tabla 9: Indicaciones de las pruebas cutáneas

PT e IDT son particularmente importantes para demostrar alergia mediada por IgE, por ello para reacciones de hipersensibilidad inmediata se recomienda realizar PT para el screening inicial debido a su rapidez, simplicidad, y alta especificidad. Si el PT es negativo, se realiza el IDT.

La sensibilidad es de moderada a alta para ciertos grupos de medicamentos como: betalactámicos, sales de platino, contrastes iodados, medicamentos perioperatorios, heparinas, pero baja para otros.

Un aspecto clave que se debe de considerar al elaborar las pruebas cutáneas es que la concentración del medicamento preparado en parche, PT e IDT no sea irritante cuando se aplica en la piel. Esto podría dar lugar confusión entre la reacción irritante del medicamento debido a su elevada concentración, con una verdadera reacción alérgica. En la tabla 3 se describen algunos ejemplos de concentraciones máximas no irritantes<sup>3</sup>.

MEDICAMENTO	PARCHE	PRICK	INTRADÉRMICA
Heparina y fondaparinux	Sin diluir	Sin diluir	Dilución 1/10
Carboplatino	--	10 mg/mL	1 mg/mL
Oxaliplatino	--	1 mg/mL	0,1 mg/mL
Cisplatino	--	1 mg/mL	0,1 mg/mL
Pirazolonas (metamizol, paracetamol)	10%	0,1 mg/mL	Polvo
Coxibs	10%	0,1 mg/mL	--
Otros NSAIDs (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, fenoprofen)	10 %	Polvo	0,1 mg/mL
Adalimumab	Sin diluir	50 mg/mL	50 mg/mL
Etanercept	--	25 mg/mL	5 mg/mL

MEDICAMENTO	PARCHE	PRICK	INTRADÉRMICA
Infliximab	--	10 mg/mL	10 mg/mL
Omalizumab	--	1,25 mcg/mL	1,25 mcg/mL
Anestésicos locales	Sin diluir	Si diluir	Dilución 1/10
Contrastes Iodados	Si diluir	Sin diluir	Dilución 1/10
Gadolinium	--	Si diluir	Dilución 1/10
Inhibidores bomba de protones	10%	Sin diluir	40 mg/mL
Clorhexidina digluconato	1%	5 mg/mL	0,002 mg/mL
Anticonvulsivantes	10% 1% si reacción severa previa	--	--
Fluoresceína	Si diluir	Sin diluir	Dilución 1/10

Tabla 10: Ejemplos de concentraciones máximas no irritantes para pruebas cutáneas

Para verificar que la reactividad de la piel del paciente al que se le realiza la prueba cutánea es normal, se utilizan **controles**. Como control positivo se utiliza histamina (10 mg/mL), y como control negativo, suero fisiológico. En los parches epicutáneos se puede utilizar además el vehículo empleado como diluyente.

## 6. PREPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE ALERGIA CUTÁNEAS

Para la elaboración de PT e IDT, se utiliza preferentemente la presentación parenteral si está disponible. Si solamente se dispone de comprimidos, cápsulas o tópico, se recomienda la elaboración de parche o PT. Además de la presentación comercial, deben de realizarse con el principio activo puro y los excipientes, cuando sea posible. Los test con medicamentos con estructura química similar, o del mismo grupo terapéutico, pueden ser importantes para detectar reacciones cruzadas.

### 6.1. PRICK TEST E INTRADÉRMICAS

El método de elaboración de ambas pruebas es similar. Las diluciones se deben de preparar en la cabina de flujo laminar, siguiendo las mismas recomendaciones que el medicamento original (antibióticos, citotóxicos, medicamentos peligrosos, etc)

Modo de elaboración:

- Se parte de la presentación parenteral del medicamento sospechoso. Si no existe la presentación inyectable, y se dispone de principio activo puro, se diluye y se realiza posteriormente una doble filtración esterilizante con un filtro de 0,22 micras compatible (es el caso de excipientes como trometamol).
- Como diluyente se utiliza suero salino fisiológico (SSF), excepto incompatibilidades.
- Verificar que las concentraciones a las que se prepara el PT o IDT no sean irritantes.
- Se realizan diluciones secuenciales del medicamento sospechoso. En cada etapa la concentración suele ser 10 veces inferior que el paso previo.
- Cada dosis se envía en jeringa correctamente etiquetada, indicando: nombre del paciente, concentración principio activo, lote, fecha y hora de elaboración, y servicio de farmacia elaborador.

Como ejemplo, se describe la preparación de propofol para administración en PT / IDT.

EJEMPLO: PREPARACIÓN DE DILUCIONES DE PROPOFOL	
Solución A = 10 mg / mL	Cargar la dosis en una jeringa de 1 mL utilizando la presentación comercial Propofol 200 mg/20 mL
Solución B = 1 mg/ mL	Tomar 1 mL de la Solución A y llevar a 10 mL con SSF. Cargar la dosis en una jeringa de 1 mL.
Solución C = 0,1 mg/mL	Tomar 1 mL de la Solución B y llevar a 10 mL con SSF. Cargar la dosis en una jeringa de 1 mL.
Solución D = 0,01 mg/mL	Tomar 1 mL de la Solución C y llevar a 10 mL con SSF. Cargar la dosis en una jeringa de 1 mL.
<p><b>Estabilidad:</b> se recomienda preparar las diluciones 2 h antes de la prueba, a ser posible inmediatamente antes. Considerar que concentraciones de propofol &lt; 2 mg/mL pueden no ser estables (ficha técnica Propofol)</p> <p><b>Matriz de riesgo para preparaciones estériles:</b> riesgo medio</p> <p><b>Control de calidad:</b> ausencia de partículas y cambios de coloración</p>	

## 6.2. PRUEBAS EN PARCHE

Previo a la preparación de medicamentos para parches epicutáneos, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:



- El vehículo o diluyente utilizado más habitualmente es vaselina. En la bibliografía se describe la elaboración de parches en agua, alcohol y suero fisiológico, incluso si el medicamento es poco soluble. La Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto propone utilizar varios vehículos (al menos vaselina y agua), para evitar falsos negativos debido a la escasa penetración del medicamento en la epidermis. Se ha descrito falsos negativos al diluir ciertos antibióticos en agua, pero al utilizar vaselina como vehículo, los resultados fueron positivos. Otro ejemplo de falso positivo se describió para los estrógenos diluidos en agua o vaselina, y al diluirlos en alcohol se obtiene resultados positivos<sup>2</sup>.
- Elaboración de parches a partir del principio activo (PA) puro: si se dispone de PA puro (o a partir de un polvo liofilizado para uso parenteral), la concentración a utilizar habitualmente es 10% en vaselina, agua o alcohol.
- Elaboración de parches a partir del medicamento comercial: en la mayoría de las ocasiones, el medicamento estudiado no se encuentra disponible como PA puro, por lo que hay que recurrir a las presentaciones comerciales (orales: capsulas, comprimidos, etc). Para numerosos medicamentos, la concentración recomendada en la bibliografía es habitualmente al 20-30% del medicamento comercial en un vehículo como la vaselina o agua (siempre que la concentración final de PA no sea irritante para la piel y pueda producir falsos positivos). Se considera el 30% es la máxima concentración para conseguir una mezcla homogénea<sup>4</sup>. Las presentaciones comerciales líquidas pueden ser testadas sin diluir, y diluidas al 30% en agua.

En el caso de medicamentos comerciales que contienen dosis bajas de PA, la concentración de PA en el parche será también baja, y se recomienda usar concentraciones al 30% del medicamento comercial en vaselina, agua u otros vehículos utilizados con menos frecuencia como alcohol, suero fisiológico, etc. La cantidad exacta de principio activo cuando se elabora un parche al 30% en vaselina a partir del medicamento comercial, puede variar desde el 0,05% al 30%. Este último sería el caso de parches preparados a partir de liofilizados como teicoplanina y vancomicina (concentración de PA 30 y 29,21% respectivamente) <sup>4</sup>.

Algunos ejemplos de medicamentos comerciales con dosis baja de PA se recogen en la tabla 11.

MEDICAMENTO COMERCIAL	DILUCIÓN DEL PARCHÉ	CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO
Digoxina 0,25 mg Kern Pharma	Digoxina 30% en vaselina	0,05%
Metoclopramida Accord 10 mg	Metoclopramida 30% vaselina	2,3%
Lorazepam 5 mg Cinfa	Lorazepam 30% vaselina	1,4%

Tabla 11: Ejemplos parches al 30% elaborados con medicamentos comerciales que contienen dosis bajas de PA

MODO DE ELABORACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesar el medicamento de partida. Calcular la cantidad de diluyente (habitualmente vaselina, agua, alcohol) para alcanzar la concentración deseada.</li> <li>• Si se trata de comprimidos, eliminar el recubrimiento exterior (con una gasa con alcohol). Si se trata de cápsulas, abrir la cápsula y vaciar el contenido en un mortero.</li> <li>• Triturar hasta conseguir un polvo fino. Incorporar la vaselina trabajando con el pistilo hasta conseguir una mezcla homogénea (puede añadirse al polvo unas gotas de vaselina líquida previamente a la filante para facilitar la incorporación del polvo)</li> <li>• Envasar en un envase apropiado y etiquetar. En la etiqueta debe de figurar el nombre del paciente, la concentración del PA y del medicamento comercial (si se parte de la especialidad farmacéutica), lote, fecha y hora de elaboración, servicio de farmacia elaborador</li> <li>• Ejemplo de fórmula para calcular la concentración de PA:</li> </ul> <p><math>\% \text{ de PA en el parche} = \text{contenido de PA en el parche (g)} \times 100 / \text{peso del parche (g)}</math></p>
<p><b>Estabilidad:</b> la estabilidad de la mayoría de los parches no ha sido evaluada, y lo óptimo sería la preparación antes de la realización del test. En general, según la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos para preparaciones no acuosas, la caducidad máxima es 25% de la caducidad original, máximo 6 meses. Para preparaciones acuosas, el periodo de validez es la duración del tratamiento, máximo 30 días (excepto incompatibilidades)</p> <p><b>Matriz de riesgo de preparaciones no estériles:</b> riesgo bajo-alto (según medicamento de partida)</p> <p><b>Control de calidad:</b> caracteres organolépticos, ensayo de extensibilidad (PN/L/CP/003/00)</p>

Para ciertas patologías como DRESS, se ha publicado recientemente un documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de este síndrome, en el que se recoge una recopilación de medicamentos, concentraciones y vehículos para la elaboración de parches cutáneos. En la tabla 12 se muestran algunos ejemplos<sup>5</sup>.

MEDICAMENTO	REFERENCIA	CONCENTRACIÓN Y VEHÍCULO
Alopurinol	Barbaud A. Br J Dermatol 2013	10-30% vaselina
Paracetamol	Hassoun-Kheir N. Int J Dermatol 2016	10% vaselina
Celecoxib	Barbaud A. Br J Dermatol 2013	10-30% vaselina
Cotrimoxazol	Hassoun-Kheir N. Int J Dermatol 2016	10% vaselina
	Caboni S. Allergy 2007	1-10% suero fisiológico
Venlafaxina	Darlenski R. Clin Dermatol 2015	10% vaselina, 10% agua

Tabla 12: Ejemplos de concentraciones para parche epicutáneo en diagnóstico de DRESS

En caso de pacientes que hayan presentado reacciones graves previas, puede ser necesario para ciertos medicamentos la elaboración de parches a bajas concentraciones. Por ejemplo, para aciclovir y carbamazepina podría estar indicado la dilución tanto del medicamento comercializado como del PA puro al 0,1%, y si es negativo incrementar la concentración al 1%, 10% y 30%.

Existen manuales de referencia en donde se recogen las diferentes concentraciones de medicamentos y otros alérgenos para la realización de pruebas cutáneas<sup>6,7,8</sup>

## 7. GRUPOS DE MEDICAMENTOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN REACCIONES ALÉRGICAS

A continuación, se describen algunas particularidades de los grupos farmacológicos implicados con mayor frecuencia en reacciones alérgicas<sup>9</sup>:

- **Antibióticos betalactámicos:** la penicilina es el medicamento mas frecuentemente relacionado con reacciones alérgicas, siendo las pruebas cutáneas el método más importante para confirmar la alergia. Es uno de los alérgenos para los actualmente existen test comerciales, por lo que no se suelen elaborar estas preparaciones en los servicios de farmacia. La sensibilidad varía según los estudios, y puede oscilar entre el 70% para las reacciones inmediatas, y el 10-30% en reacciones no inmediatas.
- **Quinolonas:** la frecuencia de reacciones alérgicas, incluidas las anafilácticas se está incrementando, pudiendo inducir reacciones mediadas por IgE, o por células T. Los test cutáneos pueden dar lugar a un elevado número de falsos positivos debido a que las quinolonas inducen la liberación directa de histamina. Algunas de las concentraciones descritas en la bibliografía se describen en la tabla 13:

MEDICAMENTO	PT (MG/ML)	IDT (MG/ML)
Moxifloxacino	1,6 (a partir de 1 comprimido de 400 mg suspendido en SSF)	--
Ciprofloxacino	2 a 0,02	0,02
Levofloxacino	5 a 0,025	0,05 a 0,025

Tabla 13: Concentración de Quinolonas en PT e IDT

- **Macrólidos:** son uno de los antibióticos más seguros, pero no se ha establecido la utilidad de los test cutáneos. Se pueden producir falsos positivos y negativos.

Para la mayoría de antibióticos no betalactámicos, el valor real de los test cutáneos es desconocido, pudiendo presentarse falsos positivos si se utilizan elevadas concentraciones, y en la bibliografía se describen concentraciones muy variables, sin que se pueda realizar recomendaciones claras.

- **Antiinflamatorios no esteroideos.** La gran mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata no están causadas por mecanismos dependientes de IgE. Por ello, las pruebas cutáneas tipo PT o IDT son habitualmente negativas. Todos los AINEs pueden producir reacciones de hipersensibilidad retardada, lo que se puede detectar con test de parche cutáneo, habitualmente al 10%.
- **Medicamentos perioperatorios**<sup>10,11</sup>: las reacciones anafilácticas durante la anestesia pueden ser de compromiso vital, y se ha descrito una incidencia variable que oscila entre 1 en 1.250 a 1 en 20.000 intervenciones quirúrgicas, con una mortalidad del 3 al 9%. Los test cutáneos son el método de elección para el diagnóstico de alergia mediada por IgE, normalmente realizados de 4-6 semanas después de la reacción. Cualquier medicamento utilizado puede estar implicado, incluido el latex, pero los mas frecuentes son:
  - Opioides: para minimizar lecturas erróneas debido a la liberación de histamina, o a una reacción irritativa (falsos positivos), se deben de realizar diluciones incrementales seriadas. Fentanilo, remifentanilo y sufentanilo, no presentan este efecto y se pueden utilizar sin diluir para PT, y diluido 1/10 para IDT.
  - Anestésicos locales: las reacciones de hipersensibilidad inmediata son raras y el medicamento sin diluir no es irritante cuando se realiza PT. Se deben de utilizar las presentaciones sin vasoconstrictor. En general se recomienda sin diluir para realizar PT, y diluido 1/10 para IDT.
  - Bloqueantes neuromusculares: la sensibilidad de los test cutáneos en pacientes que presentaron anafilaxia es superior al 95%, y la reproducibilidad es excelente. Se puede presentar reacción cruzada en un 60-70% de los casos, por lo que se recomienda realizar el test con varios bloqueantes neuromusculares simultáneamente para descartar la alergia cruzada e identificar la alternativa mas segura para posteriores procedimientos anestésicos.
  - Anestésicos generales: el propofol: causa el 2.3%-2.6% de las reacciones anafilácticas perioperatorias, la mayoría mediadas por IgE. La hipersensibilidad a benzodiazepines

es extremadamente rara, siendo el midazolam el más frecuentemente descrito. Las reacciones a etomidato y ketamina son también raras, y de hecho el etomidato se considera uno de los medicamentos más seguros en anestesia, en lo relativo a reacciones alérgicas.

- Neostigmina y sugamadex. Ambos medicamentos pueden realizar el PT sin diluir, y si es negativo, el IDT diluido hasta 1/100
- Clorhexidina (sin alcohol): PT hasta 5 mg/mL, y si es negativa IDT hasta 0,002 mg/mL).

En la tabla 14 se describen las **concentraciones máximas no irritantes** para la realización de test cutáneos en medicamentos perioperatorios.

MEDICAMENTO	PT (MG/ML)	IDT (MG/ML)
Atracurio	1	0,01
Cisatracurio	2	0,02
Rocuronio	10	0,05
Suxametonio	10	0,1
Etomidato	2	0,2
Ketamina	10	1
Propofol	10	1
Tiopental	25	2,5
Midazolam	5	0,5
Fentanilo	0,05	0,005
Remifentanilo	0,05	0,005
Sufentanilo	0,005	0,0005
Morfina	1	0,01
Sugamadex	100	1

Tabla 14: Concentraciones máximas no irritantes de medicamentos perioperatorios

- **Heparina y heparinoides (fondaparinux):** se recomienda realizar el test con un panel de diferentes heparinas fraccionadas y no fraccionadas, con la forma farmacéutica (intravenosa o subcutánea) sin diluir para PT y diluida 1/10 para IDT. Puede ser necesario utilizar diluciones 1/100 y 1/1000 para excluir una reacción irritante. Los test con la heparina están contraindicados en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.
- **Contrastes radiológicos iodados y gadolinio:** la causa suele ser la estructura molecular del contraste y no el yodo que contiene la molécula. Se recomienda realizar un panel con varios

contrastes, para determinar la reacción cruzada, así como las alternativas seguras. Se recomienda la dilución 1/10 para IDT, y no diluido para PT. En el caso de exantemas no inmediatos, se recomienda parche cutáneo, y PT sin diluir, e IDT diluida 1/10 con lectura a las 48-72 h

- **Antiepilépticos:** las reacciones de hipersensibilidad inmediata son poco frecuentes, si se comparan con las reacciones retardadas. Estas últimas pueden ser graves, e incluyen reacciones cutáneas graves, SJS, DRESS, etc. Y pueden relacionarse con ciertos haplotipos HLA. Se utilizan los parches cutáneos, que deben permanecer “in situ” durante 48 h, y ser leídos a las 48, 72, 96 h y 1 semana. La concentración recomendada oscila entre el 1 al 10% del PA puro, y el 30% si se utiliza la forma comercial. En el caso de reacciones graves, se recomiendan diluciones al 1%. La sensibilidad del test es mayor para carbamazepina, fenitoina, y menor para fenobarbital y lamotrigina.
- **Abacavir:** la preparación de parches al 10%, ha mostrado una especificidad del 100% y sensibilidad del 79% en pacientes con genotipo confirmado HLA-B\*5701, aunque actualmente se realiza la determinación del genotipo del paciente previo al inicio del tratamiento, y no los test cutáneos
- **Medicamentos citotóxicos** <sup>12,13</sup>: las reacciones de hipersensibilidad a las sales de platino son frecuentes, y suponen una complicación en el tratamiento de los pacientes ya que forman parte de esquemas de primera línea de tratamiento antineoplásico. El grupo de los taxanos produce reacciones de hipersensibilidad con incidencia que oscila entre el 10% en el caso de paclitaxel (a pesar de premedicación con antihistamínicos y corticosteroides), a menos del 1% con el cabazitaxel.

Se han sugerido concentraciones para la realización de PT e IDT (Tabla 15)

MEDICAMENTO	PT (MG/ML)	IDT (MG/ML)
Carboplatino	10	0,1, 1 y 3 ó 5
Oxaliplatino	1 a 5	0,05 , 0,5 y 5
Cisplatino	1	0,01, 0,1 y 1
Paclitaxel	1 a 6	0,001 a 6
Docetaxel	4 a 10	0,04 a 10

Tabla 15: Concentración de Citotóxicos en PT e IDT

- **Anticuerpos monoclonales**<sup>14</sup>: se ha registrado un incremento de reacciones de hipersensibilidad a este grupo de medicamentos, debido su amplia aplicación en enfermedades neoplásicas, autoinmunes y enfermedades crónicas inflamatorias. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata (30 a 120 minutos de la administración), o retardada (se ha descrito después de la 4ª administración). La severidad es variable, desde síntomas cutáneos a compromiso vital. En la tabla 16 se describen las concentraciones propuestas para PT e IDT.

MEDICAMENTO	PT (MG/ML)	IDT (MG/ML)
Adalimumab	40	0,4
Bevacizumab	25	0,25; 2,5 y 25
Brentuximab vedotin	0,0018	0,0018; 0,018 y 0,18
Cetuximab	20	0,2; 2 y 20
Etanercept	50	0,025; 0,05 y 0,5
Infliximab	10	0,1; 1 y 10
Omalizumab	125	0,00125
Pertuzumab	1,6	0,16
Rituximab	10	0,01, 0,1 y 1
Tocilizumab	20	0,2; 2 y 20
Trastuzumab	21	0,21; 2,1 y 21

Tabla 16: Concentración de Anticuerpos Monoclonales en PT e IDT

- **Vacunas**: la hipersensibilidad puede ser a la vacuna por si misma, o a los excipientes (gelatina, ovoalbúmina, neomicina..). Se recomienda PT e IDT con lectura inmediata, de la vacuna y excipientes si procede. Se recomienda utilizar la vacuna pura para PT, y diluida 1/100 para IDT. Un caso particular es la vacuna Covid-19, en la que se han descrito dilución 1/1 para PT, y 1/10 y 1/100 para IDT <sup>12</sup>.
- **Excipientes**<sup>15</sup>. Se han descrito casos de anafilaxia debido a excipientes como polisorbato 80, carboximetilcelulosa, macrogol/polietilenglicol. Aunque es poco frecuente, se recomienda considerar la hipersensibilidad, si el paciente presenta reacciones a medicamentos no relacionados. Se han propuesto las siguientes concentraciones no irritantes:
  - Polisorbato 80: aproximadamente un 70% de los medicamentos biológicos lo contiene. Se han descrito: 0,5 – 1 mg/mL en PT e IDT
  - Carboximetilcelulosa: 5-10 mg/mL

- Polietilenglicol: las reacciones alérgicas son muy poco frecuentes, si se tiene en cuenta su amplia utilización en productos de uso frecuente (desde el hogar a medicamentos. Su potencial alergénico aumenta con su peso molecular: se ha descrito PEG 4000 sin diluir para PT
- Trometamol: dilución 1/1 para PT, y 1/1000 a 1/10 para IDT.

En ocasiones, un excipiente que forma parte de un medicamento comercial es el responsable de la reacción cutánea. Dicho excipiente puede que no esté disponible en los proveedores de materias primas habituales, y es necesario solicitarlo al propio laboratorio fabricante, mediante la cumplimentación de formularios específicos.

- Inhibidores de la bomba de protones: la hipersensibilidad es poco frecuente, y se pueden producir reacciones cruzadas entre ellos. Para evaluar la hipersensibilidad retardada, se han descrito parches de omeprazol y pantoprazol a concentraciones entre 1-30% en vaselina o SSF. Y para omeprazol al 0,1, 0,5 y 1% en SSF.
- Antihipertensivos: la hipersensibilidad inmediata es poco frecuente. La mayoría de las reacciones confirmadas son retardadas. Concentraciones entre el 1-30% en vaselina para betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio han mostrado no ser irritantes. Se han descrito parches de propranolol 10 % en vaselina y ramiprilo 20%
- Inmunoglobulinas: pueden inducir reacciones de hipersensibilidad inmediata, pero los datos bibliográficos para realizar recomendaciones para test cutáneos son limitados.

ASPECTOS A REVISAR EN LA PREPARACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS	
Concentración del medicamento o principio activo en parche, PT o IDT	Evaluar si la concentración a la que se prepara la prueba cutánea se corresponde con datos bibliográficos de referencia
Diluyente / vehículo	Se selecciona en base a bibliografía de referencia. En general: PT e IDT: suero salino fisiológico, excepto incompatibilidades conocidas Parche: vaselina, agua, alcohol y suero fisiológico
Concentración no irritante	Evaluar que la concentración a la que se prepara la prueba cutánea no sea irritante y produzca efectos adversos locales como reacciones en el lugar de la inyección, enrojecimiento o necrosis

Tabla 17: Aspectos a revisar en la preparación de pruebas cutáneas



RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS PT E IDT Y CONSIDERACIONES	
Positivo	Indica alergia, pero debe de acompañarse con la histórica clínica sobre la reactividad al medicamento, y en ocasiones, pruebas de provocación Asegurar que la concentración utilizada en la prueba cutánea no sea irritante.
Negativo	No excluye alergia. Son necesarias otras pruebas: pruebas <i>in vitro</i> , historia clínica, etc.
Falso negativo	Estudio demasiado rápido después de la reacción. En general, se recomienda esperar de 2 a 4 semanas de la desaparición de los síntomas, y de 4 a 6 semanas en anafilaxia. Tratamiento concomitante con medicamentos que pueden interferir en la reactividad de la piel: antihistamínicos H1 y H2 o antidepresivos tricíclicos, omalizumab entre otros. La reacción se debe a un metabolito. No está implicado un mecanismo inmunológico. Existen otros factores concomitantes: infección viral, intolerancia al medicamento.
Falso positivo:	Concentración del principio activo muy alta y produce irritación. La reacción se debe al diluyente o excipientes del medicamento. El paciente presenta dermatografismo, urticaria crónica o aguda, mastocitosis cutánea.

Tabla 18: Resultados de las pruebas cutáneas y consideraciones

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9S):S3-S15. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.002.
- 2.-Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001 Dec;45(6):321-8. doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.450601.
- 3.-Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013 Jun;68(6):702-12. doi: 10.1111/all.12142.
- 4.-Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis.* 2014 Sep;71(3):170-5. doi: 10.1111/cod.12269.

- 5.-Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480.
- 6.-De Groot AC. Patch testing. Test concentration and vehicles for 4900 Chemicals. Fourth edition. Acdegroot publishing 2018.
- 7.-Patch testing and prick testing. A Practical Guide Official Publication of the ICDRG. Third Edition. Springer 2020.
- 8.-Lobera-Labairu T, Padial-Vílchez MA, Guerrero-garcía MA, Audicana-Berasategui MT, García-Abujeta JL. Concentraciones de principios activos y excipientes empleados para la realización de pruebas cutáneas y epicutáneas. En: Dávila I, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM, eds. *Tratado de Alergología SEAIC, España: 2ª edición, 2016;1657-95.*
- 8.-Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9S):S16-S116. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.006.
- 10.-Laguna JJ, Archilla J, Doña I, et al. Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(4):216-232. doi: 10.18176/jiaci.0236.
- 11.-Volcheck GW, Hepner DL. Identification and Management of Perioperative Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2134-2142. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.033.
- 12.-Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Nov;37(4):663-677. doi: 10.1016/j.iac.2017.06.003.
- 13.-Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Nov;37(4):679-693. doi: 10.1016/j.iac.2017.07.004.
- 14.-Santos RB, Galvão VR. Monoclonal Antibodies Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Nov;37(4):695-711. doi: 10.1016/j.iac.2017.07.003.
- 15.- Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J.* 2021 Feb;14(2):100517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517.