



2021 VOL. 9 (3)

BOLETÍN



FARMACOTECNIA

## PRUEBAS DE PROVOCACIÓN EN ALERGIA A MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN | REQUISITOS PREVIOS | INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES | PROCESO DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN | PREPARACIÓN DE LAS DOSIFICACIONES | MEDICAMENTOS A LOS QUE HABITUALMENTE SE HACEN PRUEBAS DE PROVOCACIÓN | PATIENT RELATED OUTCOMES | CASOS CLÍNICOS

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 PROVOCACIÓN EN ALERGIA A MEDICAMENTOS

## AUTORES:

*Begoña Feal Cortizas*

*Marta García Queiruga*

*Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario  
Universitario A Coruña*



## CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN .....	5
2.	REQUISITOS PREVIOS A REALIZAR EL TEST DE PROVOCACIÓN <sup>(3)</sup> .....	6
3.	INDICACIONES .....	8
4.	CONTRAINDICACIONES .....	9
5.	PROCESO DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN.....	10
6.	PREPARACIÓN DE LAS DOSIFICACIONES .....	13
7.	MEDICAMENTOS A LOS QUE HABITUALMENTE SE REALIZAN PRUEBAS DE PROVOCACIÓN .....	14
8.	PATIENT REPORTED OUTCOMES (PROs) .....	19
9.	CASOS CLÍNICOS .....	20
	CASO CLÍNICO 1 .....	20
	CASO CLÍNICO 2 .....	21
	CASO CLÍNICO 3 .....	21
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	22



## 1. INTRODUCCIÓN

El test de provocación a medicamentos (también denominados prueba de exposición controlada a medicamentos) es un procedimiento diagnóstico alergológico que consiste en la administración de un medicamento a un paciente, habitualmente con incrementos progresivos de dosis y bajo condiciones controladas para verificar que el paciente no experimente una reacción alérgica al medicamento en estudio. Se basa en el principio que se necesita cierta cantidad de medicamento para provocar los síntomas. Es el último paso para reconocer exactamente una reacción de hipersensibilidad a medicamentos en ausencia de test alternativos para el diagnóstico. Se consideran el “gold standard” en el diagnóstico de las reacciones de alergia a medicamentos y generalmente se realizan en la fase final del estudio.

En el Boletín de Farmacotecnia 2021 Nº2 ya se describieron las pruebas “in vitro” (test de laboratorio), las pruebas “in vivo” (parche epicutáneo, prueba intraepidérmica e intradérmica) y las desensibilizaciones. Como continuación de las pruebas “in vivo”, en este Boletín nos vamos a centrar en las pruebas de provocación para el diagnóstico de alergia a medicamentos (DPT: drug provocation test).

Ningún test disponible actualmente in vivo o in vitro presentan el 100% de sensibilidad o especificidad, y por ello la prueba de provocación es el método definitivo para establecer si un paciente puede tolerar un medicamento o no.

Las pruebas de provocación tienen cierto parecido con la desensibilización, pero no deben confundirse. Aunque la finalidad es distinta, la forma de realizarse es igual, exponiendo al paciente a la sustancia sospechosa. Las pruebas de provocación se llevan a cabo para diagnosticar con claridad una posible alergia y no modifican la reactividad inmunológica del paciente. Se realiza en pacientes sano sin signos de enfermedad activa. La desensibilización no es para diagnóstico, sino para tratamiento de personas con un diagnóstico totalmente claro, y se realiza cuando el paciente necesita un tratamiento inmediato con el medicamento en cuestión. En la tabla 1 se resumen las principales diferencias entre ambas pruebas.

	TEST DE PROVOCACIÓN	DESENSIBILIZACIÓN
OBJETIVO	Confirmar o descartar hipersensibilidad. Establece un DIAGNÓSTICO	Proporcionar tolerancia temporal en pacientes con hipersensibilidad YA diagnosticada. TRATAMIENTO
EFFECTO EN EL SISTEMA INMUNE	Ninguno	Tolerancia temporal
RIESGO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	Presente	Presente
DOSIS INICIAL	1/100 a 1/10 de la dosis terapéutica	1-1000000 a 1/10000 de la dosis terapéutica
NUMERO DE PASOS	2 a 5	> 10
INTERVALO ENTRE DOSIS	Depende de la reacción	De 15 minutos a 2 horas
COMO TRATAR SI SE PRESENTA UNA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	Parar y tratar	Parar temporalmente, tratar y volver a empezar

Tabla 1: diferencias entre test de provocación y desensibilización

En cada situación clínica la decisión de provocar o no provocar se decide después de un cuidadoso análisis riesgo/beneficio, del protocolo de DPT, cronología, tipo de reacción (inmediata o no inmediata), la severidad (anafilaxis o reacción leve), población implicada (niños o adultos), equipamiento del centro (incluida unidad de cuidados intensivos). En la práctica diaria, muchos estudios precisan de la realización de pruebas de provocación para ofrecer al paciente una orientación definitiva.

A pesar del uso extendido de las pruebas de provocación, actualmente no se dispone de guías clínicas basadas en la evidencia. Los escalados de dosis para la realización de los test y los intervalos de tiempo entre las administraciones y el número de pasos varían ampliamente según los estudios publicados. (1, 2).

## 2. REQUISITOS PREVIOS A REALIZAR EL TEST DE PROVOCACIÓN<sup>(3)</sup>

1. Entrevista clínica con el paciente e historia clínica detallada y exhaustiva, para recabar la mayor información posible sobre la reacción que ha sufrido y orientar adecuadamente el resto de su procedimiento diagnóstico.
2. Proporcionar información a los pacientes/cuidadores y obtener el consentimiento informado.

3. Hay que confirmar que el paciente no tome medicamentos que puedan interferir en la prueba: no premedicar con antihistamínicos o glucocorticoides (pueden enmascarar los síntomas de una reacción alérgica). Suspender el tratamiento con antileucotrienos y betabloqueantes para el control de la HTA 24 horas antes. En el caso de betabloqueantes para el control de arritmias, no suspender sin confirmación del cardiólogo.
4. Debe confirmarse que el paciente no presente una enfermedad que pueda interferir con DPT.
5. Previo a DPT, se debería de realizar un test cutáneo, especialmente si se trata de reacciones inmediatas, y en medicamentos en los que se conocen las concentraciones máximas irritantes. Sin embargo, la DPT se puede realizar también en ausencia de pruebas cutáneas (debido a que no son factibles o no están validadas y no todos los test son aplicables a todos los medicamentos).

En el algoritmo representado en la figura 1, se recogen los pasos previos a realizar un DPT.

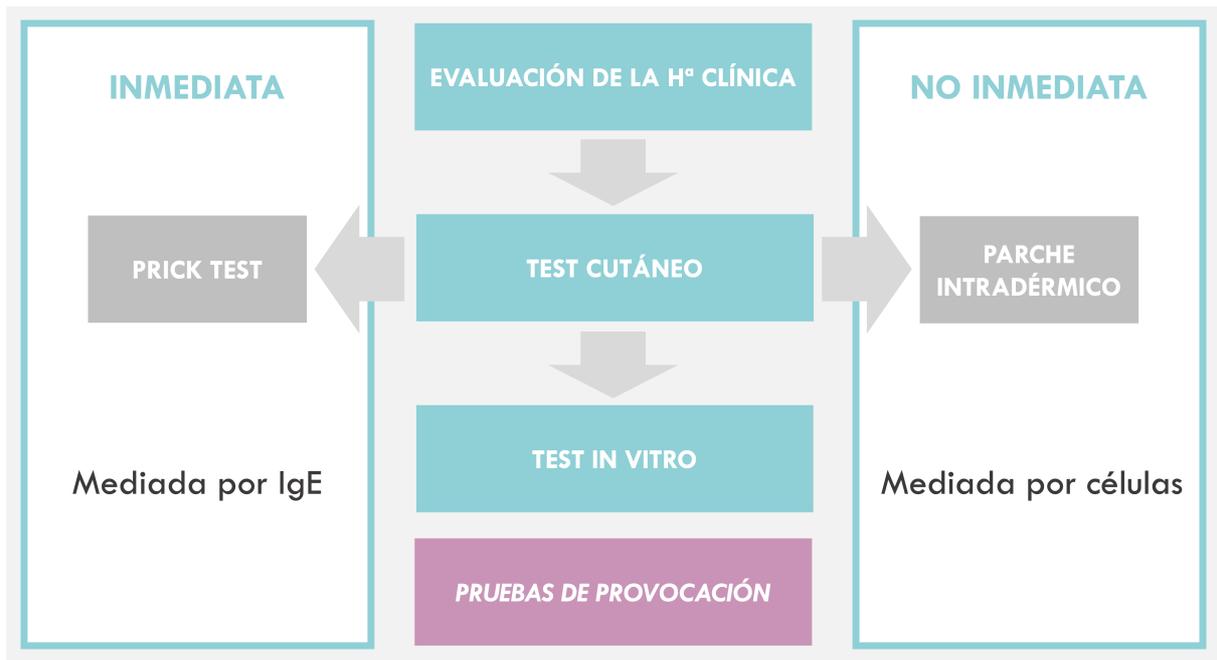


Ilustración 1: pasos previos a la realización de un DPT

## 3. INDICACIONES

Las indicaciones de DPT dependen del medicamento estudiado, su relevancia en la situación clínica del paciente y las comorbilidades. Se considera indicado en las siguientes situaciones:

1. **Excluir un diagnóstico de alergia** a un medicamento en el que ni mediante la evaluación de la historia clínica, la realización de test cutáneos y los test in vitro fue posible establecer un verdadero diagnóstico.
2. **Confirmar el diagnóstico de alergia** cuando la historia del paciente sugiere hipersensibilidad a medicamentos, pero con resultados negativos o no concluyentes a otras pruebas alergológicas. DPT proporciona una evidencia válida y esencial para determinar el futuro terapéutico de un paciente concreto.
3. **Excluir la posibilidad de reacción cruzada** con un medicamento relacionado estructuralmente con el medicamento sospechoso en pacientes con diagnóstico de hipersensibilidad (por ejemplo, a cefalosporinas en paciente alérgico a beta-lactámicos). DPT es específicamente importante para pacientes con hipersensibilidad a AINEs, y es necesario para confirmar la tolerabilidad a un medicamento alternativo.
4. **Proporcionar una alternativa segura** farmacológicamente y/o estructuralmente no relacionada con el medicamento al que se ha diagnosticado la alergia (por ejemplo, otros antibióticos en paciente alérgico a beta-lactámicos). El objetivo es seleccionar un medicamento estructuralmente distinto del que ha causado la reacción (1)

Las DPT se realizan en pacientes con baja probabilidad de presentar reacciones alérgicas, sin embargo, existe cierto riesgo de presentar algún efecto adverso durante las pruebas de provocación. Se ha descrito en la literatura un 16% de reacciones subjetivas durante la DPT, que se correspondían con un 0,8% de verdaderas reacciones adversas. Otros estudios encontraron un 4,1% de reacciones adversas, e incluían 2 anafilaxis. En la siguiente tabla se describen la principales ventajas e inconvenientes que presentan las DPT. (4)

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Confirma o excluye el diagnóstico de hipersensibilidad a medicamentos	Potencialmente peligroso
Evita el uso de medicamentos alternativos mas costosos	DPT se basa en las indicaciones de pacientes/padres sobre la reacción ocurrida (subjetivo)
En antibióticos betalactámicos, al descartar la hipersensibilidad, se evita la utilización de antibióticos de amplio espectro	Cofactores presentes durante la reacción adversa pueden estar ausentes durante la DPT (infecciones virales, ejercicio físico, ciertas comidas, etc.)
Disminuir el coste del diagnóstico de alergia a medicamentos	Riesgo potencial de resensibilización
Buen perfil de seguridad en general	Existen contraindicaciones
Aceptable para la mayoría de los pacientes	Falta de protocolos estandarizados
Proporciona alternativas seguras	Como resultado de DPT, los síntomas subjetivos podrían ser difíciles de interpretar
Descenso de la presión social sobre el concepto de alergia a medicamentos	Faltan verdaderos biomarcadores
	El resultado negativo puede no ser suficiente para volver a introducir el medicamento
	Necesidad de personal entrenado y entorno clínico bien dotado

Tabla 2: ventajas e inconvenientes de los DPT

## 4. CONTRAINDICACIONES

La DPT no debería de realizarse en pacientes con respuesta positiva en test alérgico previo (pruebas cutáneas o test in vitro). DPT habitualmente se debe de restringir a centros especializados con equipamiento y personal entrenado y experimentado su realización. (5)

DPT está contraindicada en reacciones de hipersensibilidad no controlables y /o con compromiso vital	Reacciones cutáneas severas: SJS, TEN, DRESS, vasculitis, AGEP
	Reacciones sistémicas como DRESS, cualquier implicación de órganos internos, reacciones hematológicas
	En reacciones anafilácticas se debe evaluar exhaustivamente la relación riesgo/beneficio
DPT no indicado	No es probable que el medicamento en estudio sea necesario en el futuro
	Existen alternativas al medicamento estructuralmente no relacionadas
	Enfermedad grave concurrente, excepto que el medicamento sea esencial en el tratamiento (infecciones, asma no controlado, enfermedad hepática, renal, etc.)
	Embarazo

Tabla 3: contraindicaciones de DPT

## 5. PROCESO DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN

### 5.1. CUANDO REALIZAR LA DPT

Como regla general, debería realizarse después de haber transcurrido al menos 4 semanas del episodio alérgico. En el caso de las penicilinas, los anticuerpos pueden desaparecer del suero entre 6 a 12 meses y la reactividad de la piel disminuye con el tiempo, pero la hipersensibilidad permanece. En el caso de reacciones retardadas (como exantema en niños), una vez que se ha demostrado la tolerancia inmediata, algunos autores recomiendan administrar dosis extra en domicilio cada 12 horas durante 2 a 3 días. Otros autores recomiendan ciclos de tratamiento de 7 días especialmente cuando están implicadas bencilpenicilinas.

### 5.2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Depende del medicamento que se evalúa, y se debería de administrar de la misma manera que cuando ocurrió la reacción inicial. Sin embargo, las evidencias disponibles en la bibliografía publicada se indica

que siempre que sea posible la mejor alternativa es la vía oral. En general, la vía de administración puede ser oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, bronquial, etc.

### **5.3. NÚMERO DE PASOS**

Como ya se comentó, no existen guías publicadas que proporcionen evidencia en el número de pasos del que debe constar una prueba de provocación. En algunas publicaciones se encuentran DPT que duran horas o incluso días. Sin embargo, las DPT que constan de 4 o más pasos pueden inducir tolerancia (desensibilización) debido a la modificación de las células efectoras inmunes. Si se induce tolerancia temporal al medicamento debido a una prueba de provocación en múltiples pasos, podría producirse una reacción de hipersensibilidad con la exposición posterior. Esto es menos probable si la prueba de provocación consta de menos pasos.

Se ha publicado la realización de DPT en 1 paso (administración de la dosis total, seguido por un periodo de observación de 60 minutos) ó 2 pasos (administración de la décima parte de la dosis oral, y tras un período de observación, el resto de la dosis) frente a la DPT en múltiples pasos (3 ó 4). Los autores encuentran que la administración en 1 ó 2 pasos es segura en pacientes seleccionados y de bajo riesgo (6).

### **5.4. INTERVALO DE TIEMPO ENTRE DOSIS**

Es variable y depende del tipo de reacción potencial que se pueda producir (inmediata frente a retardada). Habitualmente oscila entre 20 a 30 minutos en la administración oral y de 15 a 20 minutos en la parenteral. DPT se administra en dosis incrementales hasta alcanzar la dosis total terapéutica, o hasta que se produzca una reacción.

### **5.5. INCLUSIÓN DE DOSIS DE PLACEBO**

En líneas generales, la administración de placebo en ciego o doble ciego está altamente recomendada para excluir falsos positivos en pacientes con ansiedad y otras reacciones de tipo subjetivo. En este caso, los síntomas subjetivos más frecuentes son mareos, sensación de calor, sudor, palpitaciones e incluso desvanecimiento o episodios de erupción en la piel, que desaparecen tras la relajación del paciente y sin necesidad de medicación. Algunos pacientes pueden presentar reacciones anticipatorias debido a malas experiencias anteriores.

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones para realizar DPT (3)

Vía de administración	Reacciones inmediatas mediadas por IgE		Reacciones no inmediatas sin implicación sistémica (ej. rash retardado o exantema) *
	Baja probabilidad de alergia	Alta probabilidad de alergia	
Administración intravenosa	Administrar 10% de la dosis en 30 minutos. Pasados 30 minutos, el 90% restante	Administrar sucesivamente el 1%, 10%, 50% y 100% de la dosis total diaria. Administrar durante 30 min y observar al paciente durante 30 min antes de la siguiente dosis	Administrar el 10% de la dosis en 30 minutos. Posteriormente, el 90% restante
Administración oral, subcutánea, intramuscular	Administrar el 25% de la dosis total diaria, tras 60 minutos de observación, administrar el 75% restante	Administra dosis incrementales de 1%, 10%, 50% y 100% de la dosis diaria a intervalos de 30 minutos	Administrar el 25% de la dosis total diaria, tras 60 minutos de observación, administrar el 75% restante

\*Si DPT es negativo, debería de administrarse un tratamiento completo durante 2 a 10 días, o al menos durante el tiempo que le llevó al paciente desarrollar la reacción descrita

Tabla 4: recomendaciones para realizar DPT

## 5.6. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los criterios de positividad son la aparición de síntomas objetivos (ronchas, edema, rojeces, estornudos, moqueo, tos, pitos, vómitos, diarrea, hipotensión, etc.).

El resultado negativo no tiene valor pronóstico, es decir, no implica que en el futuro el paciente pueda presentar síntomas en relación con el medicamento. Es necesario personal clínico entrenado con experiencia para que pueda interpretar los síntomas clínicos tras la DPT, así como diferenciar las principales razones de los resultados de DPT falsos positivos y negativos. En la tabla se recogen las potenciales causas de los mismos.

<b>Falsos positivos</b>	Síntomas psicológicos
	Síntomas preexistentes (p.ej urticaria)
	Empeoramiento de una enfermedad preexistente, inducido por el medicamento
	Auto infringido
<b>Falsos negativos</b>	Medicamentos antialérgicos
	Cofactores que no se tuvieron en cuenta: comedición, infección viral, ejercicio físico.
	Periodo de exposición u observación demasiado corto
	Intervalo desde la reacción demasiado corto o largo
	Dosis demasiado baja
	Desensibilización durante la prueba

Tabla 5: causas de falsos positivos y falsos negativos en DPT

## 6. PREPARACIÓN DE LAS DOSIFICACIONES

### 6.1. EXPOSICIÓN ORAL

Las cápsulas deberían de ser opacas para que el paciente no pueda identificar las dosis recibidas. Si se administra placebo, se pueden rellenar de los excipientes habituales (lactosa, celulosa microcristalina, etc.). En el caso de pacientes pediátricos, suele partirse de las presentaciones comerciales en forma de jarabe, que son fáciles de dosificar y no requieren adaptaciones de dosis. En el caso de pacientes adultos, para administrar el primer o primeros pasos de la prueba, es necesario redosificar el medicamento, especialmente aquellos comprimidos o cápsulas que no se pueden fraccionar fácilmente. En el caso de preparar adaptación de dosis, se suele preferir la elaboración de cápsulas frente a otras formulaciones debido a que presentan en general mayor estabilidad que la elaboración de soluciones o suspensiones orales, y a la mayor similitud que el medicamento original. Se tendrá en cuenta el diluyente utilizado en la elaboración de cápsulas (lactosa en paciente alérgicos o intolerantes que pudieran estar contraindicados o por riesgo de producir falsos positivos en la prueba).

### 6.2. EXPOSICIÓN PARENTERAL

Habitualmente se parte de las preparaciones comerciales, realizando las diluciones si es posible con suero salino fisiológico o agua para inyección.

<p>Ejemplos de preparaciones orales</p>	<p><b>Elaboración de cápsulas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-De placebo para los enmascaramientos ciego o doble ciego</li> <li>-De los medicamentos a estudio, en la administración de las dosis iniciales. Algunos ejemplos:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol 50 mg, 100 mg</li> <li>• Cefuroxima 100 mg</li> <li>• Amoxicilina 50 mg, 100 mg, 200 mg</li> <li>• Amoxicilina Clavulánico 100/12, 200/50, 300/75</li> <li>• Ac Acetilsalícilico 100 mg, 125 mg, 250 mg</li> <li>• Etoricoxib 10 mg</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Elaboración de soluciones orales</b>, en pacientes en los que no es posible la administración de cápsulas (pediátrico).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejemplo, clopidogrel 1 mg/mL suspensión oral. Protocolo de fórmula magistral disponible en: <a href="https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/">https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/</a></li> </ul>
<p>Ejemplos de preparaciones parenterales</p>	<p><b>Elaboración de jeringas, mezclas intravenosas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De placebo, para los enmascaramientos ciego o doble ciego</li> <li>- De los medicamentos a estudio, según protocolo normalizado</li> </ul> <p><b>Estabilidad:</b> se preparará el medicamento según protocolo habitual, asignando la estabilidad en función de las características fisicoquímicas de la mezcla. Si el uso no es inmediato, aplicar la matriz de riesgo de preparaciones estériles</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>

Tabla 6: ejemplos de preparaciones para DPT

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. Considerando la finalidad de las pruebas de provocación y las características de los pacientes a los que van destinadas, el nivel de exigencia aplicado a la ausencia de contaminaciones cruzadas debe ser máximo.

## 7. MEDICAMENTOS A LOS QUE HABITUALMENTE SE REALIZAN PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

Entre los grupos de medicamentos más frecuentemente descritos en la bibliografía protocolos para la realización de pruebas de provocación para el diagnóstico de alergia a medicamento se encuentra (3,7,11):

- **Antibióticos betalactámicos:** actualmente la DPT es un estándar en el diagnóstico de alergia a penicilina, después de haber realizado un test cutáneo con resultado negativo. Habitualmente la DPT se realiza en 2 pasos (1/10 de la dosis total, y tras un periodo de observación de 30 a 60 minutos, se administra el 90% restante). La DPT se realiza en muchas ocasiones con amoxicilina

debido a que presenta el anillo central betalactámico, común a este grupo de medicamentos, y la cadena lateral-R. En caso de que se trate de un paciente con sospecha de alergia a amoxicilina-clavulánico, se utilizará esta para realizar la DPT (no la amoxicilina).

- **Medicamentos perioperatorios:** DPT tiene indicaciones limitadas en los medicamentos perianestésicos, debido al efecto farmacológico de los mismos.

Como principal limitación se encuentra que no existe un consenso claro. El objetivo es alcanzar la dosis del medicamento necesario para la inducción a la anestesia (propofol, etomidato o ketamina), o durante el procedimiento (opioides, midazolam). Sin embargo, esta dosis no es estándar para todos los pacientes y depende del peso corporal y de la situación de la enfermedad de base. En la siguiente tabla se recogen las dosis máximas a alcanzar durante el test de provocación. Las dosis orales pueden ser administradas en las unidades de alergología, sin embargo, para la administración intravenosa se requiere la coordinación con la unidad de anestesia, con monitorización respiratoria y cardiovascular (7).

OPIOIDES	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS MÁXIMA
Morfina	oral	5 mg; 10 mg en < 65 años
Morfina	Intravenosa	0,1 mg /kg (10 mg)
Petidina	Subcutánea	25 mg
Meperidina	Intravenosa	0,5 mg /kg (50 mg)
Fentanilo	Subcutánea	50 mcg
Fentanilo	Intravenosa	1-2 mcg/kg
Remifentanilo	Intravenosa	0,05-0,1 mcg/kg/min
Sufentanilo	Intravenosa	0,1 mcg/kg

Tabla 7: dosis máximas en test de provocación. Opioides

HIPNÓTICOS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS MÁXIMA
Propofol	Intravenosa	1-2 mg/kg
Etomidate	Intravenosa	0,2-0,3 mg/kg
Ketamina	Intravenosa	0,5-2 mg/kg

Tabla 8: dosis máximas en test de provocación. Hipnóticos

Los efectos paralizantes de los relajantes neuromusculares presentan un desafío obvio. Algunos centros especializados llevan a cabo DPT a una dosis máxima de 1/10 de la dosis de intubación administrada durante 5-10 min, cuando los resultados de la prueba cutánea son negativos o equívocos.

RELAJANTES NEUROMUSCULARES	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS MÁXIMA
<b>Cisatracurio</b>	Intravenosa	0,5 mg/kg
<b>Atracurio</b>	Intravenosa	0,1-0,15 mg/kg
<b>Rocuronio</b>	Intravenosa	0,6 mg/kg

Tabla 9: dosis máximas en test de provocación. Relajantes neuromusculares

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).** La DPT oral se considera el “gold standard” para el diagnóstico de hipersensibilidad. Está indicada para confirmar o excluir el diagnóstico, así como para encontrar un AINE alternativo en un paciente con diagnóstico confirmado. Se recomienda realizar el DPT ciego, controlado con placebo, aunque en ocasiones puede ser necesario doble ciego. Los protocolos de DPT son variables, aunque el más ampliamente recomendado figura en la siguiente tabla:

MEDICAMENTO	DOSIS (MG)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN (MIN)
<b>Etoricoxib</b>	60-90	60
<b>Celecoxib</b>	100-200	60
<b>Meloxicam</b>	7,5-15	120
<b>Nabumetona</b>	500-1000	120
<b>Diclofenaco</b>	25-50	120
<b>Ibuprofeno</b>	1er día: 50-100-200-400 2º día: 600	120
<b>Acido Acetilsalicílico</b>	1er día: 50-100 2º día: 250-500	180 180

Tabla 10: protocolo DPT con AINES

Es frecuente realizar DPT en analgésicos no relacionados estructuralmente como metamizol, paracetamol, etc. Las recomendaciones de DPT se recogen en la tabla:

MEDICAMENTO	DOSIS (MG)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN (MIN)
<b>Paracetamol</b>	100-250-500-1000	60
<b>Metamizol</b>	1er día: 50-100-250 2º día: 575	120

Tabla 11: DPT en analgésicos no AINE

- **Paracetamol.** Las reacciones de hipersensibilidad a paracetamol son infrecuentes. La DPT oral se realiza en pacientes sospechosos de hipersensibilidad para obtener un diagnóstico definitivo. En un estudio realizado en 259 pacientes con DPT para el diagnóstico de

confirmación o exclusión, estima una prevalencia de hipersensibilidad del 10,1% en adultos. Además de la tabla anterior, se ha recomendado provocaciones en 3 o 4 pasos como se describe a continuación:

	ADULTOS (MG)	NIÑOS (MG)
Paso 1	250	10
Paso 2	500	50
Paso 3	1000	250
Paso 4		500

Tabla 12: DPT para paracetamol en 3 ó 4 pasos

- **Cefalosporinas.** La provocación oral con cefalosporinas es adecuada si la reacción es poco probable que haya sido causada por las cefalosporinas, no es grave, o se desea descartar reactividad cruzada con otras cefalosporinas. Se ha descrito un protocolo estándar de 2 pasos, que mostró un perfil de seguridad similar a protocolos con mayor número de pasos. Otra ventaja adicional es que mostró menor probabilidad de que produzca tolerancia.

Paso 1	¼ de la dosis oral, o bien 1/10 de la dosis parenteral observación durante 30 a 60 minutos
Paso 2	1 dosis total y observación durante 60 minutos

Tabla 13: protocolo de DPT para cefalosporinas en dos pasos

A continuación, se describen algunos ejemplos de provocación con cefalosporinas

Provocación oral con cefalexina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paso 1: 1/10 de la dosis Administrar 25 mg (0,5 mL de la suspensión de 250 mg/5 mL)</li> <li>• Paso 2: Tras 1 hora de observación, si no aparecen síntomas, administrar 250 mg y mantener al paciente en observación durante 1 hora</li> </ul>
Provocación intravenosa con ceftazidima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paso 1: 1/10 de la dosis Administrar 100 mg</li> <li>• Paso 2: tras 1 horas de observación, si no aparecen síntomas, administra 1000 mg y mantener al paciente en observación durante 1 hora</li> </ul>

Tabla 14: ejemplos de pruebas de provocación con cefalosporinas (10)

- **Quinolonas.** Debido al elevado número de falsos positivos cuando se realizan los test cutáneos, la DPT es el método diagnóstico más utilizado. En la tabla se describen los pasos y las dosis recomendadas descritos en la bibliografía.

Quinolona	Dosis administrada a intervalos de 30 minutos	Dosis administrada a intervalos de 60 minutos
Moxifloxacino	5-50-100-100-150	25-50-100-200
Ciprofloxacino	5-50-100-150-200	50-125-250-500
Levofloxacino	5-50-100-150-200	50-125-250-500

Tabla 15: protocolos de DPT de quinolonas

- Macrólidos:** aunque la hipersensibilidad a este grupo de antibióticos es muy baja, la DPT es el criterio estándar para establecer o excluir la hipersensibilidad. Cuando se detecta hipersensibilidad a macrólido, se recomienda realizar una prueba de provocación con un macrólido alternativo para confirmar la tolerancia. Se ha descrito la DPT en un protocolo ciego, de 3 pasos: 10, 20 y 70% de la dosis diaria terapéutica cada 30 minutos.
- Rituximab:** si el paciente presentó una reacción compatible con hipersensibilidad inmediata leve a moderada, con test cutáneos negativos, se ha descrito la realización de DPT, consistente en administrar a intervalo de 1 hora, 1/100, 1/10 y posteriormente la dosis total.
- Anticuerpos monoclonales:** si durante la infusión ocurrió una reacción que genera dudas sobre si presentó un mecanismo alérgico subyacente y su gravedad fue baja, se puede realizar una provocación como método seguro de re-exposición. Actualmente, como para muchos otros medicamentos, no existe un procedimiento estandarizado para una prueba de provocación con mAbs. Como regla general, se podría comenzar infundiendo a 1/10 de la velocidad recomendada. Tras 15 minutos, se reevalúa al paciente, y se continúa con la administración de la dosis total.
- Clopidogrel y otros antiagregantes plaquetarios:** las pruebas cutáneas en clopidogrel no están estandarizadas. Clopidogrel puede presentar reacción cruzada con prasugrel. Por ello si un paciente con historia de alergia a clopidogrel precisa prasugrel o viceversa, se recomienda previamente realizar una prueba de provocación oral. Ticagrelor no está relacionado estructuralmente con los anteriores, y podría administrarse en pacientes alérgicos a clopidogrel.

<b>Paso 1</b>	¼ de la dosis oral. Observación durante 60 minutos
<b>Paso 2</b>	1 comprimido completo. Observación durante 60 minutos

Tabla 16: DPT clopidogrel y otros antiagregantes plaquetarios

- Corticosteroides:** Se recomienda DPT en el caso de reacciones cutáneas leves con test cutáneos negativos con el objetivo de buscar alternativas terapéuticas. En los pocos casos en

que no es posible encontrar un corticosteroide alternativo seguro, se recomienda realizar una desensibilización.

## 8. PATIENT REPORTED OUTCOMES (PROs)

El impacto de herramientas diagnósticas tales como DPT no se ha considerado desde la perspectiva del paciente hasta recientemente. Se han descrito en 3 centros europeos que incluían a 217 pacientes a los que se proponía un cuestionario centrado en la ventajas y desventajas de DPT y en la satisfacción general con el test. Los resultados indican que los pacientes aceptaban la realización de DPT independientemente del resultado final, y el 95% de ellos indicaban que era útil y que lo recomendarían a otros pacientes (8,9).

## 9. CASOS CLÍNICOS

### CASO CLÍNICO 1

Paciente de 49 años con asma bronquial persistente grave no controlada. Se prescribe Omalizumab 300 mg que se administra en el hospital de día. Tras 30 minutos de observación la paciente presenta boca seca, mareos, náuseas, vómitos, tos con disnea y eritema torácico. Estos síntomas se consideran compatibles con reacción anafiláctica por omalizumab. Se establece cita en alergología para diagnóstico. El estudio alergológico consistió en los siguientes pasos:

1ª visita alergología	<b>Prick test</b> Omalizumab y excipientes	<b>Omalizumab:</b> diluciones 1/1000, 1/100 y 1/10  <b>Polisorbato 20:</b> 0,0004 mg/mL, 0,004 mg/mL, 0,04 mg/mL y 0,15 mg/mL  <b>Resultado prick: positivo</b>
2ª visita alergología	Búsqueda de alternativas terapéuticas Se estudia mepolizumab (contiene polisorbato 80 posible reacción cruzada con polisorbato 20) Se realiza prick test	<b>Polisorbato 80:</b> diluciones 0,0004 mg/mL, 0,004 mg/mL, 0,04 mg/mL  <b>Resultado prick: positivo</b>
3ª visita alergología	Se realiza estudio de Reslizumab (exento de polisorbatos), con los siguientes pasos: 1. Se realiza prick test reslizumab 2. Prueba de provocación con placebo de reslizumab 3. Prueba de provocación con reslizumab	<b>Reslizumab diluciones 1/1000, 1/100, 1/10</b>  <b>Prueba de provocación con placebo de reslizumab:</b> Se envía 1 bolsa de 50ml de suero salino fisiológico, como placebo de reslizumab. La paciente refiere mareo, cefalea. TA 165/95  <b>Prueba de provocación con Reslizumab:</b> se prepara en el servicio de farmacia 225 mg de reslizumab en 50 mL de suero salino fisiológico y se administra en UCI: 1/10 de la velocidad de infusión durante 15 minutos. Se observa al paciente durante 15 minutos, y tras comprobar la estabilidad, se continua con la velocidad de administración habitual.  Observación de 1 hora. Buena tolerancia  <b>Resultado: No reacción</b>

Se considera que la prueba de provocación es negativa, y la paciente no presenta reacción de hipersensibilidad por lo que se prescribe este medicamento para el tratamiento de su proceso asmático. La paciente recibe Reslizumab 225 mg cada 4 semanas desde 2018 sin incidencias.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente de 59 años citado para intervención quirúrgica de prostatectomía radical. Se suspende la intervención quirúrgica por clínica compatible con hipersensibilidad a alguno de los medicamentos perioperatorios (cambios eléctricos en el electrocardiograma, elevación de ST, disociación AV). No se determinó la triptasa basal o durante el episodio (existe una relación lineal entre la triptasa y la severidad de una reacción alérgica, debiendo determinarse de forma seriada después de que la reacción se haya resuelto. Unos valores de triptasa descendentes sugieren una anafilaxia)

Se establece cita en alergología para diagnóstico. El estudio alergológico consistió en los siguientes pasos:

<p>1ª visita alergología</p>	<p>Intradermoreacción para medicamentos perioperatorios</p>	<p>Atracurio 1/100,000 Rocuronio 1/1,000 Cisatracurio 1/1,000 Midazolam 1/100 Tiopental 1/1,000 Fentanilo 1/100 Remifentanilo 1/1,000 Propofol 1/1000 Suxametonio 1/10,000</p> <p>Control Histamina: positivo Control placebo (SSF): negativo</p> <p><b>Resultado ID: positivo para cisatracurio</b></p>
<p>2ª visita alergología</p>	<p>Se realiza prueba de provocación con propofol</p>	<p>Se preparan en el servicio de farmacia en condiciones estériles jeringas con las dosis de propofol. Se administra a intervalos de 30 minutos:</p> <p>5 mg de propofol 10 mg de propofol 20 mg de propofol</p> <p>TA y FC normales durante la administración</p> <p><b>Resultado: No reacción</b></p>

Se considera hipersensibilidad clara a cisatracurio, compatible con síndrome de Kounis tipo I (isquemia cardíaca en el contexto de una anafilaxia). Si el paciente precisa relajantes musculares, se debe evitar absolutamente cisatracurio. Previo a un proceso anestésico se recomienda premedicar con corticoides y antihistamínicos. El paciente fue intervenido al cabo de 1 semana, sin incidentes relacionados con hipersensibilidad a medicamentos perioperatorios.

## CASO CLÍNICO 3

Paciente de 29 años, con sospecha de alergia a betalactámicos. Se remite a alergología para estudio. El estudio alergológico consistió en los siguientes pasos:

<b>1<sup>era</sup> visita alergología</b>	Prick test e intradermoreacción con <b>antibióticos betalactámicos</b>	Se realiza el test mediante kit comercial con PPL, MDM, penicilina G, Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina + clavulánico, Ceguroxima <b>Resultado: negativo</b>
<b>2<sup>a</sup> visita alergología</b>	Se realiza prueba de provocación con amoxicilina	Se preparan en el servicio de farmacia cápsulas de amoxicilina según protocolo habitual de elaboración de cápsulas Se administra a intervalos de 1 hora: Cápsula de placebo Cápsula de amoxicilina 50 mg Cápsula de amoxicilina 250 mg Cápsula de amoxicilina de 500 mg <b>Resultado: No reacción</b>
<b>3<sup>a</sup> visita alergología</b>	Se realiza prueba de provocación con amoxicilina-clavulánico	Se preparan en el servicio de farmacia cápsulas de amoxicilina-clavulánico según protocolo habitual de elaboración de cápsulas Se administra a intervalos de 30 minutos: Cápsula de amoxicilina/clavulánico 300 mg Cápsula de amoxicilina/clavulánico 600 mg <b>Resultado: No reacción</b>

Se considera que el paciente en el momento actual no presenta reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Aberer, W., Bircher, A.J., Romano, A., et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854-63. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00279.
- 2.- Werner J, An approach to the patient with drug allergy. En: UpToDate, Feldweg (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 13 de enero de 2022).
- 3.- M T Audicana 1 , N Ortega 2 , T Lobera. Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAC) Vision of Drug Provocation Tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31(5): 385:403. doi: 10.18176/jiaci.0681.
- 4.- Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and contra: provocation test in drug hypersensitivity. In *J Mol Sci* 2017;18(7):1437. doi: 10.3390/ijms18071437.
- 5.- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350.
- 6.-Iammatteo M, Blumenthal K, Saff R, et al. Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5 year retrospective revuew. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:768-74. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.001.

7.- 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.

8.-Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Asthma and Clinical Immunology* 2013; 9:12. doi: 10.1186/1710-1492-9-12.

9-Gomes ER, Kvedariene V, Demoluy P, Bousquet PJ. Patient's satisfaction with diagnostic drug provocation tests and perception of this usefulness. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 333-38.

10.- Romano A. Immediate cephalosporin hypersensitivity: allergy evaluation, skin testing, and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics. En: *UpToDate*, Phillips (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 13 de enero de 2022).

11.- 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.