

Diagnóstico de la Hipersensibilidad a Beta-lactámicos. Utilidad de la Reprovocación

IGNACIO D'ÁVILA, ESTHER MORENO, ELENA LAFFOND, FÉLIX LORENTE

INTRODUCCION

Los fármacos beta-lactámicos son los antibióticos más empleados en la actualidad, debido a su efectividad y a su amplio margen terapéutico. Sin embargo, su uso se ve restringido en muchas ocasiones debido a las reacciones de hipersensibilidad, que se estima acontecen en 1-10% de los pacientes. El diagnóstico de hipersensibilidad a beta-lactámicos se basa en una historia compatible y en la existencia de pruebas cutáneas o IgE específica frente a los mismos; sin embargo, en muchos de los casos es necesario llegar a una prueba de exposición controlada con el medicamento en cuestión para establecer el diagnóstico.

Sin embargo, la positividad de las pruebas cutáneas o de la IgE específica se puede perder con el tiempo. Así, Patriarca y col.¹ realizan un seguimiento a lo largo de 6 años de pacientes alérgicos a penicilina, que habían presentado pruebas cutáneas o determinación de IgE específica positivas, y demuestran que las pruebas cutáneas se mantienen positivas en el 75,6% de los pacientes a los 2 años, en el 40,3% a los cuatro y únicamente en el 20% a los 6 años. También demuestran una disminución parecida de los niveles de IgE específica, fenómeno también reflejado en otros estudios. Además, existen algunos estudios²⁻⁴ que han demostrado que la repetición de las pruebas y/o la exposición controlada, a los 10-30 días, permite diagnosticar ciertos pacientes que, de otra manera, hubieran pasado desapercibidos, con el riesgo de padecer una reacción ulterior en un nuevo contacto con beta-lactámicos. Hemos realizado un estudio prospectivo con el fin de determinar la utilidad de la repetición de las pruebas diagnósticas en la evaluación de la hipersensibilidad a beta-lactámicos, así como comparar los pacientes diagnosticados durante la fase inicial o Fase I con aquellos diagnosticados durante la reprovocación o Fase II, con el objeto de evaluar si existen diferencias que pudieran hacer sospechar una posible respuesta positiva durante la fase de reprovocación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

A los pacientes que consultaron por una sospecha de reacción alérgica a un antibiótico beta-lactámicos entre Abril de 1994 y Abril de 1998 se les realizó el siguiente protocolo de estudio:

- 1) Anamnesis detallada y exploración física. En ella se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo transcurrido desde la reacción hasta la consulta, fármaco implicado, día de tratamiento en el que apareció la reacción, periodo de latencia entre la última dosis y la aparición de la reacción, vía de administración, tipo de reacción y duración de la misma.
- 2) Pruebas cutáneas con beta-lactámicos. Determinación de IgE total y específica.
- 3) En caso de negatividad, prueba de exposición simple ciego controlada con placebo hasta dosis terapéuticas.
- 4) Repetición de las pruebas cutáneas y, si éstas eran negativas, de la prueba de exposición a los 15-21 días.

Pruebas Cutáneas

Se realizaron siguiendo las recomendaciones de la E.A.A.C.I.. Se utilizaron los siguientes reactivos:

- 1) PPL (Allergopen, Allergopharma JGKG, Reinbek, Alemania) 10^{-5} M
- 2) MDM (Allergopen, Allergopharma JGKG, Reinbek, Alemania) 10^{-2} M
- 3) Penicilina G (Nuvapen, CEPA, Madrid, España) 10000 UI/ml
- 4) Amoxicilina (Clamoxyl, Beecham, Toledo, España) 25mg/ml
- 5) Ampicilina (Britapen, Beecham, Toledo, España) 25mg/ml
- 6) Cefazolina (Kefol, Lilly, Madrid, España) 25mg/ml
- 7) Histamina (ALK-Abelló, Madrid, España) 10 y 0,1mg/ml
- 8) Suero salino (Braun, Barcelona, España)

En el caso de otros fármacos beta-lactámicos, las pruebas cutáneas se realizaron a las concentraciones habitualmente referidas en la bibliografía especializada o si no se disponía de este dato, se probaron en cinco controles.

Se realizaron inicialmente las pruebas cutáneas mediante técnica de *Prick* con lanceta tipo Morrow-Brown; se consideró positiva una pápula mayor de 3mm. En caso de negatividad se procedió a la realización de pruebas intradérmicas. Estas se consideraron positivas si

* Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Salamanca

se obtenía una pápula igual o mayor que el control de histamina o con pseudópodos, siempre que existiera área de eritema. La existencia de una prueba cutánea positiva a cualquiera de ellos se consideró diagnóstica. En caso de negatividad, se realizaba la prueba de exposición simple ciego contro-lada con placebo.

IgE Total e IgE Específica a Beta-lactámicos

Se realizó mediaten CAP system (Pharmacia, Uppsala, Suecia), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Prueba de Exposición Controlada

Se realizó en aquellos sujetos en los que las pruebas cutáneas resultaron negativas. Se emplearon los siguientes fármacos y pautas:

- 1) Fenoximetilpenicilina (Penilevel, ERN S.A., Barcelona, España): 64,5-125-250-500mg.
- 2) Amoxicilina (Clamoxyl, Beecham, Toledo, España) 64,5-125-250-500mg.
- 3) Ampicilina (Britapen, Beecham, Toledo, España) 64,5-125-250-500mg.
- 4) Para otros beta-lactámicos la provocación se realizó la prueba de exposición con el fármaco que refería como causante de la reacción; se realizó el siguiente fraccionamiento de la dosis terapéutica: 1/8, 1/4, 1/2 y 1.

La prueba de exposición controlada se realizó simple ciego controlada con placebo en intervalos de 45 minutos hasta llegar a dosis terapéuticas (Fase I) y se repitió, precedida de las pruebas cutáneas al cabo de 15-21 días (Fase II). Se empleó el fármaco que el paciente describía como causante de la reacción. En el caso de fármacos diferentes a los citados, se utilizaba el fármaco implicado, hasta alcanzar dosis terapéuticas.

Analisis Estadísticos de los Datos

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el programa computarizado Statview. Se compararon los datos de los pacientes diagnosticados durante la Fase I con respecto a los diagnosticados durante la Fase II.

RESULTADOS

Se estudiaron 420 pacientes que acudieron a la consulta por sospecha de alergia a medicamentos. De ellos, 132 (31,65%) fueron diagnosticados de hipersensibilidad a beta-lactámicos, 114 (86,36%) durante la Fase I y 18 (13,64%) durante la Fase II. De los pacientes diagnosticados durante la Fase I, 107 (93,85%) lo fueron mediante pruebas cutáneas y 7 (6,15%) necesitaron la prueba de exposición controlada (cuatro casos de urticaria y tres de prurito generalizado). Respecto a los 18 pacientes

diagnosticados durante la Fase II, 16 (88,88%) lo fueron mediante pruebas cutáneas y 2 (11,11%), requirieron la prueba de exposición controlada (un caso con exantema y otro con prurito). Cabe destacar, en relación con las pruebas cutáneas que, mientras que en el caso de los pacientes diagnosticados durante la Fase I, 24 (22,43%) presentaron un prick positivo y 83 (77,57%) una intradermorreacción positiva, en el caso de las pruebas cutáneas en los pacientes diagnosticados durante la Fase II ninguno de ellos presentó un prick positivo y 16 (100%) presentaron una prueba intradérmica positiva. Se analizaron los patrones de respuesta cutánea comparando ambos grupos de pacientes; los porcentajes de respuestas cutáneas a un determinado reactivo quedan expuestos en la Tabla 1. Los patrones concretos de respuesta cutánea de cada paciente diagnosticado durante la Fase II quedan expuestos en la Tabla 2.

Tabla 1 - Comparación de los resultados de las pruebas cutáneas entre los pacientes diagnosticados durante la Fase I y aquéllos diagnosticados durante la Fase II

PRUEBA/MÉTODO	FASE I (n=114)	FASE II (n=18)
PPL prick	11 (9,65%)	0
MDM prick	2 (1,75%)	0
PENICILINA G prick	4 (3,5%)	0
AMOXICILINA prick	9 (7,89%)	0
AMPICILINA prick	7 (6,14%)	0
CEFAZOLINA prick	3 (2,63%)	0
PPL I.D.	26 (22,80%)	7 (38,88%)
MDM I.D.	44 (38,59%)	9 (50%)
PENICILINA G I.D.	14 (12,28%)	2 (11,11%)
AMOXICILINA I.D.	21 (18,42%)	6 (33,33%)
AMPICILINA I.D.	25 (21,92%)	6 (33,33%)
CEFAZOLINA I.D.	15 (13,15%)	2 (11,11%)

Se realizó la comparación entre los pacientes diagnosticados durante la Fase I e la Fase II en relación con las variables recogidas de la anamnesis. No se encontraron diferencias entre los grupos en relación con las características de los pacientes: edad, sexo y atopia; los datos quedan reflejados en la Tabla 3. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a las características de las reacciones: día de tratamiento, vía de administración, existencia o no de riesgo vital, y duración de la reacción (Tabla 4). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al fármaco causante de la reacción (Tabla 5). Respecto al tipo de reacción, se encontró un mayor porcentaje de anafilaxia entre los pacientes diagnosticados en la Fase I del estudio (Tabla 6). En relación con los niveles de IgE total y de IgE específica, reflejados en la Tabla 7, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En lo referente al tiempo transcurrido desde la reacción hasta que el paciente acudió a la realización del estudio, a pesar de que no se encontraron diferencias

Tabla 2 - Patrones de pruebas cutáneas en los pacientes con positividad en la Fase II del estudio

PACIENTE	FÁRMACO	PPL	MDM	PENI. G	AMOX.	AMPIC.	CEFAZ.
10	Aminopen.	-	-	-	+	+	-
95	Penicilina	-	+	-	-	-	-
108	Penicilina	-	+	-	-	-	-
119*	Aminopen.	-	-	-	-	-	-
168	Cefalosp 2ª	-	+	-	-	-	-
187	Penicil. Rest.	-	+	-	-	-	-
193	Penicilina	-	-	-	+	+	+
211	Penicilina	-	+	-	+	+	+
217	Cefalosp 2ª	+	-	-	-	-	-
228	Aminopen.	+	+	-	-	-	-
273	Penicilina	-	-	+	-	-	-
279	Aminopen.	+	-	-	+	-	-
337	¿?	+	-	-	-	-	-
342	¿?	-	-	-	+	+	-
362*	Aminopen.	-	-	-	-	-	-
371	Cefalosp 2ª	-	-	-	-	+	-
401	Aminopen.	-	-	-	+	-	-
421	Aminopen.	+	+	-	-	-	-

* Prueba de exposición simple ciego controlada con placebo negativa

Tabla 3 - Características de los pacientes

	FASE I	FASE II	p
SEXO			0,56
Hombres	39 (34,21%)	8 (44,44%)	
Mujeres	75 (65,79%)	10 (55,56%)	
EDAD (años)	41,96± 17,42	40,56± 17,03	0,75
ATOPIA			0,91
SI	20 (17,7%)	3 (16,67%)	
NO	93 (82,3%)	15 (83,33%)	

estadísticamente significativas, la media en meses fue de 86,53 para los pacientes diagnosticados durante la Fase I y de 102,58 en los pacientes diagnosticados en la Fase II.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de hipersensibilidad a beta-lactámicos recae principalmente en la historia clínica, la realización de pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica. Si estas pruebas resultan negativas, el estudio se continua, en nuestro medio, con una prueba de exposición controlada con el fármaco en cuestión. Si el paciente tolera el antibiótico, se concluye que no es alérgico al mismo. Esta aproximación resulta adecuada en la mayor parte de las ocasiones, pero existen casos en los que el paciente posteriormente presenta una reacción al mismo. Podría tratarse de un falso negativo de las mismas. En este sentido, Markowitz y Lue⁵ realizaron, previamente a la administración de penicilina G, pruebas cutáneas con beta-lactámicos a pacientes diagnosticados de fiebre reumática, y las repitieron a lo largo del

Tabla 4 - Datos de las reacciones

	FASE I	FASE II	p
TIEMPO DESDE LA REACCIÓN (meses)	86,53± 114,76	107± 109,79	0,49
DÍA DE TRATAMIENTO (años)	1,54± 1,12	1,86± 1,59	0,32
VIA DE ADMINISTRACIÓN			
ORAL	70 (64,22%)	9 (50%)	
I.M.	34 (31,19%)	8 (44,44%)	
I.V.	3 (2,75%)	1 (5,56%)	
OTRA	2 (1,83%)	0	
RIESGO VITAL			
SI	34 (30,86%)	3 (16,67%)	0,36
NO	78 (69,14%)	15 (83,33%)	
DURACIÓN DE LA REACCIÓN (horas)	40,42± 59,34	22,85± 33,34	0,28

Tabla 5 - Fármacos implicados

	FASE I	FASE II	p
PENICILINA	31 (29,25%)	5 (31,25%)	
AMINIPENICILINAS	62 (58,49%)	7 (43,75%)	
PENICILINASA-R	1 (0,94%)	1 (0,94%)	
UREIDOPENICILINAS	2 (1,89%)	0	0,46
CEFALOSPORINAS 1	4 (3,77%)	0	
CEFALOSPORINAS 2	4 (3,77%)	3 (18,75%)	
CEFALOSPORINAS 3	1 (0,94%)	0	
OTROS	1 (0,94%)	0	

Tabla 6 - Reacciones presentadas

	FASE I	FASE II	p
URTICARIA - ANGIOEDEMA	57 (50,89%)	9 (40%)	
EXANTEMA	14 (12,5%)	2 (11,11%)	
ANAFILAXIA	31 (27,68%)	2 (11,11%)	
BRONCOCONSTRICCIÓN	1 (0,89%)	0	0,027
PRURITO	2 (1,79%)	1 (5,56%)	
SINTOMAS VASOVAGALES	0	2 (11,11%)	
REACCIONES ECZEMATOSAS	1 (0,89%)	0	
REACCIONES AMPOLLOSAS	2 (1,79%)	0	
SINTOMAS INESPECÍFICOS	3 (2,68%)	2 (11,11%)	
OTROS	1 (0,89%)	0	

seguimiento en intervalos de 1 a 3 meses, diagnosticando de esta manera un 7% más de pacientes. Se ha descrito que las pruebas cutáneas con beta-lactámicos pueden volverse negativas con el paso del tiempo¹, aunque no sucede lo mismo respecto a las pruebas de parche con beta-lactámicos, tal como otros autores han reflejado.⁶ En un reciente estudio, Fernández y Fiandor,⁷ demuestran que las pruebas cutáneas con beta-lactámicos se negativizan en el 48% de los pacientes a los 2 años de tratamiento. Pamies y col.⁸ refieren una disminución ya al primer mes del 13% en pacientes alérgicos a

bencilpenicilina y del 34% de pacientes alérgicos a aminopenicilinas. Por su parte, Posadas y cols.⁹ realizan un seguimiento de 25 sujetos con IgE específica a bencilpenicilina y 24 sujetos con IgE específica a amoxicilina, observando que en el primer grupo, el 21% de los sujetos eran negativos al año y el 82% al quinto año, mientras que en el segundo, lo fueron el 42 y el 100% respectivamente. Por otro tanto, parece claro que existe una progresiva disminución de la positividad a lo largo del tiempo en las prueba cutáneas con beta-lactámicos. Podría darse el caso de que nos encontrásemos con un paciente que presentase un estudio inicial negativo, con tolerancia del fármaco beta-lactámico, pero que en una exposición posterior desarrollase una reacción de hipersensibilidad.

En nuestro estudio, hemos encontrado que la repetición de las pruebas diagnósticas nos ha permitido diagnosticar un 13,64% más de pacientes: 18 pacientes que habían presentado pruebas cutáneas positivas y que habían tolerado una dosis completa del fármaco beta-lactámico causante de su reacción presentaron, en la Fase II del estudio, una prueba cutánea o una prueba de exposición controlada positiva. Existen pocos estudios similares. En uno de ellos, López-Serrano y cols.⁴ encuentra que un 17,3% de los pacientes presentan una prueba cutánea o una prueba de exposición controlada en la re-evaluación de los pacientes. En nuestro estudio este porcentaje es intermedio.

Quisimos, además, evaluar si existía alguna diferencia en las reacciones que habían presentado los pacientes diagnosticados durante la Fase I respecto a la Fase II. Ni la edad, el sexo o el porcentaje de atopia, fueron diferentes en los dos grupos. Al analizar las características de las reacciones, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el fármaco implicado, la vía de administración, el momento de aparición de la reacción, el periodo de latencia o la duración de la reacción. Únicamente pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas en el tipo de reacción presentada: así, los pacientes diagnosticada en la Fase I presentaron un mayor porcentaje de anafilaxia que en los pacientes diagnosticados durante la Fase II. Además, no hubo ningún paciente con un *prick* positivo durante la Fase II. Probablemente podría deberse a que las reacciones anafilácticas, más intensas, mantienen durante más tiempo la reactividad cutánea. De hecho, los pacientes que habían padecido una reacción anafiláctica, presentaron un mayor porcentaje de *prick* positivos ($p=0,006$, datos no mostrados). No obstante, no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas en relación con el tiempo transcurrido desde que el paciente presentó la reacción hasta que acudió a nuestra consulta. Sin embargo, Díaz Donado³ encontró que en los pacientes diagnosticados durante la Fase II el tiempo transcurrido hasta

el estudio fue mayor. En nuestro estudio, encontramos que en los pacientes diagnosticados en la Fase II la media del tiempo transcurrido fue unos 16 meses mayor.

Respecto a los niveles de IgE total no encontramos diferencias estadísticamente significativas, ni tampoco en la IgE específica a los cuatro beta-lactámicos probados. En realidad, esta técnica resultó de escasa utilidad diagnóstica (datos no mostrados) y ello podría haber influido en este resultado.

En resumen, existe un grupo de pacientes (13,64%) que presentan una positividad en las pruebas cutáneas (todos ellos en intradermorreacción) o en la prueba de exposición controlada cuando se repite entre dos o tres semanas del estudio inicial. Estos paciente no presentan diferencias respecto a la edad, sexo, atopia, fármaco recibido, día de tratamiento en que aparece la reacción, periodo de latencia, tipo de reacción, duración de la misma, niveles de IgE total o de IgE específica. Únicamente se observa un mayor porcentaje de anafilaxia en los pacientes diagnosticados durante el estudio inicial.

BIBLIOGRAFIA

1. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Milani A. Positive allergological tests may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 162-165.
2. López L, Mateo B, Beristain A, Armisen M, Perelló S, Alvarez-Cuesta E. Importance of reprovocación in penicillin allergy study. *Allergy* 1993; 48: 147 Abstract.
3. Díaz Donado C, Armisen M, Quirce S, López L, Sánchez Cano M, Losada E. Importancia de la re-evaluación diagnóstica en el estudio de hipersensibilidad a beta-lactámicos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10: 17-324.
4. Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 30-35.
5. Markowitz M, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on long-term benzathine penicillin G: the role of skin testing for penicillin allergy. *Pediatrics* 1996; 97: 981-983.
6. Romano A, Di Fonso M, Pietrantonio F, Pocobelli D, Giannarini L, Del Bono A, et al. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 190.
7. Fernández Rodríguez C, Fiandor A. Seguimiento de pruebas cutáneas en pacientes con alergia a beta-lactámicos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 5-6.
8. Pamies R, Blanca M, Garcia JJ, Torres MJ, Fernández J, Miranda A, et al. Evaluación seriada de las pruebas alérgicas en sujetos alérgicos a penicilinas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 6 Abstract.
9. Posadas S, Juarez C, Torres MJ, de la Fuente J, Garcia JJ, Blanca M. Seguimiento de los valores del RAST en sujetos con anticuerpos IgE específicos a beta-lactámicos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 7-8 Abstract.

Alergia a Anestésicos e Miorelaxantes

JOSEFINA RODRIGUES*

A utilização de agentes anestésicos e drogas durante o acto anestésico pode originar reacções anafiláticas e anafilactoides. Estas reacções, alérgicas ou pseudoalérgicas, são uma causa de morbilidade e mortalidade peroperatória importante.

A verdadeira incidência destas reacções é muito difícil de determinar uma vez que na maior parte das situações ou não são relatadas ou não são identificadas. Assim, as arritmias e a hipotensão são atribuídas à depressão do miocárdio, o broncospasmo à estimulação reflexa provocada pela intubação endotraqueal e os exantemas cutâneos passam muitas vezes despercebidos por debaixo dos campos operatórios. Alguns estudos apontam valores da ordem dos 1/5000 ou 1/6000 reacções anafiláticas quando se usam fármacos por via endovenosa. Os anestesistas que trabalham em centros ambulatoriais podem mesmo ser confrontados com números mais elevados, porque as reacções menos graves são ainda mais frequentes. As reacções que colocam em risco a vida, ocorrem com uma incidência de 1/3500 a 1/10000 anestésias, havendo várias séries que apontam valores de 1/3500. Pode assim haver anestesistas que só muito raramente se deparam com esta situação. A mortalidade associada a reacções graves ronda os 6%, mesmo tendo em consideração o tratamento adequado. Dados de investigação recente apontam para o facto de as reacções mais graves poderem ter por base um mecanismo imunológico. Num estudo efectuado, por Laxenaire M, em 1585 doentes com reacções anafiláticas graves em 52% a causa foi imunológica. Outros mecanismos podem estar envolvidos, como a libertação directa de histamina

e a activação do complemento. Em 80% dos casos estas complicações surgem na fase de indução da anestesia, nos primeiros minutos. Os agentes mais vulgarmente implicados são os relaxantes musculares seguidos do latex e tiopentona. Como a anafilaxia é imprevisível, não é possível saber de certeza quais os doentes que irão reagir a fármacos que são inócuos para a maioria. No entanto a probabilidade de uma reacção alérgica ocorrer aumenta com vários factores: número de exposições e a duração entre elas. O maior risco ocorre para intervalos inferiores a 14 dias. Os doentes com história de alergia: asma, alimentos, fármacos, ou história familiar, têm segundo alguns autores, uma incidência aumentada de anafilaxia, provavelmente como reflexo duma predisposição genética para produção aumentada de anticorpos IgE. O facto de haver, em quase todos os estudos, uma maior incidência de reacções no sexo feminino, 4 a 8 vezes superior aos homens, parece relacionar-se com uma exposição maior das mulheres a compostos com iões de amónio presentes em produtos de cosmética. A idade, parece ser um factor importante ocorrendo as reacções sobretudo na 3ª, 4ª, 5ª década de vida. As reacções anafilactoides ocorrem na primeira exposição em 1/3 dos casos. O único factor de risco definido para os relaxantes musculares é o sexo feminino. Para a reacção ao látex a população de risco são as crianças com Spina Bifida e trabalhadores de saúde mais frequentemente sensibilizados ao latex.

Neste tema são revistas as características das reacções, mecanismos etiopatogénicos e fármacos envolvidos assim como a abordagem prática no sentido da prevenção, reconhecimento e tratamento destas reacções.

* Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto

Dessensibilização a Fármacos

EMÍLIA FARIA*

O risco de reacção adversa fatal nos casos de hipersensibilidade a fármacos impõe que novas formas terapêuticas sejam desenvolvidas. A dessensibilização deve ser considerada após evidência clínica e imunológica de alergia medicamentosa e na impossibilidade de medicação alternativa.

Os antibióticos β -lactâmicos e a insulina, são os fármacos mais frequentemente envolvidos em protocolos de dessensibilização aguda. No entanto vários antibióticos, proteínas e outros medicamentos têm sido submetidos a estes protocolos com sucesso.

A dessensibilização baseia-se na administração regular de doses crescentes do fármaco em horas, forma aguda, ou durante dias, forma crónica.

* Unidade de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

O principal mecanismo envolvido na forma aguda deste tipo de terapêutica à penicilina e noutros fármacos que actuam como haptenos, como os aminoglicosidos, sulfonamidas e alopurinol, é a dessensibilização dos mastócitos específicos para o antigénio. Esta pode ser confirmada pela negatividade dos testes cutâneos à penicilina após dessensibilização. A baixa concentração inicial e o aumento progressivo da dose vai determinar, por um lado, a agregação dos receptores IgE específicos dos mastócitos, com consequente inibição intracelular da activação do sinal e, por outro, a acumulação de haptenos univalentes não imunogénicos e a inibição da reactividade cruzada da IgE com o hapteno. Outro mecanismo possível, não confirmado, seria a neutralização da IgE pela ligação de IgG específica ao antigénio. A persistência de reactividade cutânea à histamina sugere que a taquifilaxia ou depleção de mediadores não parece ter um papel significativo na tolerância clínica.

O estado de dessensibilização requer a presença continuada do fármaco. O reaparecimento da reactividade clínica e cutânea ocorre nas 48 horas após a sua suspensão.

Os testes cutâneos devem ser efectuados antes do protocolo de dessensibilização com os objectivos de confirmar a presença de IgE específica, avaliar o grau de sensibilização e definir a dose tolerada que vai determinar a dose inicial de dessensibilização.

A via oral de dessensibilização é preferida em relação à via parentérica pela menor incidência de reacção alérgica sistémica.

A dessensibilização parentérica deve ser considerada quando o fármaco não está disponível sob a forma oral ou o doente não tolera a via oral. É defendida por alguns autores pela possibilidade de administração mensal do fármaco na manutenção da hipossensibilização.

O protocolo de dessensibilização oral à **Penicilina** inicia-se tipicamente com a dose tolerada nos testes, convencionalmente 120µg ou na forma parentérica com 1/10 ou 1/100 da dose tolerada por injeção subcutânea. Depois duplica-se a dose cada 15 minutos até atingir a dose terapêutica que, na ausência de complicações, se obtém ao fim de 4 horas. As complicações da dessensibilização são muito raras e geralmente locais. No caso da penicilina são referidas por ordem decrescente: prurido cutâneo, rash pruriginoso e em menos de 5% doença do soro, anemia hemolítica ou nefrite. No caso de reacção aguda deve proceder-se ao reajuste da dose e dos intervalos de administração.

A dessensibilização em indivíduos com patologia subjacente ou grávidas não apresenta diferenças na tolerância ou reacções adversas em relação à população geral.

A dessensibilização aguda à **Insulina**, um antigénio completo, deverá ser efectuada nos casos de comprovada sensibilização a todas as formas de insulina disponíveis. Os princípios de dessensibilização são semelhantes aos descritos para os β lactâmicos. Os testes cutâneos determinam a dose inicial. Normalmente inicia-se com 0,001 unidades subcutâneas e duplica-se a dose cada 15 a 30 minutos ou, alternativamente, durante vários dias até se obter os níveis terapêuticos. Em 1/3 dos casos a dessensibilização aguda é complicada com resistência transitória à insulina mediada por IgG. Alguns casos de fracasso de dessensibilização foram descritos após urticária generalizada.

Situações particulares de **intolerância aos anti-inflamatórios não esteróides (AINE)** obrigou ao desenvolvimento de métodos de dessensibilização aguda. Os mecanismos não estão claramente definidos. Sweet propõe que o sucesso desta terapêutica em asmáticos sensíveis à aspirina estaria na diminuição da hiperreactividade ao LTE4 e, consequente taquifilaxia dos receptores dos leucotrienos das vias aéreas.

O protocolo de dessensibilização baseia-se na administração oral de doses crescentes de aspirina em 2-3 dias até atingir a dose de 300-600 mgs/dia. No período de dessensibilização é seguro alternar um AINE por outro. O período refractário varia entre os 2 e 5 dias e a sensibilização completa desenvolve-se ao fim do 7º dia.

Recomenda-se a dessensibilização à aspirina na asma brônquica induzida pela aspirina não controlada por corticóides tópicos ou baixas doses de corticoterapia sistémica, em doentes que necessitam de polipectomias repetidas, ou cirurgia frequente dos seios maxilares e naqueles com necessidade de AINE por doença inflamatória articular crónica ou tromboembolismo. Estão referidas situações de melhoria significativa da sintomatologia respiratória crónica, particularmente dos sintomas nasais, após dessensibilização.

Têm sido descritos casos crescentes de dessensibilização com sucesso em doentes seleccionados de **grupos de risco de alergia a fármacos**. É o caso dos doentes com fibrose quística, S.I.D.A., neutropénia crónica, doença intestinal ou articular inflamatória crónica ou na exposição ocupacional.

A reacção a fármacos tornou-se um problema crítico nos doentes com S.I.D.A.. Vários protocolos de dessensibilização foram usados com sucesso na hipersensibilidade ao trimetoprim e sulfametoxazol, à sulfadiazina, dapsona e tuberculostáticos.

Casos curiosos são referidos na literatura como a hipossensibilização oral ao níquel em doentes com alergia cutânea ao níquel.

Assim, na clínica imuno-alergológica existe actualmente a possibilidade de efectuar de forma prática, eficaz e segura, protocolos de dessensibilização para qualquer tipo de fármaco, oral ou parentérico, sempre que documentada a intolerância ao medicamento e esgotadas as alternativas terapêuticas eficazes. Contudo, é de realçar, que os riscos inerentes obrigam à execução por pessoal técnico especializado e sempre em meio hospitalar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Moreno-Gardea HL, Trevizo de Moreno L.** Desensitization to antibiotics. *Rev Alerg Mex* 1997; 44(1): 8-12.
- **Stark BJ, Earl HS, Gross GN e col.** Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 523-532.
- **Chisholm CA e col.** Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1997; 14(9): 553-554.
- **Grammer L.** Insulin allergy. *Clin Rev Allergy* 1986; 4: 189-193.
- **Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA and col.** Long-term effects of aspirin desensitization-treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:59-65.
- **Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD and col.** Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69(2): 135.
- **Caumes . e col.** Efficacy and safety of desensitization with sultamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immuno-deficiency virus. *Arch Dermatol.*1997; 133(4): 465-469.