

Utilidad de la prueba de reto en hipersensibilidad inmediata a succinato sódico de hidrocortisona

RESUMEN

La hipersensibilidad a corticoesteroides es un fenómeno complejo en el que interactúan múltiples factores como idiosincrasia, intolerancia o alergia. La prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad inmediata a corticoesteroides es de 0.2 a 0.5%. Debido a la relevancia terapéutica de los esteroides, es importante confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad con pruebas *in vivo*, *in vitro*, o ambas, el patrón de referencia es la prueba de reto con el fármaco implicado. Una vez realizado el diagnóstico y en caso de que se requiera continuar con el tratamiento con esteroides, deberá considerarse la reactividad cruzada entre los diferentes grupos propuestos en la clasificación de Coopman, en la que los corticoesteroides pertenecientes a los grupos A, B y D2 tienen una elevada reactividad cruzada entre sí; sin embargo, hacen falta más estudios para determinar el grado de reactividad cruzada entre estos fármacos. Comunicamos el caso de una paciente en la que se confirmó el diagnóstico de hipersensibilidad a succinato de hidrocortisona con la prueba de reto.

Palabras clave: corticoesteroides, hipersensibilidad, prueba de reto, reactividad cruzada.

Utility of Challenge Test in Immediate Hypersensitivity to Hydrocortisone Sodium Succinate

ABSTRACT

Corticosteroid hypersensitivity is a complex phenomenon in which many factors interact, such as idiosyncrasy, intolerance or allergic reactions. The prevalence of immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids is 0.2%-0.5%. Corticosteroids have major therapeutic implications; thus, when hypersensitivity is suspected, *in-vitro* and/or *in-vivo* testing can be performed to confirm diagnosis, being the drug challenge the gold standard. After definitive diagnosis, cross-reactivity among the different corticosteroid groups should be considered, to choose wisely if corticosteroid therapy is still required. In Coopman classification, steroids belonging to groups A, B and D2 have high cross-reactivity, however, more studies are needed to determine the degree of cross-reaction among these drugs. This paper presents the case of a woman, in who hypersensitivity to hydrocortisone succinate was confirmed by drug challenge test.

Key words: corticosteroids, hypersensitivity, drug challenge test, cross-reactivity.

Adela Sisy Amaya-Mejía
Lucy Vania Galindo-Pacheco
Patricia María O'Farrill-Romanillos
Karen Alicia Rodríguez-Mireles
Freya Helena Campos-Romero
Leonel del Rivero-Hernández

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Recibido: agosto 2013

Aceptado: octubre 2013

Correspondencia

Dra. Adela Sisy Amaya Mejía
Tlaxcala 21 interior 7
06760 México, DF
adelaamaya@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Amaya-Mejía AS, Galindo-Pacheco LV, O'Farrill-Romanillos PM, Rodríguez-Mireles KA y col. Utilidad de la prueba de reto en hipersensibilidad inmediata a succinato sódico de hidrocortisona. Revista Alergia México 2014;61:32-37.

Los corticoesteroides son ampliamente prescritos por sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antialérgicas. Sus efectos son: suprimen la transcripción de una amplia variedad de citocinas proinflamatorias, revierten la acetilación de histonas, incrementan la apoptosis de los basófilos, inhiben la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales (VCAM-1), incrementan la producción de IL-4, IL-10 e IL-13, suprimen la producción de IL-12 e IFN- γ y estimulan la síntesis de IgE por células B *in vivo* e *in vitro*.^{1,2}

Las reacciones de hipersensibilidad a corticoesteroides son un fenómeno complejo, en el que interactúan varios factores, como idiosincrasia, intolerancia o reacciones alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse de acuerdo con el mecanismo de hipersensibilidad (tipo I o inmediata y tipo IV o retardada) y según la vía de administración (tópica o sistémica).¹⁻³

La prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad inmediata a corticoesteroides es de 0.2 a 0.5%; de estos pacientes 38% muestra reacción a más de un esteroide. La frecuencia de reacciones posteriores a la administración tópica es de 2.9 a 6% y posteriores a la administración sistémica es menor de 1%.²⁻⁴

Los fármacos implicados con mayor frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad inmediata son hidrocortisona (46%), metilprednisolona (31%), prednisolona (11%), dexametasona (9%) y prednisona (3%).⁴

Con respecto a la fisiopatología, el bajo peso molecular de estos fármacos hace que sean poco inmunogénicos y que requieran la unión covalente a una proteína, la capacidad de los esteroides de causar alergia se relaciona con su capacidad de unirse a la arginina. El sitio donde se produce esta unión es el C17 de la cadena del corticoesteroide, se degrada a glioxal y éste se

une covalentemente a los grupos guanidina de la arginina, formándose así un hapteno estable, que tiene la capacidad de inducir reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles (Figura 1).^{4,5}

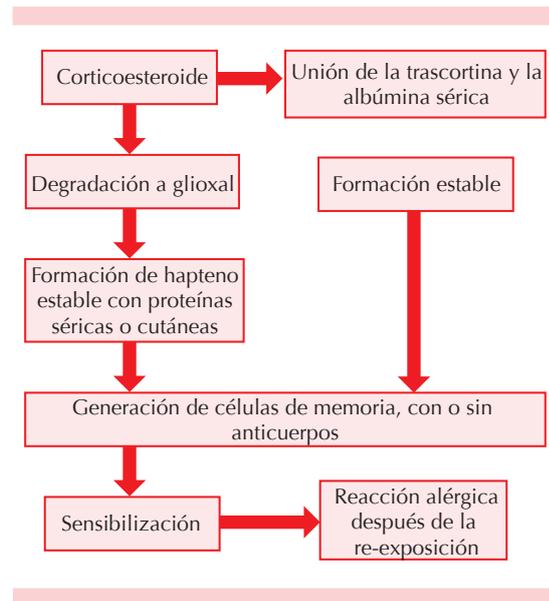


Figura 1. Fisiopatología del mecanismo de hipersensibilidad inmediata a corticoesteroides.

Los esteroides halogenados, como la betametasona tienen menor capacidad de unirse a la arginina y, por tanto, menor alergenidad.⁶

Los factores de riesgo identificados de reacciones de hipersensibilidad a corticoesteroides son: atopia, dermatitis por contacto, asma, así como factores relacionados con el fármaco, como la vía y velocidad de administración, dosis y excipientes, como el succinato (Cuadro 1).^{7,8}

Para evaluar la reactividad cruzada entre los diferentes grupos de corticoesteroides se ha propuesto la clasificación de Coopman y colaboradores realizada en 1989, que se basa en características estructurales y clínicas de estos fármacos, se elaboró en el contexto de corti-

Cuadro 1. Factores de riesgo asociados con hipersensibilidad a corticoesteroides**Factores del fármaco**

- Capacidad del corticoesteroide para unirse a la arginina

Factores del huésped

- Alcalinidad de la piel (sudor, infecciones cutáneas, dermatitis atópica, estasis venosa, dermatitis por contacto)
- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroides
- Antecedentes de administración repetida de corticoesteroides a dosis altas (pulsos, bolos)
- Antecedente de administración frecuente de esteroides
- Cosensibilización a otros medicamentos tópicos (neomicina, clorhexedina)

Tomado de la referencia 8.

coesteroides tópicos e inhalados y se dividen en cuatro grupos: grupo A (tipo hidrocortisona), grupo B (tipo acetónido de triamcinolona), grupo C (tipo betametasona) y grupo D (tipo butirato-17-hidrocortisona).^{6,9} Cuadro 2

En el año 2000, Matura y Goossens subdividieron el grupo D en D1 y D2, el grupo D1 (ésteres estables) posee un grupo metilo en el C16 y tiene un átomo halogenado en el anillo B y las moléculas del grupo D2 (ésteres lábiles) no poseen ninguna de estas dos características.⁹

Existe elevada reactividad cruzada entre los corticoesteroides pertenecientes a los grupos A, B y D2. Los del grupo D1 tienen menor reactividad cruzada que los del grupo D2; mientras que los del grupo C tienen la menor incidencia de reacciones cruzadas con los demás grupos (Cuadro 3).^{6,9,10}

Gaspar y colaboradores demostraron que los corticoesteroides del grupo C son seguros como segunda alternativa, especialmente en el caso de que un paciente alérgico requiriera urgentemente la administración de un corticoesteroide.¹⁰

Algunos autores describieron la persistencia de anticuerpos IgE específicos contra hidrocortisona, debido a la producción endógena de cortisol, por lo que la sensibilización a corticoesteroides podría persistir a lo largo de toda la vida.¹¹

El abordaje diagnóstico de las reacciones a corticoesteroides depende del tipo de mecanismo de hipersensibilidad implicado. Ante la sospecha de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata se deben realizar pruebas cutáneas por punción e intradérmicas, mismas que han reportado sensibilidad de 85% y deberán realizarse seis semanas a seis meses posteriores a la reacción adversa.^{12,13}

En el caso de que las pruebas cutáneas resulten negativas, debe realizarse la prueba de provocación, considerada el patrón de referencia para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata a fármacos.^{5,14,15}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de edad, enfermera, sin antecedentes de atopia familiar ni personal. Acudió por padecer una dermatosis generalizada que inició 24 horas después de la ingestión de paracetamol, que se distinguía por lesiones de tipo habón acompañadas de prurito, motivo por el cual fue hospitalizada y se inició tratamiento con antihistamínicos anti H1 de primera y segunda generación además de corticoesteroides sistémicos (succinato de hidrocortisona). Durante la administración de la segunda dosis de hidrocortisona la paciente tuvo incremento del número de lesiones cutáneas, angioedema en los labios, disnea y sibilancias. Ante la sospecha de hipersensibilidad inmediata a corticoesteroides se suspendió su administración con alivio de los síntomas.

Tres meses después se inició protocolo diagnóstico de hipersensibilidad a succinato de

Cuadro 2. Clasificación de reactividad cruzada de Coopman de reacciones alérgicas a esteroides tópicos e inhalados

Grupo	Ejemplo	Corticoesteroide
A	Tipo hidrocortisona sin sustitución del anillo D o del carbono 17 de la cadena, pero incluye ésteres de acetato C17, C21, o ambos	Hidrocortisona (acetato, succinato, fosfato) Acetato de metilprednisolona (acetato, succinato, fosfato) Prednisolona Acetato de prednisolona Pivalato de tixocortol
B	Tipo acetónido de triamcinolona C16,17-cis, cadena diol o cetal	Amcinonide Budesonida Desonida Flunisolida Acetónido de fluocinolona Fluocinonida Halcinonida Triamcinolona Acetónido de triamcinolona
C	Tipo betametasona C16 sustitución alquil	Betametasona Desoximetasona Dexametasona Parametasona Fluocortolona
D	Tipo hidrocortisona-17-butilato éster de cadena larga C17, C21 o ambos	Dipropionato de beclometasona (D1) Valerato de betametasona (D1) Dipropionato de betametasona (D1) 17-butilato de clobetasol (D1) 17-propionato de clobetasol (D1) Fluticasona (D2) Mometasona (D2) 17-butilato de hidrocortisona (D2) 17-propionato de hidrocortisona (D2) Aceponato de metilprednisolona (D2)

Tomado de la referencia 2.

Cuadro 3. Reactividad cruzada entre grupos de corticoesteroides

Grupos		Tipos de reactividad cruzada	
A	B	Grupo C	Grupos D1 D2
Mayor reactividad		Son seguros	Menor reactividad Mayor reactividad

hidrocortisona con la prueba por punción que resultó negativa, por lo que se realizaron pruebas intradérmicas con resultado igualmente negativo. Se continuó el protocolo con prueba de reto parenteral, en la que se administraron por vía parenteral dosis en incremento de succinato de

hidrocortisona, cinco minutos después de administrarse 40 mg de hidrocortisona la paciente manifestó prurito, sensación de mareo, disnea e hipotensión arterial (110/70 a 80/50 mmHg). De inmediato se inició tratamiento contra anafilaxia, la paciente requirió la aplicación de dos dosis

de adrenalina intramuscular de 0.5 mg en la cara lateral del muslo izquierdo, con adecuada respuesta, se implementó, además, tratamiento con antihistamínicos y fosfato de dexametasona previa medicación durante tres días, con evolución favorable sin evidenciarse reacción bifásica (Figura 2).

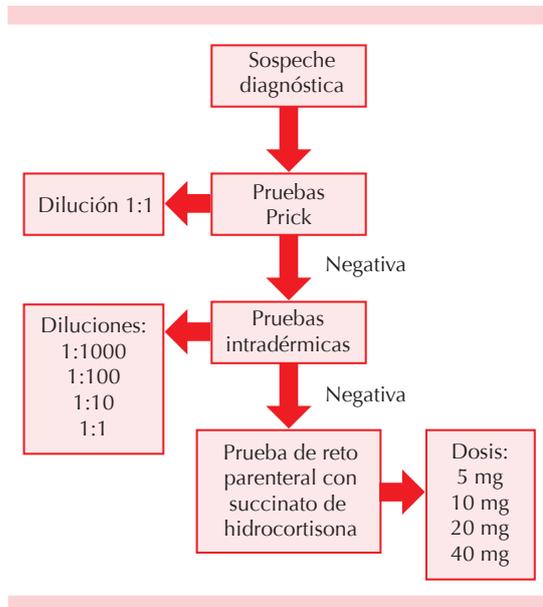


Figura 1. Fisiopatología del mecanismo de hipersensibilidad inmediata a corticoesteroides.

DISCUSIÓN

Los corticoesteroides pueden, como cualquier otro fármaco, inducir reacciones de hipersensibilidad inmediata o retardada, lo que limita su administración a largo plazo en los pacientes con estas reacciones.¹⁶

Cuando existe la sospecha clínica de hipersensibilidad a corticoesteroides debe realizarse el protocolo diagnóstico de acuerdo con las guías, inicialmente mediante pruebas cutáneas, que tienen sensibilidad baja, y si éstas resultan negativas, se continúa con la realización de prueba de reto oral o parenteral; esta última es el patrón de referencia; nuestra paciente tuvo pruebas

cutáneas por punción e intradérmicas negativas y requirió la realización de prueba de reto parenteral para la confirmación diagnóstica; esta prueba consiste en la administración controlada de dosis gradualmente ascendentes del fármaco, en este caso succinato de hidrocortisona a 5, 10, 20 y 40 mg.¹⁶⁻¹⁸

Se han reportado en la bibliografía reacciones inmediatas con diferentes corticoesteroides y que la utilización de pruebas cutáneas y pruebas de reto son útiles para confirmar el diagnóstico, como es el caso de nuestra paciente, en quien no se habría confirmado el diagnóstico sin la prueba de reto parenteral.^{2,17,19}

La alergia a corticoesteroides tiene consecuencias terapéuticas importantes y la indicación ante el diagnóstico de hipersensibilidad a corticoesteroides es la suspensión del medicamento, especialmente hidrocortisona, metilprednisolona y prednisona, cuya reactividad cruzada entre ellas se ha informado ampliamente y, por tanto, deben administrarse fármacos alternativos. Con respecto a este punto, la clasificación de Coopman ha sido muy útil en la búsqueda del fármaco alternativo, pero se ha visto que no sustituye a la evaluación sistemática e individualizada del perfil de tolerancia y sensibilización del paciente.^{2,3,20}

Debido a que la paciente tuvo una reacción anafiláctica se decidió complementar el tratamiento con un corticoesteroide alternativo considerado seguro con base en la clasificación de Coopman, se indicó dexametasona porque este fármaco está en el grupo C, que es el de menor reactividad cruzada, otros fármacos considerados seguros son betametasona y deflazacort.^{10,21,22}

CONCLUSIONES

Las reacciones de hipersensibilidad a esteroides son poco frecuentes, la prevalencia exacta aún

se desconoce, se han demostrado mecanismos inmunológicos mediados por IgE o por células T. Las pruebas cutáneas han ayudado en el diagnóstico, pero en muchos casos se requiere realizar pruebas de reto para la confirmación del diagnóstico de hipersensibilidad inmediata.

Hacen falta más estudios para determinar la prevalencia y el grado de reactividad cruzada, porque en las reacciones sistémicas a corticoesteroides es difícil definir los patrones de reactividad cruzada, la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas.

Debido a la importancia de este grupo de medicamentos en la práctica del alergólogo es vital conocer el abordaje diagnóstico y las opciones terapéuticas disponibles porque aproximadamente 38% de los pacientes tendrán reacciones a más de un grupo de corticoesteroides.

REFERENCIAS

- Rima Rachid, et al. Hypersensitivity to systemic corticosteroids: An infrequent but potentially life-threatening condition. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:524-525.
- Torres MJ, Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:273-279.
- Baeck M, et al. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009;64:978-994.
- Rani R, et al. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013;10
- Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE mediated drug allergy. *Immunol Allergy N Am* 2009;29:503-516.
- Browne F, Wilkinson M. Effective prescribing in steroid allergy: Controversies and cross-reactions. *Clin Dermatol* 2011;29:287-294.
- Venturini M, et al. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:51-56.
- Vatti R, et al. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013.
- Romano A, et al. Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxicology* 2005;209:169-179.
- Gaspar de Sousa N, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Systemic corticosteroids hypersensitivity in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:529-532.
- Calogiuri GF., et al. Long term selective IgE mediated hypersensitivity to hydrocortisone sodium succinate. *Allergol Immunopatol* 2013;41:206-208.
- Romano A, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S67-73.
- Ramirez R, Brancaccio R. Allergic cutaneous reactions to systemic corticosteroids. *An Bras Dermatol* 2007;82:169-176.
- Rive CM, et al. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013;34:15-38.
- Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin N Am* 2010;94:665-679.
- Aranda A, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to methylprednisolone. *Allergy* 2010;65:1376-1380.
- Solensky R, Khan AD, et al. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:273.e1-273e78
- Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:567-584.
- Rachid R, et al. Hypersensitivity to systemic corticosteroids: an infrequent but potentially life-threatening condition. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 524-525.
- Calogiuri G, et al. Immediate- type hypersensitivity to systemic glucocorticoids: An underrated drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:251.
- Rodrigues-Alves R, Spinola-Santos A, et al. Immediate hypersensitivity to corticosteroids: finding an alternative. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:277-285.
- Ventura MT, Calogiuri CF, Matino MG, et al. Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reactions to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:139-141.