

En esta sección se publican los trabajos presentados en las reuniones científicas organizadas por sociedades autonómicas o regionales de Alergología e Inmunología Clínica. En este número se publican las comunidades presentadas en la XXIII Reunión Científica de la Sociedad Castellano-Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica celebrada en Burgos en junio de 2000

Punto de encuentro

XXIII REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

HIPERSENSIBILIDAD AL FLUIDO SEMINAL HUMANO

D. Herrero Gil, M. Garcés Sotillos, B. Bartolomé^a, M. Fuentes Cuesta, L. Manzanedo Ortega, R. Pérez Giménez, F. García González, J. G. Blanco Carmona, S. Juste Picón

Sección de Alergia. Hospital General Yagüe. Burgos.

^aBial-Arístegui I+D

La sensibilización al fluido seminal humano (FSH) es una rara causa de anafilaxia. Se presenta un caso de anafilaxia por sensibilización al FSH en una mujer de 48 años con dos hijos y antecedentes de urticaria-angioedema tras la ingesta de crustáceos. Su marido había sido vasectomizado tres años antes. Treinta minutos después del coito presentó urticaria, prurito, dolor genital y disnea. Se demostró un mecanismo de hipersensibilidad tipo I mediante la realización de prick con FSH que fue positivo, determinación de IgE específica clase I (0,35 KU/l) e isoelectroenfoque-immunoblotting con fijación de IgE entre punto isoelectrónico (pI) 5,67-6,89.

Palabras clave: Anafilaxia. Hipersensibilidad. Fluido seminal humano.

HYPERSENSITIVITY TO HUMAN SEMINAL FLUID

Hypersensitivity to human seminal fluid (HSF) is a rare cause of anaphylaxis. We report one case of anaphylaxis due to HSF hypersensitivity in a 48-year-old woman who had two sons and a previous history of urticaria-angio-

dema after seafood intake. Her husband had been vasectomised three years previously. Thirty minutes after intercourse she developed urticaria, pruritus, genital pain and dyspnoea. A Type I hypersensitivity mechanism was demonstrated through skin prick testing with HSF (with positive results), quantitation of specific IgE (Class I positivity = 0.35 kU/l) and isoelectrofocusing/immunoblotting, with IgE binding at the 5.67-6.89 isoelectric point (pI).

Key words: Anaphylaxis. Hypersensitivity. Human seminal fluid.

El semen se compone de espermatozoides, que provienen del testículo y fluido seminal (FSH), que procede de la secreción de las glándulas sexuales accesorias; el proveniente de vesículas seminales y próstata constituye el 73-93% del volumen final del eyaculado.

La composición bioquímica del fluido seminal es compleja; está formado por electrolitos, hidratos de carbono, ácidos orgánicos, compuestos nitrogenados no proteicos, proteínas, aminoácidos libres, enzimas y lípidos, entre otros compuestos. Se han descrito diferencias en la composición bioquímica del eyaculado entre vasectomizados y no vasectomizados¹, sin embargo, no parece haber diferencias en cuanto a su alergenidad².

Observación clínica

Mujer de 48 años con dos hijos. Refería historia no estudiada de 10 años de evolución de urticaria-angioedema tras la ingesta de gambas. Desde septiembre-97 venía presentando, media hora después de mantener relaciones sexuales, cuadros de prurito en nuca, habones generalizados, dolor genital, tos y opresión torácica. En alguna ocasión mantuvo relaciones sin presentar problemas. No utilizaba preservativo. El último episodio, ocurrido en septiembre-

98, fue más intenso y se asoció, además, angioedema de labios y lengua, disnea y ruidos torácicos, que precisaron tratamiento con corticoides orales y tardaron tres días en ceder completamente, motivo por el que fue remitida a nuestra consulta. Se interrogó al marido sobre la posible ingesta de crustáceos en los días que aparecieron los síntomas, que no sucedió en los casos que recordaba.

Como antecedente, cabe destacar que el marido de la paciente había sido vasectomizado tres años antes del inicio de los síntomas.

Se realizó el protocolo de anafilaxia de nuestra Sección que consta de análisis generales de sangre y orina, determinación de complemento, serologías de hidatidosis, lúes, hepatitis B y C y radiología de tórax, que fueron normales. La exploración ginecológica fue normal. Las pruebas cutáneas con batería habitual de inhalantes, incluido látex, y de alimentos (Leti) resultaron positivos para los crustáceos incluidos en la batería (gamba y langosta). La determinación de IgE específica (UniCAP) fue positiva clase 2 para camarón, langosta y bogavante.

Se efectuó *prick* con FSH aportado por el marido de la paciente, previo consentimiento informado de ambos cónyuges. Previamente se habían realizado al marido determinaciones de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana, lúes y hepatitis B y C, con resultado negativo. Se hicieron diluciones del FSH en PBS, a partir de 1/10.000 con resultados positivos para diluciones 1/100 con 5 mm y 1/10 con 6 mm (histamina de 7 mm).

La determinación de IgE específica para FSH en CAP System de Pharmacia, resultó negativa y por el método HY.TEC.EIA realizado en los laboratorios Bial-Arístegui, positiva (0,35 KU/l, clase 1).

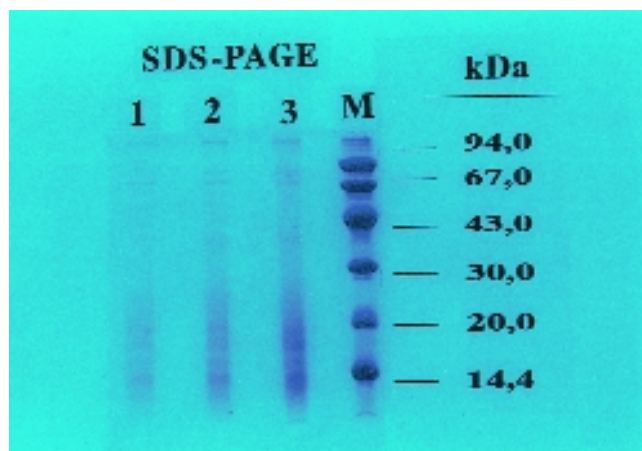


Fig. 1. SDS-Page. Calles 1, 2 y 3: muestra de fluido seminal a diferentes concentraciones. Calle M: estándar de Peso molecular (Pm).

El estudio inmunológico, realizado en los laboratorios Bial-Arístegui, constó de SDS-PAGE por el método discontinuo de Laemmli en gel de poliácridamida al 12,5% y tinción de las proteínas con azul de Coomassie (fig. 1); SDS-PAGE *Immunoblotting*, donde las proteínas separadas electroforéticamente se transfirieron a membranas de Immobilon-P, se incubaron con suero de la paciente y las bandas fijadoras de IgE se revelaron utilizando un conjugado de anti-peroxidasa (en nuestro caso no se detectó fijación de IgE); IEF utilizando como soporte agarosa en geles Isogel IEF Plate en un rango de pH entre 10-3; IEF-*Immunoblotting*, donde las proteínas separadas según su punto isoelectrónico (pI), se transfirieron a membranas de Immobilon-P, éstas se incuban con suero de la paciente y las bandas fijadoras de IgE se revelaron con un sistema enzimático; en nuestra paciente se detectaron dos bandas claras que fijan IgE en pI de 5,67 y 6,89 y otras de forma más tenue (fig. 2).

Con estos resultados se diagnosticó a la paciente de sensibilización a crustáceos y anafilaxia por sensibilización a FSH. Se le instruyó sobre la utilización de adrenalina y se le recomendó el uso de preservativos. En posteriores visitas, se planteará inmunoterapia.

Discusión

El primer caso de sensibilización al FSH fue descrito por Specken³ en 1958. Desde entonces se han descrito varios casos, en cuya aparición no parecen influir factores como la edad, ni el período de latencia entre el inicio de las relaciones sexuales y la aparición de la clínica.

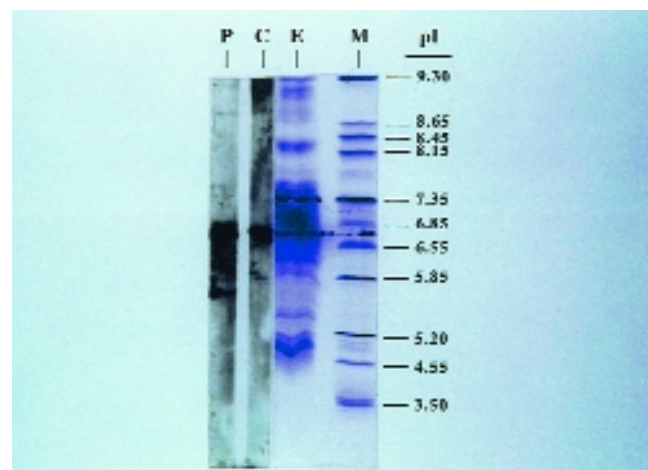


Fig. 2. IEF-Isoelectroenfoque *immunoblotting*. P: muestra. C: control. E: IEF. M: estándar de punto isoelectrónico (pI).

Puede cursar únicamente con reacciones locales (vulvovaginitis, urticaria de contacto) o presentar clínica sistémica que va desde urticaria-angioedema hasta la anafilaxia, como sucedió en nuestra paciente; excepcionalmente hay un caso descrito que cursó sólo con asma bronquial⁴, y otro con erupción fija cutánea⁵.

La mayoría de los casos son reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE, aunque hay un caso descrito con respuesta inmune tipo III⁶.

Se ha caracterizado el antígeno responsable como una glucoproteína básica que procede de la secreción de la próstata y tiene un peso molecular (Pm) entre 20 y 30 kDa, se han identificado por cromatografía cinco fracciones, de las cuales la 2, la 3 y la 4 son las de mayor potencial alergénico⁷. En nuestro caso no se pudo identificar el Pm del alérgeno y sólo se encontró fijación de IgE por IEF-*Immunoblotting*; la proteína responsable se identificó por pI.

Se han descrito una serie de factores que pueden predisponer a la aparición de este tipo de hipersensibilidad⁸ como la existencia de una historia de atopia, cambios en el tracto genital femenino tras embarazo, cirugía ginecológica o dispositivos intrauterinos que alterarían la inmunomodulación local, o modificaciones en el tracto masculino, como la vasectomía, que alterarían las características inmunosupresoras del plasma seminal. En nuestro caso, concurren una historia previa de atopia en la paciente, junto a la realización de vasectomía en el marido.

El diagnóstico se basa en la existencia de una clínica compatible, siempre tras relaciones sexuales; realización de pruebas cutáneas con FSH que suelen ser positivas, como en nuestro caso; determinación de IgE específica para FSH, en nuestra paciente débilmente positiva; y los estudios inmunológicos, en los que obtuvimos mejores resultados por IEF e IEF-*Immunoblotting*. La negatividad del *immunoblotting*-IgE podría atribuirse a las modificaciones antigénicas del alérgeno al someterse a altas temperaturas y tratamiento con detergente.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de anafilaxia que concurren en el tiempo; en nuestro medio las más frecuentes son hidatidosis, anisakiasis y sensibilización a fármacos o alimentos. También debe realizarse con aquellas que suceden durante las relaciones sexuales, tales como sensibilización al látex, lubricantes o espermicidas utilizados durante el coito, o la sensibilización a productos que pueden vehicularse por el semen; se ha descrito con fármacos (penicilina, tioridazina o vinblastina) o alimentos (nueces)⁸. En nuestra paciente se pregun-

tó sobre la posible ingesta de crustáceos por su marido, que no ocurrió en las ocasiones que recordaba la pareja.

En la prevención de nuevos cuadros, en el caso de las reacciones locales, se ha propuesto la utilización de cromoglicato tópico intravaginal 30 minutos antes del coito y el uso previo de antihistamínicos orales, con resultados dispares. El método más efectivo y el único válido también para las reacciones sistémicas es la utilización del preservativo, siempre que no exista sensibilización al látex.

El tratamiento en fase aguda depende de las manifestaciones clínicas que se producen, adrenalina en caso de presentar anafilaxia, antihistamínicos en la urticaria, etc. A largo plazo, en reacciones sistémicas se puede plantear la inmunoterapia, que se efectúa con la totalidad del fluido seminal⁹ o con las fracciones más alergénicas en cada paciente, separadas por cromatografía, según pauta convencional o rápida hasta alcanzar la dosis desensibilizante¹⁰. Se ha descrito un caso de desensibilización local intravaginal¹¹.

Podría plantearse el problema de la reproducción, que se ha resuelto mediante la inseminación artificial con espermatozoides lavados¹².

Conclusiones

Se presenta un caso de hipersensibilidad mediada por IgE al fluido seminal humano, el segundo descrito en España. En el estudio *in vitro*, se obtuvo mayor rentabilidad con IEF, IEF-*immunoblotting* y la fracción antigénica se encontró en un rango de pI entre 5,67-6,89.

Referencias bibliográficas

1. Jiménez Verdejo A, Carrillo de Albornoz EO, Luna Maldonado A, et al. Comparative study of determined biochemical parameters in semen of vasectomized and non-vasectomized subjects. Arch Esp Urol 1998; 51: 811-817.
2. Levine B, Siraganian R, Schenkein I. Allergy to human seminal plasma. N Engl J Med 1973; 26: 894-896.
3. Specken JLH. En: Markwaardig geval van allergie in de gynaecologie. Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol 1958; 58: 314.
4. Drouet M. Rare etiologies of asthma-bibliographic review. Allerg Immunol (Paris) 1989; 21: 65-68.
5. Best CL, Walters C, Adelman DC. Fixed cutaneous eruptions to seminal plasma challenge: a report. Fertil Steril 1988; 50: 532-534.
6. Mike N, Bird G, Asquith P. A new manifestation of seminal fluid hypersensitivity. Q J Med 1990; 70: 371-376.
7. Jover Cerda V, Valero Adán AC, Parera Roselló MM. Hipersensibilidad al fluido seminal humano: presentación de un caso. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1993; 8: 223-227.

8. Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, De Clerck LS. Human seminal plasma anaphylaxis (HPSA): case report and literature review. *Allergy* 1995; 50: 747-750.
9. Frisch C, Pujade-Lauraine MD, Leynadier F, et al. Rush hyposensitization to seminal plasma. *Lancet* 1984; i: 1073-1074.
10. Mittman RJ, Berstein DI, Adler TR, Korbee L, Nath V, Gallagher JS, et al. Selective desensitization to seminal plasma protein fractions after immunotherapy for postcoital anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 954-960.
11. Matloff SM. Local intravaginal desensitization to seminal fluid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1230-1231.
12. Robinson S, O'Kane MJ, McCluskey DR. Allergy to human seminal plasma. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 298-299.

ALERGIA A ANESTÉSICOS LOCALES

M. Fuentes Cuesta, J. G. Blanco Carmona,
D. Herrero Gil, F. García González,
M. Garcés Sotillos, R. Pérez Giménez,
L. Manzanedo Ortega, S. Juste Picón

Sección de Alergia. Hospital General Yagüe. Burgos.

Desde la introducción de los anestésicos locales del grupo amida y a pesar de su uso, son pocos los casos descritos de sensibilización de contacto a este grupo. Al contrario, los anestésicos del grupo éster se consideran frecuentes sensibilizantes. Se presenta un caso de sensibilización a lidocaína en una paciente que tolera otro anestésico del grupo amida, como la articaína. Se realizaron test epicutáneos con estándar europeo, batería de colirios y esparadrappo de tela y papel con resultado negativo; asimismo, se realizaron pruebas epicutáneas con anestésicos locales del grupo amida y del grupo éster, resultando positivas a lidocaína, mepivacaína y bupivacaína, y negativas a articaína y a anestésicos locales del grupo éster. También se realizaron pruebas en intradermoreacción presentando reacción con lidocaína y mepivacaína, tolerando articaína y procaína.

Palabras clave: Anestésicos locales. Amina. Articaína. Lidocaína. Reactividad cruzada. Sensibilización de contacto.

ALLERGY TO LOCAL ANAESTHETICS

There have been but few reports of contact sensitisa-

tion to local anaesthetics of the amido group since they were first introduced, despite their widespread use. On the other hand, those of the ester group are held to be frequent sensitizants. We present one case of lidocaine sensitisation in a patient who tolerates another amido anaesthetic, articaïne. Epicutaneous tests were performed with the standard European contactant panel, eye drop panel and fabric and paper-based adhesive tape, with negative results. Tests were also performed with local anaesthetics of the amido and ester groups, with positive results for lidocaine, mepivacaïne and bupivacaïne and negative results for articaïne and the local anaesthetics of the ester group. Intradermal tests were also performed eliciting positive reactions with lidocaine and mepivacaïne and with tolerance to articaïne and procaïne.

Key words: Local anaesthetics. Amines. Articaïne. Lidocaine. Cross-reactivity. Contact sensitisation.

Observación clínica

Mujer de 82 años de edad, remitida por su médico porque había presentado un año antes, tras intervención de catarata (facoemulsificación ultrasónica de cristalino e implantación de lentes intraoculares) de ojo derecho, a las 24 horas de retirar el apósito, un cuadro de eritema y edema periocular, con intenso prurito, sin afección de la visión. El episodio remitió en cuatro días sin tratamiento. La paciente no refería ningún antecedente personal ni familiar de atopía.

En la intervención se utilizó como anestesia una infiltración local de lidocaína. Además, tanto en el preoperatorio, durante la intervención como después de la misma se utilizaron diferentes colirios: atropina, pilocarpina, vancomicina, gentamicina, tropicamida, fenilefrina, ciclopléjico y Maxitrol® (poliximina B, neomicina y dexametasona); para cubrir el ojo se utilizó apósito de gasa con esparadrappo de papel y de tela.

En el estudio alergológico que se realizó a la paciente se incluyó:

Pruebas epicutáneas con la serie Estándar Europeo en las que se incluyen, en relación con este caso, neomicina, etilendiamida, vioformo, cloruro de benzalconio, parabenos, thimerosal y mezcla cainas (cincocaína, ametocaína y benzocaína), realizándose lectura a las 48-96 h, con resultado negativo.

Pruebas epicutáneas con batería de colirios oftálmicos en las que se incluyen ciclopléjico, fenilefrina, tropica-

mida, atropina, gentamicina, pilocarpina, vancomicina y Maxitrol®; además se incluyeron excipientes de colirios que no están incluidos en el estándar como son propilenglicol, EDTA, cloruro de bencetonio, clorobutanol y metasulfito sódico, con lecturas a las 48-96 h con resultado negativo.

Pruebas epicutáneas con esparadrappo de tela y papel, realizándose igualmente lectura a las 48-96 h con resultado negativo.

Pruebas epicutáneas con anestésicos locales del grupo amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína y articaína) y del grupo éster derivados del ácido para-amino-benzoico (procaína, tetracaína y oxibuprocaína), realizando lecturas a las 48-96 h: positivo (+++) con lidocaína y mepivacaína; positivo (++) con bupivacaína, y negativas con articaína, procaína, tetracaína y oxibuprocaína.

Pruebas en intradermorreacción con anestésicos locales del grupo amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína y articaína) y del grupo éster derivado del ácido paraaminobenzoico (procaína), realizándose una lectura inmediata a los 20 min. que resultó negativa y una segunda lectura a las 48 h que resultó positiva para lidocaína y mepivacaína y negativa con el resto de los anestésicos ensayados (fig. 1).

Discusión

Se presentó el caso de una paciente con sensibilización de contacto a anestésicos del grupo amida (lidocaína, mepivacaína y bupivacaína), tolerando otro anestésico de este grupo que es la articaína.

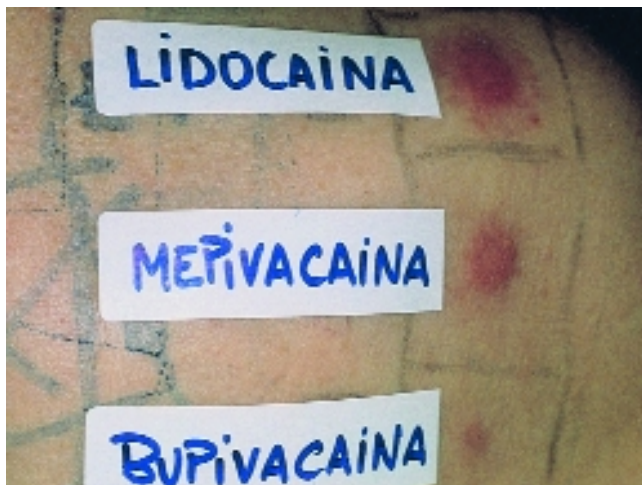


Fig. 1. Pruebas epicutáneas positivas, realizadas con diferentes anestésicos locales del grupo amida.

Los anestésicos locales se clasifican fundamentalmente en dos grupos:

a) Los anestésicos locales tipo éster, los cuales son derivados del ácido paraaminobenzoico. La estructura química de éstos se compone de un anillo principal de benceno que está unido al resto de la molécula por un enlace éster carboxílico. A este grupo pertenecen la benzocaína, procaína, tetracaína y oxibuprocaína. Son los más sensibilizantes dentro de los anestésicos locales. Pueden ocasionar reacción cruzada con otras sustancias como protectores solares derivados del ácido paraaminobenzoico, sulfonamidas y parafenilenodiamina¹⁻⁷.

b) Los anestésicos locales del grupo amida, cuya estructura química se compone de un anillo principal de benceno que está unido al resto de la molécula por un enlace amida. Dentro de este grupo se encuentra la lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, prilocaína, dibucaína y articaína (fig. 2). Desde su introducción en el año 1940, son usados frecuentemente y son muy raros los casos de sensibilización a este grupo de anestésicos.

En este caso nuestra paciente presenta sensibilización a lidocaína con reacción cruzada con la mepivacaína y bupivacaína, pero no con la articaína. Esta reacción cruzada puede explicarse por la similitud que presentan en su estructura química la lidocaína, mepivacaína y bupivacaína, en la que el anillo principal es similar en todas ellas, mientras que este anillo es diferente en la articaína. Este anillo en las aminas clásicas está representado por un anillo fenil metilado, mientras que en la articaína está sustituido por un anillo tiofeno. Esta diferencia sugiere que la estructura alergénica está asociada con el anillo lipofílico,

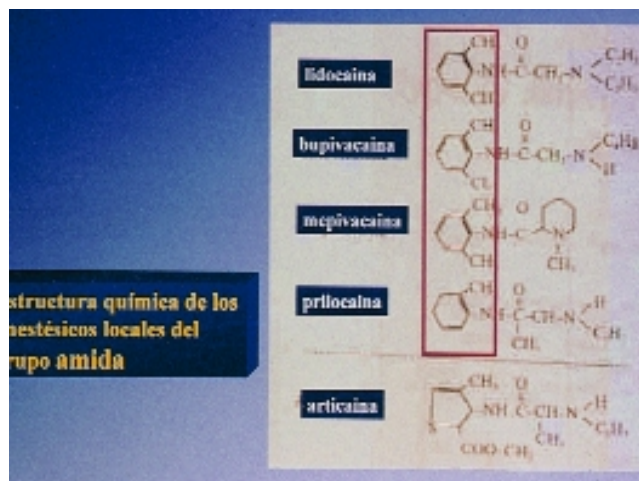


Fig. 2. Anestésicos locales del grupo amida.

lo que explica que no exista reacción cruzada con la articaína. Otro anestésico clasificado dentro de los anestésicos locales del grupo amida es la dibucaína. Se trata de una alquilamida, y al igual que la articaína presentó resultado negativo en las pruebas; no presenta reacción cruzada con las amidas clásicas, lo cual se puede justificar ya que en su estructura química presenta un doble anillo aromático.

En el caso de la bupivacaína, las pruebas en intradermorreacción son más sensibles que las epicutáneas. Por el contrario, en nuestro caso la prueba epicutánea resultó más rentable que la prueba en intradermorreacción.

Referencias bibliográficas

1. Redfern DC. Contact sensitivity to multiple local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:809-810.
2. Klein CE, Gall H. Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 45-48.
3. Bircher A J, Messmer S L, Surber C, Ruffli Th. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 387-389.
4. Hardwick N, King CM. Contact allergy to lignocaine with cross-reaction to bupivacaine. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 245-246.
5. Curley RK, Macfarlane AW, King CM. Contact sensitivity to the amide anesthetics lidocaine, prilocaine and mepivacaine. *Arch Dermatol* 1986; 122: 924-926.
6. Black RJ, Dawson TA, Strang WC. Contact sensitivity to lignocaine and prilocaine. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 117-118.
7. Fernandes de Corrés L, Leanizbarrutia I. Dermatitis from lignocaine. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 114-115.

SENSIBILIZACIÓN A BENZODIAZEPINAS

E. Laffond, I. Dávila, E. Moreno, M. Morán^a,
M. J. Otero^b, P. Sancho, M. A. Barahona,
M. J. García, F. Lorente

Servicio de Alergia, ^aServicio de Dermatología, ^bServicio de Farmacia. Hospital Universitario. Salamanca.

Las benzodiazepinas son un amplio grupo de fármacos cuyo núcleo común es el anillo benzodiazepínico. La mayoría de sus acciones son el resultado de su efecto sobre el sistema nervioso central, donde actúan facilitando la interacción del GABA con su receptor. Sus indicaciones clínicas son numerosas. Se emplean como anestésicos (en preanestesia y en las fases de inducción y mantenimiento), en el tratamiento de distonías, discinesias y espasmos

musculares, en la abstinencia alcohólica y como agentes ansiolíticos, hipnóticos y anticonvulsivantes. Son los fármacos de elección (diazepam) en el estatus epiléptico, en las convulsiones prolongadas, las neonatales y las febriles¹.

Se descubren dos pacientes con reacciones alérgicas por tetracepam, benzodiazepina frecuentemente empleada como relajante muscular.

Observación clínica

Caso 1. Mujer de 61 años, tratada por artralgia cervical con 50 mg/día de tetracepam (Myolastan®). En el cuarto día de tratamiento, a las dos horas de la última dosis, desarrolló un exantema maculopapular, eritematoso y pruriginoso localizado en abdomen, que remitió en 3-4 días tras retirar el fármaco. Quince días después presentó un segundo episodio idéntico al anterior, también en el cuarto día de tratamiento con tetracepam.

Caso 2. Mujer de 48 años, tratada por lumbalgia con ibuprofeno (400 mg/día, Neobrufen®) y tetracepam (50 mg/día, Myolastan®). En el quinto día de tratamiento desarrolló una erupción cutánea compuesta de papulas eritematosas, brillantes, de centro violáceo y máculas eritematosas, no descamativas e intensamente pruriginosas, sin afección de mucosas. La paciente fue inicialmente atendida en el Servicio de Dermatología de nuestro hospital, donde se diagnosticó de eritema polimorfo. En la biopsia cutánea practicada se apreció moderada acantosis en la epidermis, degeneración hidrópica de células basales, exocitosis linfocitaria en estratos inferiores y células apoptóticas intramalpígianas, aisladas y en grupos. En la dermis papilar se objetivó una reacción inflamatoria perivascular de células mononucleares. Las lesiones cedieron 15 días después de retirar los fármacos implicados e iniciar tratamiento con corticoides sistémicos.

Métodos

Pruebas cutáneas: *Prick-test* con tetracepam, diazepam y midazolam (5%); pruebas epicutáneas con la serie estándar Europea (True-test®); pruebas epicutáneas con tetracepam, diazepam y midazolam en agua y vaselina (casos 1 y 2) al 1% e ibuprofeno al 1, 5, 10% en agua (sólo en el caso 2) elaborados en el Servicio de Farmacia del hospital.



Fig. 1. Pruebas epicutáneas (caso 1).

Pruebas de provocación oral a simple ciego con diacepam y midazolam (caso 1) e ibuprofeno (caso 2).

Resultados

Las pruebas cutáneas en *prick* con las tres benzodiacepinas resultaron negativas en las dos pacientes, así como las pruebas epicutáneas con la serie estándar Europea y con dos de las benzodiacepinas estudiadas (diacepam y midazolam). Las pruebas epicutáneas con tetracepam resultaron claramente positivas en el caso 1, en las lecturas de las 48 (+) y 96 horas (++) (fig. 1) y en el caso 2 a las 48 (++) y 96 horas (++) con los dos vehículos empleados. Las pruebas de provocación con diacepam y midazolam realizadas en la paciente 1 resultaron negativas, así como la prueba de provocación con ibuprofeno en la paciente 2.

Discusión

Las reacciones adversas más frecuentes provocadas por las benzodiacepinas derivan de sus efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central, como deterioro psicomotor (astenia, incoordinación y ataxia), alteración de las funciones mentales (disartria y amnesia) y efectos psicológicos paradójicos. Con la administración prolongada y a dosis elevadas pueden aparecer tolerancia a los efectos sedantes y dependencia. Menos habituales son los efectos cardiovasculares (hipotensión y reducción del gasto cardíaco en cardiópatas) y respiratorios (depresión aguda del centro respiratorio cuando se administran por vía intravenosa rápida)¹.

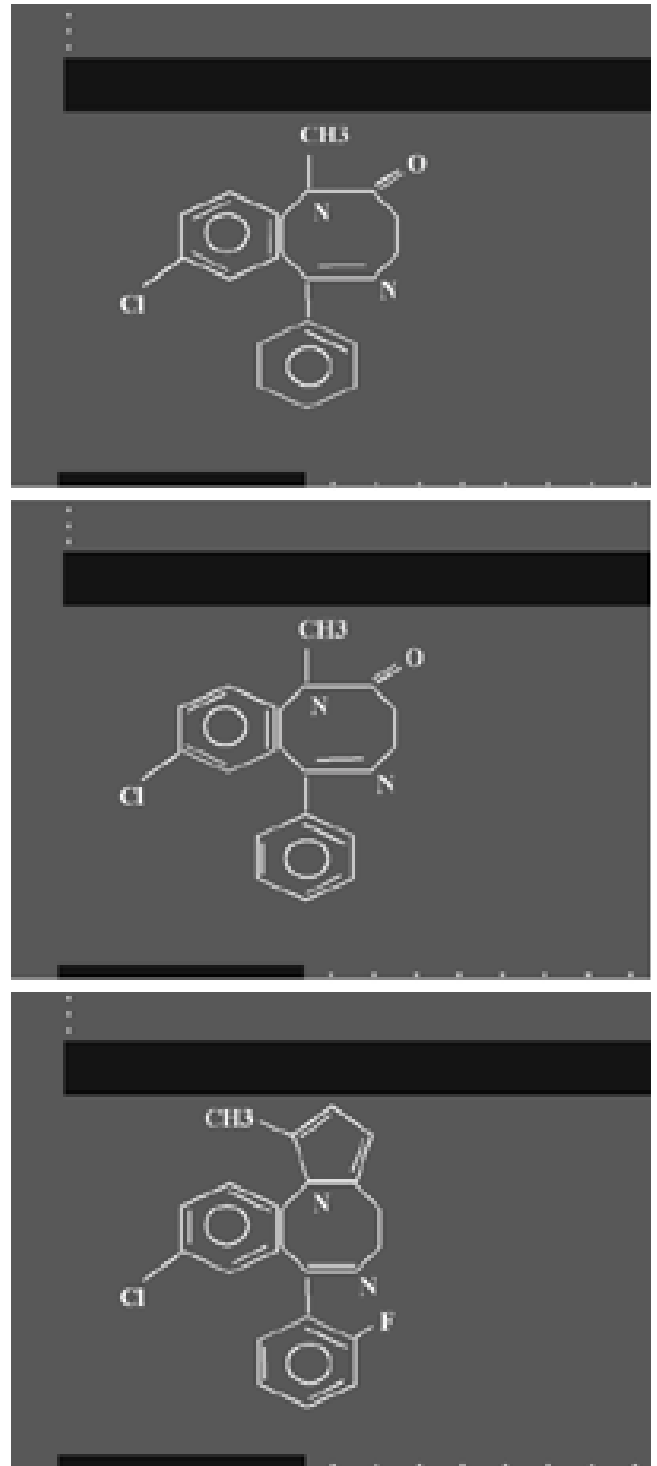


Fig. 2. Estructura química de las benzodiacepinas.

Las reacciones alérgicas o pseudoalérgicas son mucho menos frecuentes. Excepcionalmente se han descrito reacciones inmediatas como urticaria, angioedema, shock y broncospasmo, por diacepam y midazolam. La patogé- nia de estas reacciones no es bien conocida. Existe una

publicación de una reacción por diazepam, en la que el mecanismo responsable parece mediado por IgE, con pruebas cutáneas en *prick*, prueba de transferencia pasiva y prueba de liberación de degranulación de basófilos positivas. Otros estudios han demostrado que las benzodiazepinas, excepto el diazepam, producen liberación no inmunológica de mediadores y elevación de los valores de histamina, carentes de repercusión clínica. Sin embargo, la administración conjunta de benzodiazepinas con opiáceos modula la liberación de histamina de ambos fármacos y dan lugar a manifestaciones clínicas. En otros casos, son los disolventes empleados, como el cromóforo LE, los agentes realmente responsables de reacciones atribuidas a benzodiazepinas².

Mucho más frecuentes que las anteriores son las reacciones retardadas por benzodiazepinas, entre las que destacan, por su frecuencia, las provocadas por tetracepam. Con este fármaco se han descrito exantema generalizado, eritema multiforme, dermatitis de contacto, vasculitis leucocitoclásica, fototoxicidad y fotoalergia³⁻¹⁴. Son reacciones tardías, que aparecen con un período de latencia de varios días (de 24 horas hasta 3 meses) o que surgen en el seno de tratamientos prolongados con el fármaco. Habitualmente no se asocian manifestaciones sistémicas, aunque se ha descrito fiebre, dolor torácico y afección grave de mucosas³⁻⁵. Con menor frecuencia se han publicado reacciones con otras benzodiazepinas como exantema generalizado por nitracepam y clobazam^{15,16}, exantema fijo por temacepam¹⁷, lormetacepam¹⁸ y clordiazepóxido¹⁹, dermatitis de contacto por diazepam¹⁰ y foto-nicolisis por cloracepato potásico²⁰.

En todos los casos en los que se han realizado las pruebas cutáneas en *prick* éstas han sido negativas³⁻⁵ y han resultado, por el contrario, positivas las pruebas epicutáneas al 1 y 5% en agua o vaselina, en la mayoría de los pacientes^{3-10, 13, 14,16}. En muchos de estos trabajos se ha estudiado la reactividad cruzada entre tetracepam y otras benzodiazepinas, mediante pruebas epicutáneas exclusivamente (flunitracepam, midazolam, bromacepam y loracepam)⁴⁻¹⁰ o por pruebas epicutáneas seguidas de pruebas de provocación (diazepam y bromacepam)^{3,5}. Ninguno de estos estudios ha demostrado la existencia de comunidad antigénica entre estos fármacos, a pesar de la gran semejanza en la estructura química de algunos de ellos, especialmente tetracepam (C₁₆, H₁₇CLN₂₀) y diazepam (C₁₆, H₁₃CLN₂₀) (fig. 2). La única diferencia entre estas dos benzodiazepinas reside en la presencia de un anillo 5-fenil en el diazepam, en lugar del anillo 1-ciclohexen-1-yl del tetracepam, estructu-

ra que quizá sea clave en la sensibilización a este último fármaco.

En este estudio hemos presentado dos reacciones de hipersensibilidad retardada por tetracepam, consistentes en exantema y eritema polimorfo, diagnosticadas mediante pruebas epicutáneas. Se ha comprobado la ausencia de reactividad cruzada de tetracepam con otras dos benzodiazepinas, seleccionadas entre las demás por su interés clínico: el diazepam, de gran utilidad como anticonvulsivante y el midazolam, muy empleado durante la anestesia. En la paciente con eritema polimorfo no se realizó la prueba de provocación con diazepam y midazolam, a pesar de la negatividad de las pruebas epicutáneas, por la potencial gravedad de las manifestaciones clínicas.

Referencias bibliográficas

1. Harvey SC. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman y Gilman; ed. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 6ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana SA, Buenos Aires 1982; 334-378.
2. De la Hoz B, Fraj J, Dávila I, Sánchez Cano M. Alergia a anestésicos generales. En: Tratado de Alergia e Inmunología Clínica, tomo VII, 1ª edición, Luzán 5, SA de Ediciones, 1982;301-314.
3. Quinones D, Sánchez I, Alonso S, García-Abujeta JL, Fernández L, Rodríguez F, Martín-Gil D, Jerez J. Photodermatitis from tetracepan. Contact Dermatitis 1998;39:84.
4. Kampgen E, Bruger T, Bröker EB, Klein E. Cross-reactive type IV hypersensitivity reactions to benzodiazepines revealed by path testing. Contact Dermatitis 1995;33:356.
5. Del Pozo MD, Blasco A, Lobera T. Tetracepan allergy. Allergy 1999; 54: 1226-1227.
6. Camarasa JG, Serra-Baldrich. Tetracepan allergy detected by patch test. Contact Dermatitis 1990;22:246.
7. Collet E, Dalac S, Morvan C, Sgro C, Lambert D. Tetracepan allergy once more detected by path test. Contact Dermatitis 1992;26:281.
8. Ortiz-Frutos FJ, Alonso J, Hergueta JP, Quintana I, Iglesias L. Tetracepan: an allergen with several clinical expressions. Contact Dermatitis 1995: 33: 63.
9. Manrique P, González MR, Calderon MJ. Utilidad del *patch test* para detectar alergia al tetracepan. Dermatitis Contacto 1993;21:17-18.
10. García Bravo B, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Contact dermatitis from diazepam. Contact Dermatitis 1994;30:40.
11. Blanco R, Díez-Gómez ML, Gala G, Quirce S. Delayed hypersensitivity to tetracepan. Allergy 1997;52: 1146-1147.
12. Tomb RR, Grosshans E, Defour E, Heid E. Allergic skin reaction to tetracepan detected by patch test. Eur J Dermatol 1993; 3:116-118.
13. Schwedler S, Mempel M, Schmidt T, Abeck D, Ring J. Photoxicity to tetracepan- A new adverse reaction. Dermatology 1998; 197: 193-194.

14. Quinones D, Sánchez I, Alonso S, García-Abujeta L, et al. Photo-dermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 356.
15. Shoji A, Kitajima J, Hamadat T. Drug eruption caused by nitrazepam in a patient with severe pustular psoriasis successfully treated with methotrexate and etretinate. *J Dermatol (Tokyo)* 1987;14:274-278.
16. Machet L, Vaillant L, Dardaine V, Lorette G. Patch testing with clobazam: relapse of generalized drug reaction. *Contact Dermatitis* 1992; 26:281.
17. Archer CB, English JSC. Extensive fixed drug eruption induced by temazepam. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 336-338.
18. Jafferany M, Haroon TS. Fixed drug eruption with lormetazepam. *Dermatologica* 1988;177:386.
19. Blair HM. Fixed drug eruption from chlordiazepoxide: report of a case. *Arch Dermatol* 1974;109:914.
20. Torras H, Mascaro JM. Photo-onycholysis caused by chlorazepam dipotassium. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1304-1305.

UNA WEB MÉDICA. DISEÑO, PROMOCIÓN, ACTUALIZACIÓN Y PROBLEMÁTICA

F. Gozalo Reques, J. L. Estrada Rodríguez,
M.J. Álvarez Puebla

Sección de Alergología. Hospital de León. León.

Nos referiremos a la web que representa a la Asociación Castellano-Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica (ACLAIC) www.aclaic.org. Dicho espacio virtual apareció por primera vez en Internet el 25 de septiembre de 1999. Desde entonces ha recibido más de 4.500 visitantes únicos de 25 países de los 5 continentes que vienen descargando más de 1.300 páginas al mes con un caudal servidor mensual superior a los 35.000 Kb (fig. 1).

Inicialmente concebida como punto de contacto permanente entre los miembros de nuestra asociación, la web de ACLAIC ha ido modificando poco a poco su objetivo inicial de la mano de opiniones y sugerencias recibidas por correo electrónico de visitantes tanto del resto de España como de Iberoamérica. De este modo comenzamos a incorporar nuevas secciones como "Casos y Tesis", y un foro abierto llamado "Opinión".

Los mensajes electrónicos remitidos por algunos profesionales de enfermería nos sugirieron la conveniencia de añadir una sección dedicada a ellos con especial interés en la práctica alergológica. En los últimos meses también recibimos sugerencias provenientes de países de habla no hispana animándonos a adoptar la lengua inglesa en nuestras páginas y darle un aire más internacional.

También fuimos consultados por pacientes españoles y extranjeros sobre sus problemas alérgicos. Pero en ningún momento www.aclaic.org ha pretendido ser el sustituto de la consulta profesional y considerando que la información de divulgación alergológica en Internet o bien se halla dispersa, o carece frecuentemente de nivel científico, creamos una sección dedicada a pacientes con divulgación de base científica. Otra novedad fue la inclusión de un álbum fotográfico con imágenes de interés alergológico (lesiones cutáneas, preparaciones histológicas, radiografías o escáner, fotografías de plantas, animales alérgicos), que añadió una nota de color.

Últimamente adoptamos el código ético de información sanitaria en internet de la " Health On Net Foundation", siendo incluidos en su base de datos "MedHunt", lo que otorga una marca de calidad/fiabilidad en la información sanitaria publicada y que dicha Fundación monitoriza periódicamente. En una reciente reunión internacional de expertos en webs sanitarias celebrada en Nueva York (Internet Healthcare 2000) se afirmaba que: "...La calidad de los contenidos y la defensa del paciente es lo que hace destacar a una Web sobre otra..." (G. Lundberg -editor jefe de Medscape-). "La credibilidad es la clave y el factor diferencial en las webs de contenido sanitario.." (J. Adlesberg -periodista y médico-).

Diseño

La primera dificultad consistió en elegir un editor de páginas web. Inicialmente se empleó FrontPage Express® por su sencillez e integración con Windows®. Pero a medida que el número de páginas crecía, en docenas, el tiempo invertido en actualizar página por página los enlaces, barras de navegación y otros elementos auxiliares se hacía insoportable, por lo que comenzamos a utilizar FrontPage-2000®. Esta versión avanzada añade elementos de gestión integral automatizados lo que es imprescindible para una publicación corporativa como la nuestra con más de 50 páginas web (fig 2).

Promoción

Como toda publicación y en un mercado tan inmenso como Internet (más de 100 millones de webs) se precisa una promoción para darse a conocer y ser visitada.

El primer paso consistió en dar de alta la web en buscadores de habla hispana ("terra.es", "yahoo.es") e informar



Fig. 1. Evolución de www.aclaic.org.

a portales médicos relevantes de habla hispana ("diario-médico.com", "galenicom.com", "medicina tv.", etc.).

También se informó a la web de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, así como a otras sociedades médicas de alergia con presencia en internet (Castilla- La Mancha, Alergoaragón, Asociación Argentina de Alergia, etc).

Pero esto no suele ser suficiente, ya que una vez conocida la existencia de la web, es necesario actualizarla e informar de las renovaciones, de otra manera tras un flujo inicial de visitas, éstas caerían en picado y la web sería olvidada en pocas semanas. La herramienta indispensable para esta tarea consiste en una aplicación de correo masivo que permita enviar a cientos de destinatarios (con lista oculta) un mensaje de las novedades de la web. También es recomendable el envío de dicho mensaje a grupos de noticias "UseNet" relacionados con el tema

Tabla I. Problemática de una web

Servidores gratuitos

- Direcciones larguísimas ("www.aldeaweb.com/chat/aclaic/alergoCAL.html")
- Publicidad (banners) del servidor que enlentece la descarga de nuestras páginas
- Problemas FTP (FTP-Web, FTP-directo)
- Desinterés e incompetencia del servicio técnico
- Páginas estáticas (sin posibilidad de formularios, buscadores, foro "on line"..)
- Mudanzas frecuentes de servidor

Gastos

- Factura telefónica o conexión a red local
- Servidor de pago, canon del dominio internacional
- Software (editor web, correo masivo, FTP, adquisición de manuales y cursos de aprendizaje)

Financiación. Fondos ¿sociedad/privados? ¿únicos/múltiples?



Fig. 2. Diseño de una web.

("alt.med.allergy", "alt.support.asthma", alt.foodallergies", alt.es.charla enfermeria, etc). De esta forma podrán leerlo personas de todo el mundo que no puedan o quieran ser incluidas en la lista de correo.

Actualización

Cuando se tiene un diseño aceptable, un contenido interesante, un funcionamiento técnico aceptable y un mínimo de visitas, se hace necesaria la actualización periódica por los motivos antes explicados. Esto requiere varias horas semanales navegando por Internet en busca de contenidos, novedosos o controvertidos, relacionados con la especialidad y búsquedas en Medline de abstracts que merezcan la pena ser divulgados. Posteriormente vendrá su selección.

A continuación se actualizan las distintas páginas con los nuevos contenidos mediante el editor . Se archi-

Tabla II. Problemática de una web

Gran Inversión de tiempo

- Aprendizaje básico de software de edición (rudimentos del código HTML, Java...) y software FTP
- Diseño
- Búsqueda y selección de contenidos
- Actualización periódica
- Envío/contestación de correo (mensajes con novedades, bajas/altas suscriptores, preguntas, patrocinadores, pacientes...)

Colaboraciones

- Aspecto frustrante
- Posibles causas: ciber-incultura, incultura de trabajo en equipo, necesidad de remuneración
- Debería funcionar con un equipo humano como una editorial (redactor jefe, comité editorial, secretaria, etc.)

van los contenidos más antiguos, se actualizan todos los hipervínculos (evita errores al pinchar enlaces) y se realiza una primera prueba general dentro del editor. Seguidamente se realiza una publicación de prueba en el disco duro (que sirve de copia de seguridad) se navega por ella como si se estuviera ya en la Red, de forma que se puedan detectar errores a través del navegador, como si estuviéramos "on line". Finalizado este paso, estamos en disposición de "subir" al servidor la web actualizada, lo que requiere tiempo dependiendo de la hora y día de la semana (tráfico en Internet) y no estando exento de complicaciones con subprogramas de actualización automática (las llamadas "extensiones" FrontPage), ficheros corruptos en el servidor, deficiente actualización de alguna página, etc.

Si se ha logrado cargar con éxito la web actualizada y todo parece funcionar correctamente será el momento de difundir dicha renovación. Confeccionaremos un mensaje con los titulares de aquellos contenidos más novedosos e interesantes y los enviaremos por correo electrónico a una lista lo mayor posible de suscriptores de todo el mundo. Igualmente enviaremos dicho resumen de novedades a los grupos de noticias anteriormente mencionados.

Problemática

En las tablas I y II se recogen los principales problemas a sortear cuando se crea una web.

Algunos médicos, a la vista de esta problemática, pensarán que lo más cómodo y rápido es poner la web en manos de una empresa informática que se encargue de todo. Pero aunque estos profesionales dominen el diseño, la edición y la publicación, nada saben de contenidos sanitarios, por lo que en una web de interés médico que sea visitada periódicamente la actualización de sus contenidos dependerá exclusivamente de médicos.

REACCIÓN TARDÍA A CONTRASTES RADIOLÓGICOS

L. Manzanedo Ortega, M. Garcés Sotillos, S. Juste Picón, D. Herrero Gil, M. Fuentes Cuesta, P. Carretero Anibarro, F. García Gonzalez, R. Pérez Giménez, J. Blanco Carmona

Sección de Alergia. Hospital General Yagüe. Burgos.

Las reacciones tardías son las menos conocidas de las reacciones adversas a medios de contraste radiológicos. Su incidencia se ha visto incrementada con la introducción de los medios de contraste yodados no iónicos. Se describen dos reacciones tardías a estos medios de contraste, iopamidol e iohexol, cuya presentación clínica fue un exantema maculopapular difuso. Las pruebas epicutáneas, así como el test cutáneo en *prick* con lectura tardía, revelan el mecanismo fisiopatológico subyacente, una reacción de hipersensibilidad retardada o tipo IV. Asimismo, el estudio alérgico demostró reactividad cruzada con otros contrastes no iónicos y descartó la sensibilización a componentes comunes en los medios de contraste (excipientes, yodo).

Los medios de contraste radiológicos (MCR) son agentes diagnósticos empleados para visualizar estructuras del organismo sobre placas radiográficas. Se clasifican en iónicos y no iónicos. Los iónicos, fueron los primeros contrastes utilizados en angiografía (son ejemplos: amido-trizoato, diatrizoato y metrizoato); reservados prácticamente a la urografía intravenosa, han sido sustituidos en gran medida por los MCR no iónicos. Éstos añaden las ventajas de mejor tolerancia intravenosa y subaracnoidea, y menor osmotoxicidad¹. Son los MC más utilizados en radiología vascular; es el caso de iohexol, ioversol e iopamidol. Su uso está indicado en urografía intravenosa así como en flebo-angiografía. Las reacciones adversas a MCR se clasifican en inmediatas o seudoalérgicas, las reacciones más conocidas, y reacciones tardías. Esta clasificación estrictamente cronológica entiende por tardía toda aquella reacción que acontece después de 60 minutos de la administración del MCR^{2,3}. Gran parte de estas reacciones no son de interés alérgico al tratarse de reacciones inespecíficas como son cefalea, mareo o vértigo, en las que no existe un mecanismo inmunológico.

El caso clínico que presentamos hace referencia a una reacción tardía tras la administración de un MCR no iónico, en la que tras una primera fase de sintomatología inespecífica, se desarrolla una auténtica reacción retardada, consistente en un exantema maculo papular difuso.

Observación clínica

Varón de 37 años, con antecedentes personales de amigdalectomía, úlcus duodenal, y diabetes mellitus tipo 1 evolucionada. Presentaba retinopatía, cardiopatía, además de hipertensión arterial y posterior desarrollo de miocar-

diopatía hipertrófica, neuropatía, dermopatía y nefropatía, en el momento actual en un estadio terminal. Su tratamiento habitual era: insulina humana biosintética, captopril, nitritos, aspirina, omeprazol, carbonato cálcico y vitaminas B₁, B₆ y B₁₂. Fracasado un trasplante renal y la diálisis peritoneal, realizaba desde hace 7 años hemodiálisis. Había precisado la realización de múltiples accesos vasculares para la diálisis y actualmente portaba un catéter permanente tipo Percamp (tessio). No había antecedentes personales de atopia ni sensibilización medicamentosa.

Tras 24 horas de administrarse iopamidol, un MCR no iónico, para la realización de flebografía intrayugular, presentó prurito y lesiones cutáneas, se le prescribió tratamiento con prednisona y dexclorfeniramina. Tras 6 días de tratamiento y persistencia del cuadro, acudió a Urgencias donde se le objetivaron lesiones cutáneas eritematosas, diseminadas, algunas ya en fase descamativa, junto con lesiones de excoiación secundarias a rascado. Una vez visto por Dermatología, se le ajustó el tratamiento y se le realizó un biopsia de las lesiones. Microscópicamente, en la capa córnea se aprecian células nucleadas y paraqueratosis, que sugería zonas de rascado. A nivel de dermis existía una clara espongirosis, donde el edema intercelular permitía la separación celular; se apreciaba extravasación de hematíes, un infiltrado perivascular e intersticial, constituido fundamentalmente por histiocitos, linfocitos y eosinófilos, alteraciones histológicas sugestivas de dermatitis de contacto alérgica aguda.

Ya remitido el cuadro, se visitó en la consulta de Alergia. Con la información aportada por la historia clínica y ante la no existencia de modificaciones recientes de su tratamiento habitual que hicieran sospechar reacciones por fármacos, se diagnosticó de posible reacción adversa a contrastes yodados y se recomendó pauta de premedicación.

Meses después y con motivo de una nueva complicación de la fístula arteriovenosa se procedió a la colocación de catéter permanente mediante radiología vascular. Dicha exploración se realizó con carácter de urgencia, sin la administración de la premedicación previamente prescrita. Se administró iohexol, MCR no iónico. Diez horas después el paciente refirió un síndrome general inespecífico, aunque hemodinámicamente estuvo estable. Posteriormente se añadió prurito al cuadro clínico. Valorado por la sección de Alergia, se objetivó a la exploración física exantema máculo-papular difuso y edema bipalpebral. Tras instaurarse tratamiento con corticoides y antihistamínicos, como en el episodio anterior, la evolución clínica fue fa-

vorable, y en las siguientes 72 horas se encontró asintomático. Las lesiones cutáneas cedieron con descamación.

Se programó estudio alergológico. Se realizaron pruebas epicutáneas y pruebas cutáneas en *prick* con lectura inmediata y tardía. Se ensayaron el estándar europeo, MCR iónicos y no iónicos; de éstos, se ensayaron dos bacterias, unos de uso habitual en nuestro hospital y otros menos comunes como son ioversol, iodixanol, iomeprol, iopentol e iopamida. Los MCR se aplicaron a la misma dilución que la que se administraba por vía intravenosa. Los resultados obtenidos en dichas pruebas se exponen en tabla I. Asimismo, se estudió la reactividad en pruebas epicutáneas de otros componentes de los MCR, con el objetivo de descartar la sensibilización a componentes comunes en los contrastes, dadas las múltiples positividades obtenidas previamente. Se ensayaron los excipientes, EDTA y trometamol, y el yodo, povidona yodada y tintura de yodo; todos ellos resultaron negativos.

Tabla I. Pruebas epicutáneas

Prueba epicutánea	48 h	72 h	96 h
Estándar Europeo	-	-	-
Amidotriazoato	-	-	-
Iopamidol	-	+	++
Iohexol	-	+	++
Ioversol	-	+	++
Iodixanol	-	+/-	++
Iomeprol	-	+/-	++
Iopentol	-	+/-	++
Iopamida	-	+	++

Los resultados de la prueba en *prick* con lectura inmediata y tardía se exponen en la tabla II.

Tabla II. Pruebas en *prick*

Prueba en <i>prick</i>	Lectura	Lectura tardía	
	inmediata (mm)	48 h (mm)	96 h (mm)
Histamina	7	-	-
Amidotriazoato	-	-	-
Iopamidol	-	6	7
Iohexol	-	6	6
Ioversol	-	4	-
Iodixanol	-	-	6
Iomeprol	-	-	5
Iopentol	-	-	4
Iopamida	-	-	5

Los mismos preparados se han probado mediante la misma técnica en un grupo control; todos resultaron negativos, con lo que se descartó su posible carácter irritante.

El paciente estudiado se diagnosticó de sensibilización de contacto a MCR no iónicos y se descartó sensibilización de contacto a MCR iónicos, excipientes de los MCR y yodo.

Discusión

Las reacciones tardías a contrastes yodados constituyen una entidad cuya incidencia se ha incrementado coincidiendo con la introducción de los MCR no iónicos. La bibliografía revisada describe estudios retrospectivos^{2,4}, que dificultan el conocimiento real de la incidencia y son escasas las publicaciones en las que se demuestra, en estas reacciones tardías, una sensibilización a los medios de contraste. Incidencia que, a su vez, es difícil de cuantificar por tratarse de reacciones que frecuentemente sólo son valoradas por radiólogos⁵, especialistas que no realizan habitualmente seguimiento del paciente por tratarse de reacciones algunas muy tardías, en las que en ocasiones resulta difícil establecer una relación causal con el agente desencadenante. No existe en la bibliografía revisada ningún factor predisponente para desarrollar este tipo de reacciones. Algunos estudios refieren que las reacciones adversas a MCR son dos veces más frecuentes en pacientes atópicos, mientras que en otros no se observa que los atópicos tengan mayor riesgo al recibir un contraste yodado. El paciente descrito no era atópico. Las diferencias en la estructura química de los MCR iónicos y no iónicos pueden determinar el tipo de reacciones adversas que éstos desencadenan. Los MC iónicos, derivados triyodados del ácido benzoico, poseen un grupo carboxilo por molécula y ningún hidroxilo, excepto el ioxitalamato. Son especialmente osmotóxicos y agentes causales de reacciones fundamentalmente de tipo inmediato⁵. Frente a ellos, los MCR no iónicos, derivados del ácido triyodo isotalámico, carecen de grupos carboxilo y poseen 4 o más grupos hidroxilo¹; la incorporación de éstos se ha acompañado de una disminución de las reacciones inmediatas, y un incremento de las tardías. La gran similitud existente entre la estructura química de distintos MC no iónicos puede justificar la reactividad cruzada observada tanto en la bibliografía revisada como en el caso que nos ocupa^{3,2}. Reactividad cruzada que, en nuestro caso, hemos observado que existe también con los derivados más modernos de este grupo, MCR no iónicos con estructura

dimérica, como el iodixanol, que en otros estudios no se probó. En estos pacientes debe descartarse una sensibilización al yodo y antisépticos yodados. Además de la prueba epicutánea negativa, nuestro paciente toleraba la povidona yodada². Desde una valoración alergológica, tan solo interesan aquellas reacciones tardías en las que se demuestra un mecanismo inmunológico, una reacción de tipo IV, de hipersensibilidad retardada, como demuestran las pruebas epicutáneas y el *prick* con lectura tardía, así como el test de transformación linfoblástica⁶. Existen comunicaciones puntuales, en las que, como en nuestro caso, se demuestra un mecanismo inmunológico. La realización de una correcta premedicación con prednisona, difenhidramina y cimetidina, antes de la exploración, no previene la aparición de futuras reacciones, si bien en la literatura se recomienda dicha prescripción con el objetivo de atenuar la clínica¹. Quedan, por tanto, pocas alternativas en radiología vascular, tras la sensibilización a MCR no iónicos en los que se demuestra reactividad cruzada, al estar hoy en día reservados los MCR iónicos para indicaciones puntuales. Existe algún estudio donde se plantea una posible pérdida de sensibilidad, después de transcurrido un tiempo, al observarse negativización en las pruebas epicutáneas, aunque se trata de estudios incompletos al no haberse realizado una prueba de provocación². Como situación excepcional, en caso de precisarse nueva exploración con contraste, en el caso clínico que nos ocupa, se utilizarían MCR iónicos, asumiendo su peor tolerancia y mayor osmotoxicidad.

Conclusiones

Se presenta un caso de sensibilización a MCR no iónicos, cuya presentación clínica es una dermatitis alérgica de contacto. Se ha encontrado la existencia de reactividad cruzada entre los MCR no iónicos. Las pruebas epicutáneas, así como el *prick* con lectura tardía, han demostrado una buena rentabilidad diagnóstica en el paciente estudiado.

Referencias bibliográficas

1. Quirce Gancedo S, Fraj Lázaro J, Ayala López I, Sánchez Cano M. Reacciones adversas a Medios de Contraste Radiológicos. En: Alergología Clínica (V), ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo VII, 1ªed. Madrid: Luzan 5, 1986.
2. Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium. Allergy 1998; 53: 1221-1224.

3. Gall H, Pillekamp H, Uwe Peter R. Late-type allergy to the X-ray contrast medium Solustrast (iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999; 40: 248-250.
4. Stovsky MD, Steftel AD, Rensnick MI. Delayed hypersensitivity reaction after infusion of nonionic intravenous contrast material for an excretory urogram: a case report and review of the literature. *J Urol* 1995; 153: 1641-1643.
5. Pedersen SH, Svaland MG, Reiss AL, Andrew E. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol* 1998; 39: 344-348.
6. Brockow K, Wolfgang Becker E, Worret W-I, Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1107-1108.

ESTUDIO PRELIMINAR DE SENSIBILIZACIÓN DE CONTACTO A METALES NO INCLUIDOS EN LA BATERÍA ESTÁNDAR

D. Herrero Gil, P. Carretero Anibarro, J. Blanco Carmona, L. Manzanedo Ortega, M. Fuentes Cuesta, M. Garcés Sotillos, F. García González, R. Pérez Giménez, S. Juste Picón

Sección de Alergia. Hospital General Yagüe. Burgos

La causa más frecuente de dermatitis alérgica de contacto son los metales, de los cuales el níquel es el más sensibilizante. En la industria, joyería y medicina se ha comenzado a utilizar nuevas aleaciones con otros metales que a su vez han sido fuente de dermatitis alérgicas.

Se presenta el estudio de la historia clínica y de las pruebas epicutáneas de 22 pacientes con sensibilización de contacto a metales no incluidos en la serie estándar. El 83% fueron mujeres. En más del 50% la fuente de sensibilización fue a través de prótesis y amalgamas dentales. Los metales con mayor frecuencia de prueba epicutánea positiva fueron el manganeso, el vanadio, el cadmio y el paladio. Se encontró concordancia entre las sensibilizaciones al níquel y al paladio y también entre el vanadio y el cadmio.

Los metales y los compuestos metálicos se hallan ampliamente distribuidos en nuestro medio, donde pueden encontrarse en distintas formas. Son componentes de numerosos productos y utensilios de nuestra vida diaria; forman parte de complementos de vestidos y calzado, adorno

de belleza (bisutería, joyería), prótesis y amalgamas dentales... Además, el contacto y manipulación en el medio laboral es muy frecuente, ya sea con el propio metal o con productos que lo porten como componentes o contaminantes¹.

La exposición a metales puede producir daños para la salud de forma específica o inespecífica; dentro de las primeras se encuentran las reacciones alérgicas y son la causa más frecuente de dermatitis de contacto. El níquel es el principal agente sensibilizante, por lo que se encuentra incluido en la serie estándar junto con el cromo y el cobalto². Además, en las diferentes industrias se han comenzado a utilizar otros metales que se han convertido a su vez en nuevas fuentes de sensibilización.

Material y métodos

El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia y características clínicas de los pacientes diagnosticados en nuestra sección de sensibilización de contacto a metales no incluidos en la serie estándar y la relación existente entre ellos.

Se incluyeron 22 pacientes con pruebas epicutáneas positivas a metales no incluidos en la batería estándar. El rango de edad estaba comprendido entre 24 y 72 años, con una media de 48 años. El 83% eran mujeres.

La fuente de sensibilización en más del 50% de los casos fue a través de prótesis y amalgamas dentales. El 20% se sensibilizó de forma ocupacional y de éstos, el 75% eran varones.

Tabla I. Batería de pruebas epicutáneas a metales.

1. Amonio (heptamolibato)	16. Manganeso (cloruro)
2. Antimonio (cloruro)	17. Mercurio metálico (Hg -M)
3. Berilio (cloruro)	18. Paladio (cloruro)
4. Cadmio (cloruro)	19. Plata (nitrato)
5. Cesio (cloruro)	20. Platino (cloruro)
6. Cobre (sulfato)	21. Rodio (cloruro)
7. Columbionio (cloruro) (niobio (cloruro))	22. Silice (tetracloruro)
8. Cromo (trióxido)	23. Tantalio (cloruro)
9. Estaño (cloruro)	24. Tiosulfato sódico de oro
10. Estroncio (cloruro)	25. Titanio (óxido)
11. Galio (cloruro)	26. Tungteno metal (wolframio metal)
12. Hierro (III) (cloruro)	27. Vanadio (cloruro)
13. Indio (cloruro)	28. Zinc (cloruro)
14. Iridio (cloruro)	29. Aluminio (cloruro)
15. Magnesio (cloruro)	30. Oro (triclорuro)

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en la zona de contacto. Un caso especial lo constituyen los portadores de prótesis y amalgamas dentales, en los que destaca la frecuencia de los síntomas subjetivos tales como dolor, escozor, parestesias o prurito; también aparecieron queilitis, aftas bucales, angioedemas y gingivitis.

A los pacientes se les había realizado pruebas epicutáneas con el estándar europeo y con la batería de metales (tabla I) con lectura a las 48 y 96 horas. Las pruebas resultaron positivas sobre todo para el manganeso, el vanadio, el cadmio y el paladio (tabla II). Casi todos los pacientes sensibilizados al paladio lo estaban también a al níquel (tabla III). Además se encontró coincidencia entre la sensibilización al vanadio y al cadmio (tabla IV).

Discusión

Los metales son la causa más frecuente de dermatitis alérgica de contacto. El níquel, que es el metal más sensibilizante, afecta con mayor frecuencia a mujeres, principalmente a través de la bisutería. En los varones la fuente suele ser ocupacional.

Debido a la introducción de nuevos metales en las diferentes industrias, han ido apareciendo nuevas sensibilizaciones a estos metales³.

Las lesiones suelen aparecer en la zona de contacto aunque se han descrito reacciones a distancia e incluso sistémicas (*metal fume fever*). Un caso especial son los portadores de prótesis y amalgamas dentales, en los cuales las lesiones se localizan en bordes de la lengua y mucosa

oral, pero los síntomas no son los habituales, con predominio de los subjetivos. Este fenómeno parece ser debido a la ausencia de queratinocitos en la mucosa oral, por lo que los síntomas son menos floridos y diferentes a los de otras dermatitis. En otros casos el angioedema fue la clínica más frecuente.

Tabla III. Concordancia entre la sensibilización al níquel y al paladio

		Caso								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Paladio		2+	2+	2+	2+	3+	3+	+	2+	2+
Níquel		3+	3+		3+	3+	3+	3+	3+	2+
Cobalto		3+			2+	3+				+

Tabla IV. Concordancia entre la sensibilización al vanadio y el cadmio

		Caso												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Vanadio		2+	2+	+	2+	2+		2+	+	2+		+		
Cadmio		+	+	+	+	2+	+	+	2+		+		2+	2+

Las pruebas epicutáneas suelen ser más tardías de lo habitual y no se positivizan hasta pasadas 72-96 horas. La interpretación puede ser difícil por la aparición de foliculitis, a veces extensa en algunos casos y en otros porque la reacción puede persistir meses² y presentan granulomas de cuerpo extraño, como ocurrió en uno de nuestros pacientes.

Tabla II. Resultados de las pruebas epicutáneas en todos los pacientes. Cada número indica el valor en cruces de las pruebas epicutáneas

		Caso																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Mn		2			1		2		3			2	1		1	3							
V		2	2	2	1	2	3	2	1			2	1	2		2			1				
Cd		1	1		1	1	1	2	2		1	1	2				2	1		2	3		2
Sb		1	1	2														1	1			1	
Pd					2			2		2					2				2	3	3	1	2
Be								3	2					3								2	
Mg												2											
Hg														3									
M																							
W																	2						
Ni				2	3	2	3	2											3	3	1	3	3
Co					3								2						2	3			

La causa de la presencia de pruebas epicutáneas positivas a múltiples metales es controvertida. Algunos autores proponen que los extractos de los *patch test* comerciales a metales están contaminados por pequeñas cantidades de níquel. Otros refieren que la sensibilización es concomitante, ya que al contener las aleaciones distintos metales, éstos sensibilizarían de forma simultánea. Una tercera teoría basándose en estudios de linfocitos T aboga por la existencia de una verdadera reactividad cruzada entre algunos metales tales como níquel y paladio (metales del grupo VII- elementos de transición), en los que se ha visto que por su proximidad en la tabla periódica podrían compartir algunos determinantes antigénicos⁴.

La relación entre níquel-cobalto-cromo-paladio ha sido ampliamente descrita⁵. Casi todos los pacientes sensibilizados al paladio también lo están al níquel, mientras que sólo la tercera parte de los sensibilizados al níquel lo están al paladio. Esta relación también la hemos encontrado en nuestro estudio, no así con cobalto y cromo. Con todo esto, se podría considerar al níquel como marcador de futuras sensibilizaciones a metales y aconsejar a los pacientes sensibilizados a este metal la evitación del paladio en sus amalgamas dentales o prótesis⁶.

En el presente estudio destaca también la relación entre vanadio y cadmio, que no hemos encontrado descrita en otros trabajos. Esto podría ser debido a una sensibilización cruzada entre ambos, aunque no pertenecen al mismo grupo de la tabla periódica o a una sensibilización concomitante por la presencia de ambos metales en las aleaciones que portaban nuestros pacientes.

En los casos de sensibilización a múltiples metales nos plantearíamos qué metal se podría utilizar en caso de precisar el uso de prótesis o amalgamas dentales. En diferentes estudios el titanio ha resultado ser el metal menos sensibilizante, por lo que se debería aconsejar su uso en estos pacientes².

Referencias bibliográficas

1. Bruce M. Metales en dermatología. En: *Dermatosis por metales*. Mapfre Medicina, 1998; 9 (supl I): 119-121.
2. Vilaplana J, Espiell F, Miranda Romero A. Dermatitis de contacto por metales. En: Giménez Camarasa JM, ed. *Dermatitis de contacto*, 1ª ed Madrid: Grupo Aula Médica SA, 1999; 157-182.
3. Vilaplana J, Romaguera C. New developments in jewellery and dental materials. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 55-57.
4. Santucci B, Cannistracii C, Cristaudo A, Picardo M. Multiple sensitivities to transition metals: the nickel palladium reactions. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 283-286.

5. Kränke B, Aberer W. Multiple sensitivities to metals. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 225.

6. Marcusson JA. Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thio-sulfate and palladium chloride in patients claiming side effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 320-323.

HIPOCOMPLEMENTEMIA DE CAUSA POCO HABITUAL

F. Gozalo, J. M. García^a, J. L. Estrada, M. J. Álvarez²

Servicio Alergología y ^aServicio de Inmunología Hospital de León. León.

Observación clínica

Mujer de 69 años que consultó por rinitis de larga evolución, tos no productiva referida a faringe, disnea nocturna y con el ejercicio.

Refería antecedentes de fibrilación auricular paroxística, hipertensión arterial y estaba en tratamiento con Carduran®, digoxina y Cardioquine®.

En la exploración física llamaba la atención la existencia de edema de párpados inferiores.

Se realizó un estudio que incluía análisis generales: hemograma, VSG, bioquímica, C3, C4, anticuerpos antinucleares (ANA), anti DNA nativo, IgE total, espirometría y test broncodilatador, radiología de tórax y *prick test* para inhalantes. Se halló una glucemia de 124 mg/dl y colesterol de 251 mg/dl. ANA 1/40, con anti-DNA nativo negativo. La espirometría basal fue en valores relativos: capacidad vital forzada (FVC) 77%, volumen espiratorio forzado en el primer refrendo (FEV₁) 78% y MEF 50 61%; y tras broncodilatador: FVC 84%, FEV₁ 86% y MEF 50 79%. La mejoría fue del 10%, no significativa. Lo más llamativo, fue el hallar un valor de C4 de 2,5 mg/dl (cifras normales de 10-34) con unas cifras de C3 dentro de la normalidad.

Se pensó en un déficit de C1 inhibidor, por lo que se completó estudio inmunológico. No se hallaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), antimitocondriales, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm o antimúsculo liso. El estudio de complemento mostró unos niveles normales de C1 inhibidor, con una actividad normal. C1q, C3 y CH 50 también fueron normales. No se hallaron anticuerpos frente a C1q o C1 inh. C4 persistió disminuido en

dos análisis posteriores (valores de 2 y 4 mg/dl). Se hallaron cifras altas de inmunocomplejos circulantes, SC5b-9 y C3d, lo que indica una activación del sistema de complemento. Se determinó el HLA y apareció el haplotipo A1-B8-DR3.

Finalmente, se realizó un estudio genético que objetivó dos alelos nulos de C4A.

Discusión

El factor del complemento C4 se codifica en cuatro loci, dos para la proteína C4A y dos para la proteína C4B. Se hallan en el brazo corto del cromosoma 6, donde el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) incluye tres tipos de genes: I, formado por los HLA A, B y C; II, HLA DR, DP y DQ y los de clase III, que codifican el C2, Bf y ambos isotipos de C4 (C4A y C4B). El polimorfismo alélico de los loci del CMH clase I y II se extiende a C4, con más de 35 alelos conocidos, incluyendo alelos nulos. Entre C4A y C4B existen muy pocas diferencias, menos del 1% de variabilidad. Funcionalmente, ambos participan en la generación de la C3 convertasa, donde C4B es más activo que C4A. En cambio, C4A se une más eficientemente a inmunocomplejos (fig. 1).

La presencia de C4 nulos heterocigotos ronda el 10% en la población general; la proporción es del 1% para los homocigotos. Debemos entender que se trata de un hecho relativamente frecuente. Sin embargo, la caída sérica de C4 es rara, ya que se produce en exceso y además existe una compensación y la caída de producción no llega a ser del 50%, sino del 35-40%.

La deficiencia completa de C4 es rarísima y es un factor de riesgo para la presentación temprana de lupus eritematoso sistémico (LES), con lesiones cutáneas, enfermedad renal y anti-SSA, sin anti DNA nativo; en cambio, otros pacientes presentan infecciones y los hay asintomáticos. Se han publicado unos 40 casos (tabla I).

La deficiencia parcial de C4 es también un factor de riesgo para LES o enfermedades reumáticas. Se ha especulado que la asociación podría ser casual, al asociarse los alelos nulos al DR3 en la población europea (las deleciones de C4 se observan con mayor frecuencia como parte del haplotipo HLA B8-DR3, como sucedía en este paciente). Sin embargo, parece que también los alotipos nulos de C4 predisponen por sí mismos a la presencia de LES. La presencia de un solo alelo nulo multiplica por tres la posibilidad de padecer LES y la presencia de dos alelos nulos, por diez.

Tabla I. Déficits de complemento. Aspectos clínicos

• C1q, C4, C2:	Infecciones piógenas, síndromes reumáticos
• C1 inh.:	Episodios de angioedema
• C3, C3b inh.:	Infecciones piógenas
• Déficit de C5 (Enfermedad de Leyner)	• Dermatitis seborreica • Diarrea persistente • Trastorno del desarrollo • Infecciones por Gram negativos
• C5, C6, C7, C8, C9	Meningitis meningocócica, artritis gonocócica
• Factor I déficit de properdina	Infecciones

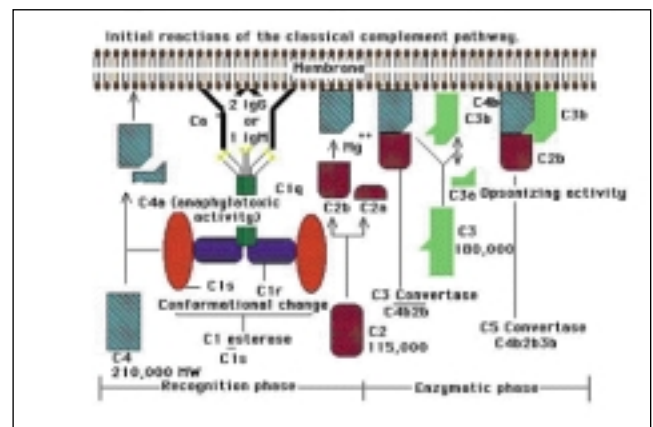


Fig. 1. Déficit genético de C4.

En conclusión, nuestra paciente tenía dos alelos nulos para C4A, con presencia de inmunocomplejos circulantes y activación del sistema de complemento, sin otros datos de autoinmunidad clínicos o inmunológicos. La presencia de alelos nulos homocigotos de C4A debe considerarse frecuente en la población general (1%), pero no suele ocasionar disminución sérica de C4. Pensamos que la presencia de inmunocomplejos circulantes puede ser un dato de autoinmunidad, en ausencia de otro tipo de marcadores. De una u otra manera, los inmunocomplejos parecen "estresar" el sistema de complemento y producir una caída en las cifras de C4. El interés del caso, pensamos que radica en el diagnóstico diferencial con déficit congénito o adquirido de C1 inhibidor.

Referencias bibliográficas

– Metin A, Sanal O, Ersoy F, Tezcan I, Berkel AI, Irkec C. Polymorphism of the fourth component of complement in Turks. Hum Biol 2000; 72: 527-533.

– Lokki ML, Circolo A, Ahokas P, Rupert KL, Yu CY, Colten HR. Deficiency of human complement protein C4 due to identical frameshift mutations in the C4A and C4B genes. *J Immunol* 1999; 162: 3687-3693.

– Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Provost TT. Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(2pt2):362-364.

– Wekch TR, Brickman C, Bishof N, Maringhini S, Rutkowski M, Frenzke M, Kantor N. The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4A. *J Clin Immunol* 1998; 18:48-51.

– Steinsson K, Jonsdottir S, Arason Gj, Kristjansdottir H, Fossadal R, Skaftadottir I, Arnason A. A study of the association of HLA DR, DQ, and complement C4 alleles with systemic lupus erythematosus in Iceland. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:503-5.

UTILIZACIÓN DE UNA RED NEURONAL EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

E. Moreno, I. Dávila, E. Laffond, F. Lorente, V. Moreno^a

Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Salamanca.
^aDepartamento de Informática y Automática. Universidad de Salamanca.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad incluyen una gran variedad de cuadros clínicos producidos por un mecanismo inmunológico. La respuesta inmunológica puede estar dirigida frente a epitopos únicos del fármaco, frente a conjugados del fármaco con proteínas del huésped, o frente a metabolitos del fármaco. El desconocimiento de los determinantes antigénicos de los distintos fármacos hace que el diagnóstico de hipersensibilidad a medicamentos sea bastante complejo y difícil en la mayoría de los casos.

Aunque cualquier medicamento puede producir una reacción de hipersensibilidad son los antimicrobianos y concretamente los antibióticos betalactámicos los fármacos más frecuentemente implicados.

Se conocen bastante bien los determinantes antigénicos de la penicilina y las pruebas cutáneas con dichos determinantes constituyen la técnica más útil actualmente para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE¹⁻³. Sin embargo, algunos pacientes con antecedentes de una reacción presentarán un resultado positivo en las pruebas cutáneas con el consiguiente riesgo de reacción tras la administración del antibiótico, aun en condiciones controladas. Además, aunque el riesgo es muy

bajo, las pruebas cutáneas no están exentas de riesgo de producir una reacción sistémica.

Por otro lado, las pruebas *in vitro*, fundamentalmente la determinación de IgE específica, aunque ha demostrado una buena correlación con las pruebas cutáneas tiene una sensibilidad inferior⁴.

La búsqueda de nuevas técnicas, exentas de riesgo, que nos sirvan para predecir qué pacientes presentan mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad, ha incrementado el interés por los métodos de predicción estadísticos o bien provenientes del campo de la inteligencia artificial. En este contexto, las redes neuronales artificiales han demostrado, dada su capacidad para clasificar, su utilidad para hacer predicciones diagnósticas⁵⁻¹².

La red neuronal artificial es un modelo computacional que comparte algunas de las características del cerebro. Consta de un determinado número de unidades sencillas, interconectadas, que procesan información calculando una señal de salida en función de una serie de señales de entrada. La red neuronal es capaz de analizar distintas variables asociadas pero no definitorias de una determinada enfermedad y reconocer, a través de un entrenamiento, distintos patrones. El entrenamiento de la red consistirá en un gran número de ejemplos de pacientes con o sin enfermedad.

Uno de los modelos de red más utilizado en el diagnóstico médico y que ha presentado mejores resultados es el denominado Perceptrón Multicapa. Este tipo de redes consta habitualmente de tres capas de "neuronas" o nodos; la primera es una capa de entrada que codifica las variables predictoras; la siguiente es una capa oculta que extrae hallazgos diagnósticos generales del patrón de entrada, y la tercera es una capa de salida que codifica el diagnóstico final en una clasificación resultado del análisis computacional. La información se propaga de capa en capa (de izquierda a derecha) por medio de las conexiones existentes entre las neuronas de cada una de ellas. La red producirá una salida basada en el patrón de entrada. Esta salida será comparada posteriormente con la correcta o esperada. La diferencia entre ambos valores se propaga de nuevo hacia las capas intermedias produciendo un cambio en el peso de las conexiones entre las neuronas con el fin de minimizar la diferencia entre la salida de la red y la correcta. El hecho de que el error se propague desde la capa de salida hacia la entrada es lo que hace que a este tipo de redes se les haya denominado también redes de propagación hacia atrás (*backpropagation*).

Los datos utilizados para el aprendizaje se denomi-

nan conjunto de entrenamiento. Durante el aprendizaje se procesan varias veces los mismos pares de vectores de entrenamiento y en cada paso del aprendizaje se modifican los pesos de las conexiones. De esta manera y utilizando múltiples ejemplos con un patrón de clasificación conocido la red aprenderá a reconocer los distintos patrones. El tiempo de aprendizaje es muy variable y puede durar segundos o semanas.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de una red neuronal artificial para predecir el riesgo de presentar hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en pacientes con antecedentes de reacción adversa con los mismos. Este sistema, desarrollado a partir de un grupo de pacientes en los que el diagnóstico se encuentra establecido a través del protocolo diagnóstico, podría ser de utilidad para predecir el riesgo de reacción en otros pacientes que acudan a consulta por este motivo y quizás hacerlo extensivo para otros fármacos para los que desconocemos sus antígenos y para los que, por tanto, no disponemos de los reactivos adecuados para el estudio.

Pacientes y métodos

Pacientes

El grupo de trabajo incluyó a 619 pacientes que fueron estudiados en nuestra consulta por una reacción adversa a un antibiótico betalactámico, durante el período comprendido entre abril de 1993 y junio del año 2000.

Se creó una base de datos en la que se incluyeron variables correspondientes a datos obtenidos de la anamnesis y otras con los resultados de las distintas pruebas diagnósticas. Las variables de la anamnesis incluyeron la edad, el sexo, los antecedentes de atopia, el tiempo transcurrido desde la reacción hasta el momento de la consulta, el antibiótico implicado, la vía de administración, el día de tratamiento en el que apareció la reacción, el periodo de latencia, el tipo de reacción presentada, si existió riesgo vital, el tratamiento recibido, la duración de la sintomatología e impresión diagnóstica positiva o negativa por parte del médico que realizó la historia clínica. En cuanto a las variables procedentes del diagnóstico se incluyeron los resultados de las pruebas cutáneas en *prick* e intradermoreacción para cada uno de los reactivos utilizados, y de la prueba de exposición controlada tanto para el estudio inicial como para la repetición del mismo en los pacientes negativos inicialmente. Por último, también se introdu-

jeron los resultados de la determinación de IgE total y específica frente a las distintas penicilinas.

Además, las variables cuantitativas fueron recodificadas, para su utilización posterior en la red neuronal, como variables cualitativas en lo que constituye un procedimiento de normalización de datos (valores 0/1).

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa informático SPSS versión 8.0 para Windows.

Aplicación de la red neuronal al problema propuesto

Para el problema estudiado, se ha utilizado una red neuronal perceptrón multicapa que fue construida con el entorno de desarrollo SNSS 4.1 (Stuttgart Neural Network Simulator). La red neuronal contenía tres capas: en la primera o capa de entrada se incluyeron 40 neuronas o nodos correspondientes a las variables procedentes de la anamnesis y de los resultados de las determinaciones de IgE específica (tabla I). Para la determinación del número de neuronas de la capa oculta se realizaron diferentes pruebas de entrenamiento y se comprobó que el tamaño mínimo que permitía reproducir el comportamiento del conjunto de entrenamiento incluía 30 neuronas. Por último, la capa de salida estaba constituida por una única neurona que correspondía al diagnóstico. Para cuantificar el comportamiento de la red, los datos disponibles se separan en dos conjuntos: entrenamiento y test. Con el primero de ellos se ejecutó el algoritmo de retropropagación correspondiente a la fase de aprendizaje, el cual termina cuando se verifique la condición de finalización (p.ej. error cuadrático medio menor de 0,005). Posteriormente, y para comprobar que no se ha perdido la capacidad de generalización se utiliza el segundo conjunto de test sobre el que se comparan las salidas estimadas y las reales. De esta manera se obtiene una medida fiable del resultado del procedimiento de aprendizaje, en términos de aciertos, falsos positivos y falsos negativos. Para ello, es necesario definir un valor umbral que permita categorizar o umbralizar el valor de la neurona de salida (se utilizó 0,7). Finalmente, se han de realizar un número suficiente de ensayos (ocho para este trabajo) para introducir de forma aleatoria los diferentes casos a cada uno de los conjuntos, así como para modificar su tamaño. Se obtienen, eliminando previamente el peor y mejor resultado, los valores medios de las medidas del comportamiento de la red neuronal.

Los resultados de la red fueron comparados con la impresión diagnóstica obtenida por el médico a través de la historia clínica.

Tabla I. Neuronas de la capa de entrada.

- (1) Sexo (0 varón, 1 mujer)
- (2) <30 años
- (3) 30 a 40 años
- (4) >40 años
- (5) Atopia
- Tiempo desde la reacción hasta el estudio
 - (6) <48 meses
 - (7) 48-96 meses
 - (8) >96 meses
- Antibiótico implicado
 - (9) Penicilina G
 - (10) Aminopenicilinas
 - (11) Penicilasa resistente
 - (12) Ureidopenicilinas
 - (13) Cefalosporinas de 1^a
 - (14) Cefalosporinas de 2^a
 - (15) Cefalosporinas de 3^a
- Vía de administración
 - (16) oral
 - (17) intramuscular
 - (18) intravenosa
- Día de tratamiento
- (19) Primer día
- (20) >1 día
- Período de latencia
 - (21) <45 minutos
 - (22) 45 minutos-5 horas
 - (23) >5 horas
- Tipo de reacción presentada
 - (24) Urticaria
 - (25) Anafilaxia
 - (26) Exantema
 - (27) Síncope
 - (28) Síntomas inespecíficos
 - (29) Eritema multiforme
 - (30) Eczema
 - (31) Prurito
- (32) Riesgo vital
- Duración de la clínica
 - (33) <1 horas
 - (34) 1-8 horas
 - (35) 8-24 horas
 - (36) >24 horas
- (37) IgE específica penicilina G
- (38) IgE específica penicilina V
- (39) IgE específica amoxicilina
- (40) IgE específica ampicilina

Resultados

De los 619 pacientes estudiados, 162 (26,2%) se diagnosticaron de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos. De ellos, 142 (22,9%) lo fueron en el estudio inicial o fase I, y 20 (3,2%) con la repetición a las 3 semanas de las pruebas cutáneas y de la exposición controlada (fase II) (Tabla II).

De los 142 pacientes diagnosticados en la fase I, 130 (21% y el 80,2% de todos los positivos) lo fueron por presentar un resultado positivo en las pruebas cutáneas. Éstas

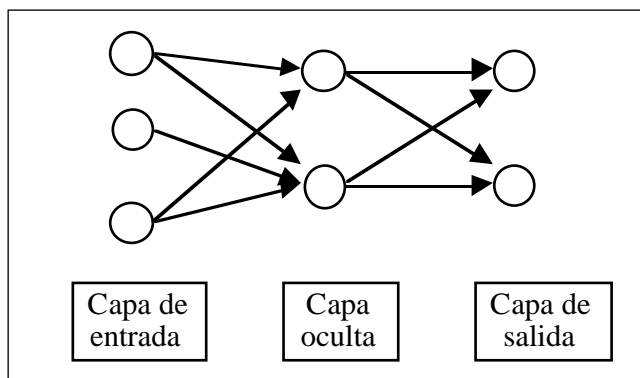


Fig. 1. Esquema de funcionamiento de una Red Neuronal Artificial.

resultaron positivas con la técnica de *prick* en 36 casos (5,8% y 22,2% de los alérgicos) y 94 (15,2% y 58% de los positivos) en intradermorreacción. En 12 sujetos (2,4% y 7,4% de los alérgicos), a pesar de que las pruebas cutáneas fueron negativas, se produjo una reacción tras la administración del antibiótico en la prueba de exposición controlada.

De los pacientes diagnosticados en la fase II, 18 lo fueron por presentar una reacción positiva en las pruebas cutáneas (2,9% del total estudiado y el 11,1% de los positivos) y dos de ellos (0,4% y 1,2%) por presentar una reacción con la prueba de exposición controlada con el medicamento sospechoso (tabla III).

Resultados del entrenamiento

Los resultados obtenidos con la red neuronal utilizando las 40 variables de entrada y considerando distintos umbrales se muestran en la Tabla IV. Escogimos el valor de 0,7 por ser éste el que arroja mejores resultados en conjunto: presenta una sensibilidad del 96,08%, una especificidad del 92,40%; un valor predictivo positivo (VPP) del 89,09% y un Valor predictivo negativo (VPN) del 97,33%. Sin embargo, tal como se observa en la tabla, los valores son bastante comparables con los cuatro puntos de corte. Así, la sensibilidad no varía considerando los umbrales de 0,5, 0,6 y 0,7, y disminuye con 0,8. La especificidad, VPP y VPN se incrementan al aumentar el umbral y el VPN desciende con el umbral de 0,8.

Cuando se comparan los resultados de la red con la impresión diagnóstica del médico a través de la anamne-

Tabla II. Resultados del estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Positivos Fase I	142	22,9
Positivos Fase II	20	3,2
Negativos	457	73,8
Total	619	100,0

Tabla III. Resultados del diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Prick</i> fase I positivo	36	22,2
Id fase I positiva	94	58
Provocación fase I positiva	12	7,4
<i>Prick</i> fase II positivo	2	1,2
Id fase II positiva	16	9,9
Provocación fase II positiva	2	1,2
Total	162	100,0

Tabla IV. Resultados de la red neuronal

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
0,5	96,08	89,87	85,96	97,26
0,6	96,08	92,30	87,5	97,29
0,7	96,08	92,40	89,09	97,33
0,8	94,11	93,75	92,30	96,15

Resultados expresados en tanto por ciento. VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo.

sis, se encuentra un mejor rendimiento global de la red neuronal (tabla V).

En la figura 2 se representan a través de barras los valores obtenidos por la red para un grupo de pacientes y mediante símbolos el diagnóstico real y la impresión diagnóstica del médico que realizó la historia clínica.

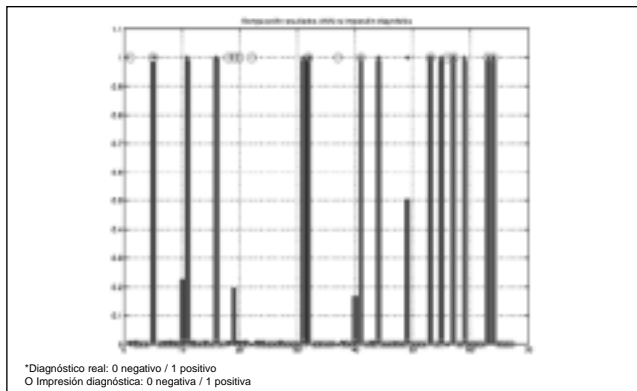


Fig. 2. Comparación de resultados obtenidos por la red frente a la impresión diagnóstica del médico.

Conclusiones

La red neuronal diseñada en este estudio ha demostrado ser una herramienta útil en la clasificación de los pacientes con historia de reacción adversa a antibióticos betalactámicos.

La sensibilidad, el VPP y VPN de la red neuronal han sido superiores a la impresión diagnóstica del médico.

Las redes neuronales artificiales podrían ser igualmente útiles en la identificación de pacientes con hipersensibilidad a otros fármacos.

Tabla V. Comparación de la impresión diagnóstica frente a la red neuronal

	Impresión diagnóstica	Red neuronal
Sensibilidad	69,75	96,08
Especificidad	96,08	92,30
VPP	96,08	92,40
VPN	94,11	93,75

Resultados expresados en tanto por ciento. VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo.

Referencias bibliográficas

- Sullivan TJ. Advances in the diagnosis and management of penicillin allergy. *N Engl J Allergy Proc* 1985 Spring; 6(2): 160-165.
- Álvarez Cuesta E, Puyana J, Ibáñez MD, Carrillo T, Sánchez M, Alcover R. Allergy to beta-lactamic antibiotics: clinical experience with a protocol of skin test with comercial antigens. *Ann Allergy* 1985; 55: 371.
- Ressler C, Mendelson LM. Skin test for diagnosis of penicillin allergy-current status. *Ann Allergy* 1987; 59: 167-170.
- MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; 9: 722-726.
- Sanz ML, García BE, Prieto I, Tabar A, Oehling A. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 89-93.
- Dassen WRM, Mulleneers R, Smeets J, den Dulk K, Cruz F, Brugada P, Kellens J. Self-learning neural networks in electrocardiography. *J Electrocardiol* 1990; 23 (Suppl): 200-202.
- Astion ML, Wilding P. Application of back-propagation neural networks to problems in pathology and laboratory medicine. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:995-1001.
- Floyd CE Jr., Lo JY, Yun AJ, Sullivan DC, Kornguth PJ. Prediction of breast cancer malignancy using an artificial neural network. *Cancer* 1994; 11: 2944-2948.
- Speight PM, Elliot AE, Jullien JA, Downer MC, Zakzrewska JM. The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer and precancer. *Br Dent J* 1995; 179: 382-387.
- Ioannidis JP, McQueen PG, Goedert JJ, Kaslow RA. Use of neural networks to model complex immunogenetic associations of disease: human leukocyte antigen impact on the progression of human immunodeficiency virus infection. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 464-471.
- Ronco AL. Use of artificial neural networks in modeling associations of discriminant factors: towards an intelligent selective breast cancer screening. *Artif Intell Med* 1999; 16: 299-309.
- Mobley BA, Schechter E, Moore WE, McKee PA, Eichner JE. Predictions of coronary artery stenosis by artificial neural network. *Artif Intell Med* 2000; 18: 187-203.