



Revisión Bibliográfica

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

Algunos aspectos de interés en la alergia medicamentosa.

Some interesting aspects in drug-induced allergy.

Dr. José Manuel Castellón Mortera¹, Dra. Sila T. Castellón Mortera², Dr. Álvaro Tomás González Marín³

Especialista de 2^{do} grado en Alergología. Profesor Auxiliar. Sancti Spíritus. Cuba ¹

Especialista de 2^{do} grado en Medicina Interna. Profesor Titular ²

Especialista de 2^{do} grado en Alergología. Profesor Asistente ²

RESUMEN

Se hace una breve descripción sobre la epidemiología y la clasificación de las reacciones adversas a medicamentos. Se conceptualiza la reacción por idiosincrasia y se expresan los criterios comunes entre la idiosincrasia y la reacción por hipersensibilidad. Se explica brevemente cómo un medicamento se convierte en alérgico y se enumeran los factores que influyen en el potencial alérgico de un medicamento. Se describen las manifestaciones alérgicas que corresponden a las reacciones inmunológicas de Gell y Coombs. Se exponen los pasos a seguir ante una probable alergia medicamentosa y se relatan algunos aspectos primordiales de la alergia a algunos medicamentos en particular.

DeCS: HIPERSENSIBILIDAD A LAS DROGAS

SUMMARY

A brief description is made about the epidemiology and classification of adverse reactions to medications. The reaction is conceptualized by idiosyncrasy and common approaches are expressed between idiosyncrasy and a reaction by hypersensitivity. A brief explanation is given of how a medication becomes allergenic, and the factors that influence in the allergic potential of a medication are enumerated. The allergic manifestations that correspond to immunologic reactions of Gell and Coombs are described. The steps to follow before a probable drug-induced allergy are exposed, and some essential aspects of allergy to some medications in particular are related.

MeSH: DRUG HYPERSENSITIVITY

INTRODUCCIÓN

Es indudable que han habido grandes avances en la industria farmacéutica lo que ha representado una infinidad de nuevos medicamentos muy eficaces desde el punto de vista terapéutico incluso con menos toxicidad pero contradictoriamente el reporte por reacciones medicamentosas ha aumentado considerablemente.

Está demostrado que los medicamentos no se utilizan en forma óptima lo cual depende en parte del desconocimiento por parte de los profesionales de la salud de los principios activos de los medicamentos que prescriben.

Se considera que una reacción adversa a un medicamento ocurre entre 1 a 50 % de los tratamientos impuestos y de éstas de 6 a 10 % son por hipersensibilidad inmunológica o alérgica. Hay varias clasificaciones de las reacciones medicamentosas, nosotros preferimos independientemente de si la reacción depende del paciente o del medicamento dividir las en 2 grandes grupos ¹.

1. No inmunológicas (90 %)
2. Inmunológicas (10 %)

Dentro de las reacciones medicamentosas no inmunológicas está la idiosincrasia que es una reacción cualitativamente anormal a un medicamento pareciéndose a las reacciones de hipersensibilidad y diferenciándose en que no ocurre por un mecanismo antígeno anticuerpo. Precisamente una de las grandes dificultades radica en diferenciar las reacciones de hipersensibilidad de las idiosincráticas ya que existen criterios comunes para ambas reacciones como son ²:

1. La reacción no debe parecerse a la acción farmacológica del medicamento.
2. La existencia de un período de latencia antes de que se manifieste la reacción y durante el cual el medicamento no provoca ningún efecto molesto con una duración desde unos pocos días hasta algunos años.
3. Medicamentos químicamente muy distintos pueden provocar reacciones idénticas.
4. La reacción puede ser reproducida por dosis muy pequeñas después de largos intervalos.
5. La administración del mismo medicamento al paciente después de su restablecimiento provoca la repetición de la misma reacción.
6. Las modificaciones histopatológicas en muchas reacciones no son específicas.

Los medicamentos producen reacciones alérgicas en virtud de su capacidad o de la capacidad de uno de sus metabolitos para inducir una respuesta inmunológica. La mayoría de los medicamentos funcionan inmunológicamente como haptenes, compuestos de peso molecular menor de 2000, que adquieren carácter antigénico al unirse a una proteína plasmática y se les denomina antígenos incompletos.

La estimulación de la síntesis de anticuerpos o la sensibilización de los linfocitos por un medicamento o por alguno de sus metabolitos requieren por lo común de su activación in vivo y de la unión covalente a proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos con excepción de las penicilinas semisintéticas que están contaminadas con proteínas micélicas o bacterianas y pueden ser causa directa de reacciones inmunológicas. Los medicamentos proteicos, sueros, vacunas, productos biológicos y extractos de alérgenos son intrínsecamente antigénicos y portan un alto riesgo de sensibilización alérgica. Son varios los factores que influyen sobre el potencial alérgico de un medicamento. Entre ellos:

1. Los defectos heredados en la detoxificación de los metabolitos activos de los medicamentos predisponen a los pacientes a reacciones de hipersensibilidad.
2. Es más probable la sensibilización por la administración tópica que por la oral o parenteral.
3. Una infección concomitante puede aumentar el riesgo de la alergia medicamentosa pero no la atopía y otras enfermedades inmunológicas.
4. Algunos enfermos reaccionan a múltiples medicamentos posiblemente debido a una base genética.
5. La alergia a un medicamento determinado es independiente de sus propiedades farmacológicas, pero altamente dependiente de la facilidad con la cual el medicamento o sus metabolitos se enlazan covalentemente con las proteínas portadoras.

6. Los niños son mucho menos susceptibles que los adultos, las reacciones medicamentosas alérgicas o inmunológicas se incluyen dentro de la clasificación general de las reacciones alérgicas de Gell y Coombs^{3,4}

Las reacciones de tipo I son mediadas por anticuerpos reagínicos del tipo IgE aunque también pueden intervenir anticuerpos IgG e IgM. Pueden ocurrir con cualquier medicamento pero los más frecuentes son las sulfonamidas y las penicilinas. Incluyen: la anafilaxia, la urticaria y el angioedema.

Las reacciones de tipo II o citotóxicas son dependientes del complemento y envuelven los anticuerpos IgG e IgM. Se forman complejos formados por el medicamento, el anticuerpo y el complemento que se fijan a una célula de cualquier tipo circulante en la sangre dando como resultado la lisis celular de los eritrocitos, los leucocitos o las plaquetas. Como ejemplos tenemos: La anemia hemolítica, la trombocitopenia, la agranulocitosis y la nefritis intersticial.

Las reacciones de tipo III o mediadas por complejos antígeno-anticuerpo en los que intervienen los anticuerpos IgG, IgM y el complemento. La enfermedad es una vasculitis de varios sistemas, en la cual los complejos inmunitarios se depositan a lo largo de la superficie endotelial de los vasos sanguíneos, estimulando la inflamación y el daño de la pared vascular. Entre ellas tenemos la enfermedad del suero, el lupus eritematoso inducido por drogas y diversas vasculitis sistémicas y cutáneas.

Las reacciones de tipo IV son mediadas por células y aparecen como consecuencia de la sensibilización local debido a un medicamento aplicado en la piel o mucosas. En este grupo tenemos las dermatitis por contacto exantema fijo, las reacciones pulmonares agudas y otras reacciones⁵.

Existen otros grupos importantes de reacciones que se denominan pseudoalérgicas ya que aunque clínicamente pueden tener las mismas manifestaciones, son reacciones de hipersensibilidad no inmunológicas, inclusive pueden dar una reacción anafilactoide. Estas reacciones son provocadas por medios de contraste radiológicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y Aspirina (ASA).

En general los medicamentos que causan más reacciones alérgicas o pseudoalérgicas son:

1. Antibióticos, principalmente betalactámicos (45%) y las sulfas (6%).
2. Analgésicos como las pirazolonas.
3. ASA y AINE.
4. Antiepilépticos.
5. Aditivos y colorantes usados en los medicamentos.
6. Medios de contraste radiológicos.

DESARROLLO

DIAGNÓSTICO

Debemos tener en cuenta que todas las reacciones alérgicas a medicamentos tienen una serie de características generales a todas y que son:

1. Se produce en un pequeño porcentaje de la población a la que se le administra el medicamento y puede tener lugar con pequeñas dosis de esta.
2. Se produce solamente después de haber sido expuesto el paciente al medicamento. Una sensibilización ante la primera exposición sugiere sensibilización previa por un

medicamento con el que reacciona de forma cruzada o por un antígeno o una exposición inadvertida.

3. Se produce un período de latencia durante el cual el medicamento puede administrarse sin desencadenar efectos adversos.
4. Una vez que se ha desarrollado hipersensibilidad, la reacción ocurre con el uso subsiguiente del medicamento en dosis muy inferiores a las terapéuticas.
5. Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a medicamentos no se parecen a sus acciones farmacológicas conocidas ni a los síntomas de la enfermedad en tratamiento.
6. Los síntomas suelen desaparecer a los 3 a 5 días de suspender el medicamento.
7. Cuando se administra de nuevo el medicamento, reaparecen los síntomas.

El diagnóstico de la alergia a medicamentos se basa habitualmente en una historia clínica detallada y en la exploración física. La historia clínica elaborada minuciosamente debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Identificar todos los medicamentos sin excepción aunque sean aparentemente inocuos y se le hayan administrado antes.
2. Determinar la vía de administración, la duración del tratamiento y la exposición previa al medicamento.
3. Detallar las manifestaciones clínicas iniciales y correlacionarlas con las diversas formas de alergia medicamentosa.
4. Determinar si el paciente continuó recibiendo el medicamento tras el comienzo de la reacción y cuál fue el resultado.
5. La desaparición de los síntomas después de su supresión inducen sospecha de alergia a él. Tener en cuenta los medicamentos de depósito o con vida media prolongada.

Las manifestaciones clínicas de la alergia a los medicamentos se determinan por el tipo de reacción inmunológica que interviene en la respuesta. La reacción inmediata más importante mediada por IgE es la anafiláctica que se presenta en unos minutos y pone en peligro la vida del paciente si no se trata de inmediato. Se manifiesta en la piel con urticaria y edema de Quincke; en las vías aéreas con broncoespasmo y edema laríngeo; en el aparato digestivo con diarreas, náuseas y vómitos; en el aparato cardiovascular con hipotensión, arritmia y shock y en el sistema neurológico con pérdida de la conciencia y convulsiones.

Las reacciones no inmediatas pueden presentarse desde unas horas a varios días y se manifiestan en 80 a 90 % en la piel como urticaria, edema angioneurótico, dermatitis eritemapapulosa, eritema multiforme, púrpura, reacciones fotoalérgicas.

Con menos frecuencia se manifiesta como asma, síndrome de Loeffler, enfermedad del suero, vasculitis, artritis, lupus, anemia hemolítica. Después de haber realizado el ejercicio mental de identificación de las probables drogas ofensoras y el tipo de reacción se procede a la posible confirmación de la alergia medicamentosa para lo que se realizan pruebas in vivo, pruebas in vitro y pruebas de provocación.

Las pruebas in vivo son pruebas en que se prueba la piel de la persona sospechosa y deben comenzar por los métodos de puntura (Prick) o escarificación (Scratch), posteriormente se hacen las pruebas intradérmicas. Las pruebas de parche son de utilidad en la dermatitis por contacto a medicamentos u otras sustancias.

Las pruebas in vitro si bien serían las ideales por no presentar ningún riesgo para los pacientes, ninguna puede servir como diagnóstico definitivo ni son aceptadas universalmente. Entre ellas tenemos:

1. Pruebas de RAST para determinar IgE específica por ejemplo para determinantes antigénicos de la penicilina como el peniciloil. Debe correlacionarse con los resultados de las pruebas cutáneas y de provocación.
2. El test de transformación linfocitaria (LTT). Una variante del LTT realizado por flujo citométrico puede ser útil en el diagnóstico de daño hepático por alergia a drogas.
3. El ensayo colorimétrico basado en tetrazolium que es una variante del LTT.
4. La prueba de lisis de leucocitos específicas (SLLT) de la que se han descrito varias variantes.
5. Las pruebas de estimulación alérgica celular (CAST) para medir la producción de sulfidoleucotrienos por leucocitos aislados. Una variante de ésta, el CAST-ELISA se ha usado con éxito en las reacciones de tipo inmediato a los antibióticos betalactámicos en Suiza.
6. Determinación de niveles séricos totales de IgE, que aumenta en las reacciones alérgicas agudas. También se realizan pruebas in vitro para anticuerpos IgG e IgM específicamente en las enfermedades producidas por anticuerpos citotóxicos, por ejemplo: enfermedades hematológicas.
7. Precisar la liberación de histamina de los mastocitos y de los basófilos.
8. Producción de linfocinas para demostrar linfocitos sensibilizados.

Las pruebas de provocación, que tienen como vías más comunes la conjuntival y la oral, aunque también puede usarse la vía subcutánea, debe tenerse en cuenta que deben hacerse por un médico experimentado, con dosis de prueba, en condiciones controladas disponiendo de tratamiento de urgencia.

ASPECTOS PRIMORDIALES DE ALGUNOS MEDICAMENTOS

La alergia a algunas drogas puede también estar asociada con condiciones patológicas individuales como son:

1. La alergia al dextran en las enfermedades inflamatorias, crónicas, osteomielitis, artritis, infecciones urinarias, etc.
2. La alergia al cloranfenicol en infecciones severas.
3. La alergia a sulfonamidas en el SIDA.
4. La alergia a la vancomicina en la endocarditis.
5. La alergia al alopurinol en la deficiencia renal.

Las reacciones alérgicas a la penicilina son comunes en la práctica médica, su incidencia fluctúa entre 0.7 y 10 % de aquellos que la reciben, un 10 % de los casos presentan anafilaxia y de estos el 10 % mueren. Para desarrollar alergia a la penicilina es necesario contacto previo con la misma aunque este en ocasiones puede ser oculto.

En ocasiones se sobre diagnostica esta alergia pues la presencia de un exantema puede deberse a la infección subyacente y no a la penicilina. Tener en cuenta que los anticuerpos sensibilizantes están dirigidos mayoritariamente contra el anillo beta lactámico por lo que por reactividad cruzada interesan las penicilinas semisintéticas y las cefalosporinas, por lo que las cefalosporinas y el meropenem deben usarse con cautela, el imipenem debe evitarse por completo y el astreonam no parece presentar un gran riesgo⁶⁻¹¹.

La alergia a las sulfonamidas y especialmente la incidencia de reacciones al sulfaprim entre pacientes hospitalizados es entre 3 y 6 %. Las evidencias sugieren que algunas reacciones a las sulfonamidas son mediadas por IgE. Las reacciones que más frecuentemente producen son erupciones cutáneas y fiebre medicamentosa entre el 7° y 10° día de tratamiento, menos frecuentemente producen vasculitis, una reacción pulmonar, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Se han reportado severas reacciones inducidas por la desensibilización con sulfaprim. No

hay otra vía práctica que la provocación con la droga para identificar pacientes alérgicos a las sulfonamidas ⁴.

Generalmente los pacientes sensibles a la aspirina también reaccionan con las drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINE) sin embargo pueden tolerar el salicilato de sodio y el acetaminofen.

El tratamiento usual de la intolerancia a la aspirina y las DAINE es la estricta evitación. Se ha intentado experimentalmente la desensibilización con aspirina reportando éxito ².

Los anestésicos locales son probados en la piel primero con la prueba de Prick a dilución adecuada, si esta es negativa se realiza la prueba intradérmica también a dilución adecuada y en caso de ser negativa se hacen pruebas de provocación en dosis progresivas por vía subcutánea hasta alcanzar las dosis plena.

La mayor cantidad de reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos locales se atribuyen a la procaína. La antigenicidad de este anestésico como la de otros compuestos de tipo ester radica en su forma estructural y que en los productos de su elaboración está el ácido para-amino-benzoico (PABA), compuesto altamente antigénico capaz de inducir la formación de anticuerpos o sensibilizar linfocitos, también debe tenerse en cuenta que algunos de estos contienen epinefrina por lo que no deben utilizarse para pruebas por producir confusión ⁵.

Las reacciones alérgicas a la insulina pueden estar localizadas en el sitio de la inyección o ser sistémicas y generalizadas. Las reacciones locales ocurren en aproximadamente 5 % de todos los diabéticos. Tales reacciones son generalmente transitorias y clínicamente significativas en menos del 5 % de los pacientes.

Estas reacciones dérmicas pueden ser monofásicas o bifásicas (inmediata y tardía). Raramente los diabéticos pueden desarrollar una reacción de Arthus a la insulina.

La mayoría de las reacciones a la insulina cederán espontáneamente con la administración continuada del mismo tipo de insulina comercial y de esa forma no requieren evaluación ni tratamiento. Para las reacciones locales persistentes debe dividirse la dosis de insulina en mitades y darla en sitios separados con o sin la administración de antihistamínicos locales; también cambiar a otra preparación de insulina comercial puede ser útil. La urticaria generalizada y otras reacciones alérgicas sistémicas son infrecuentes y en caso de ocurrir requieren hospitalización. Existen protocolos de desensibilización rápida y lenta a la insulina siendo preferible la última ².

En las reacciones a medios de contraste radiográfico (MCR) se ha reportado que después de una reacción anafilactoide a dichos medios, el riesgo de una reacción en una re-exposición es tan alta como de un 30 %. La incidencia y la severidad de reacciones subsiguientes usando MCR convencionales ha sido reducida usando protocolos de pre-tratamiento con corticosteroides, antihistamínicos y simpaticomiméticos.

Existen nuevos MCR más caros, de más baja molaridad que están asociados con menores reacciones anafilácticas. De esa forma es recomendable el uso de MCR poco iónicos y medicación previa para todos los pacientes con una historia de reacción anafilactoidea sistémica ^{12,13}.

En cuanto a las reacciones a agentes biológicos tenemos que las reacciones anafilácticas a las inmunoglobulinas E.V son raras pero pueden ocurrir en pacientes con deficiencia selectiva de IgA o con inmunodeficiencia variable común en quienes anticuerpos anti-IgA se han desarrollado con exposiciones previas a inmunoglobulinas. Antes del uso de antisuero heterólogo, las pruebas cutáneas de alergia deberán realizarse como se prescribe en el prospecto.

En cuidadosos estudios controlados, niños que tenían anticuerpos IgE al huevo, pero no a la vacuna triple demostrada por pruebas cutáneas, toleran bien la vacuna triple sin dificultades, incluso niños con pruebas intradérmicas positivas a la vacuna Triple se ha encontrado toleran esta vacuna sin dificultad.

Como medida de precaución para administrar la vacuna, se administran inyecciones de la vacuna plena comenzando por 0.05 ml a 15 ó 20 minutos por vía subcutánea hasta alcanzar la dosis de 0.5 ml y posteriormente mantener en observación al paciente durante 2 horas¹⁴.

Existen otros grupos importantes de reacciones que se denominan pseudoalérgicas ya que aunque clínicamente pueden tener las mismas manifestaciones, son reacciones de hipersensibilidad no inmunológicas, inclusive pueden dar una reacción anafilactoide. Estas reacciones son provocadas por medios de contraste radiológicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y Aspirina (ASA) 3.

En general los medicamentos que causan más reacciones alérgicas o pseudoalérgicas son:

Antibióticos, principalmente betalactámicos (45%) y las Sulfas (6%)
Analgésicos como las pirazonas.
ASA y AINE.
Antiepilépticos.
Aditivos y colorantes usados en los medicamentos.
Medios de contraste radiológicos.

CONCLUSIONES

Las pruebas para confirmar la sensibilidad a drogas específicas son escasas. Los problemas básicos son que:

1. Muchas reacciones inmunológicas a medicamentos son debidas a los metabolitos más que a los medicamentos originales.
2. Los metabolitos para la mayoría de los medicamentos (excepto la penicilina) no están claramente identificados.
3. Los metabolitos son compuestos químicos de pequeño peso molecular, tales como haptenos y deberán estar combinados con proteínas portadoras para ser útiles para diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellón Mortera JM. Reacciones a medicamentos y drogas. Actualidad en Alergia 1982; 2(2): 47-71.
2. Mellon MH, Schatz M, Patterson R. Alergia a fármacos. En: Manual de Alergia e Inmunología. Diagnóstico y tratamiento. 2da ed. México: Salvat; 1990. P.293-327.
3. Pérez Martín Jesús. Diagnóstico de Alergia a medicamentos. Rev. Alergia Méx 1997; 44(1):1-3.
4. López Tiro JJ, Orea Solano M. Hipersensibilidad a medicamentos. Rev. Alergia Mex 2001; 48(1):4-8.
5. De Saxo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA 1997 Dec; 278(22):1895-1906.
6. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. Arch Inter Med 1992 May; 152:930-937.
7. López Tiro JJ, Orea Solano M, Sandoval GF, Gómez Vera J. Pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores en pacientes con alergia dudosa a la Penicilina. Rev. Alergia Méx. 2001; 48(3):80-7.
8. Hipersensibilidad a las penicilinas: alteraciones. Bol Terapéutica Andaluz 1992 Sept; 8(9).
9. Montoya F. Penicilina y pruebas de sensibilidad. Iatreia 1996 Dic; 9(4): 151-58.
10. La Alergia a la penicilina. Medicamentos y terapéutica 1997 Abr; 16(2):10-12.
11. Norby SR, Newell KL, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meroperem: Internacional clinical experience fased on the first 3125 patients treated with meroperem. J Antimicrobial Chemother 1995; 36(17):207-23.
12. Guillen Toledo J, Guido Bayardo R, Vargas Caamaño ME. Reacciones a medios de contraste yodados sin muertes. Experiencia durante 29 años. Rev Alergia Mex 1998 Jul-Ago; 45(4):112-115.
13. Leyva Carmona MI, Orea Solano M. Reacciones adversas a los medios de contraste. Rev Alergia Mex 1997 Sept-Oct; 45(5):128-35.
14. Casanova Bellido M, Ferriz Mas B, Moreno Vázquez AM, Casanova Román M. Reacciones adversas a las vacunas. An Esp Pediatr. 1993 Jun: 189-93.