

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 9:
INMUNOLOGÍA

Tema 9.3:
REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS

Dra. Jéssica Salinas L.





I: DEFINICIONES

I.1.- DEFINICION OMS: REACCION ADVERSA A DROGAS

Cualquier reacción dañina, resultante de una intervención relacionada al uso de productos medicinales que alerta respecto de posibles riesgos en futuras administraciones del medicamento y que requiere de una prevención ó tratamiento específico, ó un cambio de dosis ó la suspensión de este producto.

En términos generales, podríamos decir que es una respuesta no deseada y usualmente inesperada, secundaria al uso de un fármaco utilizado en dosis recomendadas, independiente del propósito terapéutico, diagnóstico o profiláctico de su utilización.

I.2.- CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS

REACCIONES ADVERSAS TIPO A

Corresponden al 80% de las reacciones adversas: afectan a cualquier individuo y son predecibles: reacciones tóxicas por sobredosis ó excreción disminuida, interacciones entre medicamentos, efectos colaterales.

REACCIONES ADVERSAS TIPO B

Corresponden al 20% restante, afectando solo a individuos susceptibles y por lo tanto, son **impredecibles**: reacciones idiosincrásicas, intolerancias, reacciones inmuno-alérgicas

a) ALERGIA A FÁRMACOS

Corresponden a reacciones adversas a fármacos con un mecanismo inmunológico claramente establecido. Estas reacciones requieren de una exposición previa al fármaco (tiempo necesario para la sensibilización inmunológica), antes de que aparezca la reacción clínica. Frente a la re-exposición del individuo al mismo fármaco, a una dosis habitualmente tolerada por otros sujetos, reproduce los mismos síntomas y signos.

P.e: alergia a la penicilina

b) INTOLERANCIA A MEDICAMENTOS

Corresponden a reacciones adversas a medicamentos, debidas a mecanismos enzimáticos, en que los síntomas son gatillados por la acumulación relativa de ciertos metabolitos o productos de estas vías enzimáticas.

P.e.: Intolerancia a la aspirina (síntomas por acumulación de leucotrienos)

c) REACCIONES IDIOSINCRÁTICAS

Son reacciones inesperadas, no relacionadas a la dosis o efecto farmacológico de la droga administrada, sin un mecanismo conocido.

P.e: Hipertermia maligna por anestésicos volátiles

II.- EPIDEMIOLOGIA

Si bien no existen datos estadísticos precisos, por problemas de sub ó sobre diagnóstico, se estima que la alergia a fármacos (AF) puede desarrollarse en un 5 a 10% de los pacientes que usan algún medicamento y cerca del 3% de las atenciones en los Servicios de Urgencia es por una alergia medicamentosa.

Se estima que cerca de un 6,5% de todos los ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas a fármacos (1), y de estos pacientes un tercio puede corresponder a una reacción alérgica, con una mortalidad de 0,1% en servicios de Medicina.,

III.- FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo relacionados con el paciente y otros con el fármaco, que se detallan en la tabla nº1:

Tabla nº1:
Factores de riesgo para el desarrollo de una alergia a fármacos

RELACIONADOS CON EL PACIENTE	
HISTORIA	El antecedente de una reacción adversa previa a un fármaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una nueva reacción.
EDAD	Más frecuente en adultos que en niños o ancianos
SEXO	Más frecuente en mujeres
GENÉTICA Atopia	Solo predispone a reacciones más severas, pero los pacientes atópicos tienen el mismo riesgo de desarrollar una AF que la población general.
Polimorfismos genéticos	Acetiladores lentos: mayor riesgo de tener reacciones con fármacos como hidralazina o sulfasalazina. Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa: mayor riesgo con sulfas o dapsona, quinolonas y otros. Ciertos polimorfismos del HLA se relacionan con alergia a fármacos, p.e. HLA B57 con alergia a abacavir en pacientes HIV+
ENFERMEDADES CONCOMITANTES	Infecciones virales (HIV, mononucleosis) Lupus eritematoso sistémico Fibrosis quística (por uso frecuente y prolongado de antibióticos)
RELACIONADOS CON LA DROGA	
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LAS DROGAS	Los fármacos que producen alergias con mayor frecuencia son los antibióticos beta-lactámicos, AINEs, medio de contraste, bloqueadores neuromusculares
INMUNOGENICIDAD	Los fármacos proteicos, de alto peso molecular y aquellos capaces de formar haptenos, son más inmunogénicos y capaces de inducir reacciones mediadas por IgE.
VIA DE ADMINISTRACIÓN	La vía tópica es la que induce mayor



	sensibilización, seguida por la sistémica y luego la oral. Una vez que el paciente está sensibilizado, es la vía sistémica la que presenta el mayor riesgo de inducir reacciones severas.
DOSIS	La administración prolongada ó el uso intermitente de un fármaco es un factor de riesgo de sensibilización.

IV.- INMUNOPATOGENIA

IV.1.-¿CÓMO SE PRODUCE LA SENSIBILIZACIÓN A MEDICAMENTOS?

El reconocimiento de pequeñas moléculas como las drogas (generalmente con $PM < 1000$ Da) por los receptores de linfocitos T y B, se explica por su capacidad de formar haptenos: se unen de forma covalente y estable a péptidos ó proteínas de mayor PM, modificándolas y transformándolas en inmunogénicas. Los receptores del linfocito B (inmunoglobulinas de superficie) son capaces de reconocer directamente este complejo proteína-hapteno, en tanto que el linfocito T reconoce un complejo péptido-hapteno, que le es presentado por una célula presentadora de antígenos en el contexto de una molécula de MHC clase 2, producto del procesamiento de este complejo proteína-hapteno en sus fagolisosomas. Algunas drogas como el sufametoxazol, no tienen reactividad química, pero al ser metabolizadas, generan haptenos inmunogénicos capaces de unirse a proteínas. Se las denomina pro-haptenos.

Existen otras dos formas por las cuales el linfocito T reconoce estos químicos: el hapteno puede unirse directamente a un péptido ya procesado y que está siendo presentado a linfocitos T en una molécula de MHC, o puede unirse directamente a una molécula MHC, transformándola en inmunogénica.

Una hipótesis más reciente considera la posibilidad de que ciertas drogas activen directamente el receptor de linfocitos T, en una interacción farmacológica (concepto p-i).

IV.2.- MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO EN REACCIONES A DROGAS

Luego de ocurrida la sensibilización al fármaco, la respuesta linfocitaria puede ser predominantemente de anticuerpos o predominantemente celular, hechos que tienen una directa relación con los síntomas clínicos que predominarán en cada paciente (tabla nº2).

En las reacciones de tipo I, se sintetizarán IgE específicas a uno o varios epitopes del medicamento. Esta IgE, se adosan a la superficie de mastocitos a través de receptores $Fc\epsilon$. Cuando el paciente vuelve a tomar contacto con el fármaco, el entrecruzamiento de estos receptores gatilla una cascada de señales intracelulares cuyo resultado final es la degranulación del mastocito. Los principales componentes de los gránulos, liberados durante este proceso, son la histamina, la triptasa y el PAF (factor activador de plaquetas). Cuando estos compuestos, llamados aminas vasoactivas actúan sobre sus receptores, se gatillan los síntomas clínicos; sobre los vasos sanguíneos producen vasodilatación (clínicamente manifestada por urticaria, angioedema e hipotensión), sobre las fibras musculares lisas, vasoconstricción (clínicamente manifestada por broncoespasmo, cólicos intestinales). Durante esta activación de mastocitos, también ocurren fenómenos tardíos: liberación de prostaglandinas y leucotrienos por activación de la vía del ácido araquidónico y síntesis de citoquinas. Estos mediadores son los responsables de las reacciones

clínicas tardías ó bifásicas observadas en los pacientes (rebrote de la urticaria, nuevo episodio de broncoespasmo).

Ciertos fármacos tienen la capacidad de inducir una degranulación directa del mastocito, sin mediar la IgE (medio de contraste, vancomicina, opiáceos), por mecanismos no del todo esclarecidos: hiperosmolaridad, activación del complemento, acción directa sobre otros receptores del mastocito.

En las reacciones de tipo II, se producen IgG ó IgM circulantes, las cuales serán capaces de unirse al fármaco en la superficie celular (en particular glóbulos rojos, plaquetas ó leucocitos. Esta unión puede inducir dos fenómenos: por una parte, puede activar localmente el complemento, lo cual llevará a la lisis celular, y por otra puede facilitar la fagocitosis de estas células en el sistema reticulo-endotelial.

En las reacciones de tipo III, los anticuerpos formados se unen al fármaco o sus metabolitos circulantes, y estos complejos inmunes se irán a depositar en órganos donde el flujo sanguíneo es turbulento y más lento (glomérulos y superficies serosas, generando artritis, pleuritis, pericarditis), activando el complemento y la inflamación en los sitios de depósito.

En las reacciones de tipo IV, se activan los linfocitos. Cuando las células activadas son linfocitos T helper tipo 1, secretores de Interferón gamma (INF γ), activan a los macrófagos, los cuales serán las células efectoras finales del daño (mecanismo IVa). Cuando se activan linfocitos de tipo T helper 2, la secreción de citoquinas como IL4 e IL5, atraerá eosinófilos a los tejidos. La liberación del contenido de los gránulos de estas células (p.e. proteína catiónica del eosinófilo) será la causa del daño observado en estos cuadros (mecanismo tipo IVb). Este mecanismo de daño se superpone a la fase tardía de las reacciones de hipersensibilidad tipo I, en la que también observamos una participación de los eosinófilos. En el mecanismo IVc, las principales células involucradas son los linfocitos CD8 y CD4, con propiedades citotóxicas directas: al liberar perforinas y granzimas, destruyen en forma directa a la célula blanco, fundamentalmente por un mecanismo de apoptosis. El mecanismo más novedoso, es el IVc, en el cual los linfocitos T CD4, producen grandes cantidades de IL8, un potente quimiotáctico de neutrófilos. En este caso, el daño es inducido por la acción de las enzimas neutrofílicas.

Cabe señalar que esta clasificación es esquemática y con fines docentes. En la práctica clínica, un proceso puede predominar sobre otro, pero pueden aparecer características de uno u otro en diferentes cuadros clínicos.

IV.3.- ROL DE LAS INFECCIONES

Si bien el rol preciso de las infecciones en el desarrollo de una alergia a fármacos se desconoce, se postulan dos mecanismos principales:

- 1) Reactividad cruzada con células propias modificadas por el fármaco.
- 2) Gatillantes: una sensibilización subclínica puede hacerse evidente por la acción de citoquinas pro-inflamatorias.

Por años se ha conocido la relación entre ciertos cuadros virales y el desarrollo de reacciones alérgicas a medicamentos: exantema por amoxicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa, aumento del riesgo de erupciones por drogas en pacientes HIV+.

En el caso del síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), los virus herpes humanos (HHV6 y 7, CMV, VEB) parecieran tener un rol fundamental. La hipótesis más aceptada actualmente, es que existiría una re-activación de algún virus herpes humano inducida por la inmunosupresión que causan las drogas responsables de este síndrome. Al aparecer el rash, se reconstituye la función inmune, en particular los linfocitos virus específicos, los cuales

serían responsables del curso en brotes de este cuadro. Estos linfocitos tendrían además el potencial de reaccionar en forma cruzada con los fármacos.

Tabla nº 2:
Resumen de los mecanismos de daño

Clasificación de las reacciones	Tipo de respuesta inmunológica	Características patológicas	Sintomatología clínica	Ejemplos
Tipo I	Linfocitos B / IgE	Degranulación de mastocitos	Urticaria, prurito, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia	Anafilaxia intraoperatoria (alergia a bloqueadores neuromusculares)
Tipo II	Linfocitos B / IgG y FcR	Citotoxicidad mediada por Anticuerpos	Citopenias	Trombopenia inducida por cefalosporinas
Tipo III	Linfocitos B / IgM, IgG, Complemento	Depósito de complejos inmunes	Vasculitis, reacciones lupus-like	Hidralazina, propiltiouracilo
Tipo IV	Linfocitos T			
IVa	LTH1/ INF γ	Activación monocitos	Eczema	Dermatitis de contacto por antibióticos tópicos
IVb	LTH2/IL4/IL5	Inflamación eosinofílica	Exantemas maculopapulares y bulosos	Rash maculopapular por amoxicilina
IVc	Linfocitos citotóxicos, vía perforinas y granzimas	Infiltración CD4+/CD8+ citotóxicos	Eczema y exantemas maculopapulares, bulosos, y pustulosos	Sd Steven-Johnson por anticonvulsivante
IVd	IL8	Reclutamiento y activación de neutrófilos	Exantema pustuloso	Pustulosis exantemática aguda

V.- CUADRO CLINICO

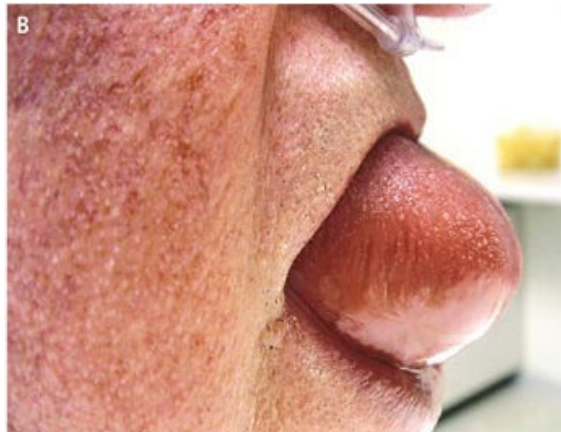
La sintomatología clásica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I son la urticaria (Foto nº1) y el angioedema (Foto nº2)

Foto nº1:
Urticaria por amoxicilina



Gentileza Dra. Marinovic

Foto nº2:
Angioedema lingual inducido por IECA



En: Sjoerd W. NEJM 2006; 355(3)

Cuando el angioedema alcanza la laringe, el paciente presenta disfonía y/o disfagia, junto con una tos característica, que en su forma más severa puede conducir a la asfixia. Cuando la degranulación de mastocitos es más masiva, puede también haber broncoespasmo, dolor abdominal tipo cólico con diarrea, y contracciones uterinas (que en una embarazada puede llevar al aborto o al parto prematuro); todos estos síntomas debidos a la contracción de la musculatura lisa. El cuadro más severo es el shock anafiláctico (cuadro potencialmente fatal), reconocible por la hipotensión marcada y la taquicardia, que acompañan a los síntomas previamente descritos.



El prurito también está presente en estos cuadros, y cuando el cuadro debuta con prurito palmo-plantar y/o del cuero cabelludo, debe ponerse atención ya que puede constituir un pródrómo al shock anafiláctico.

Los fármacos que clásicamente inducen este tipo de reacciones son los antibióticos, en particular la penicilina, y los bloqueadores neuromusculares usados en anestesia general. El tiempo requerido para que un paciente se sensibilice es variable: puede tomar años ó ocurrir intra-tratamiento, pero la aparición de la sintomatología es inmediata, dentro de la primera hora de ingerido el fármaco o dentro de los primeros minutos si la aplicación es endovenosa.

Algunos medicamentos, como los opiáceos, los medios de contraste, la vancomicina y otros, son capaces de inducir síntomas similares y de la misma gravedad que los descritos para la hipersensibilidad de tipo I, aunque por un mecanismo de histaminoliberación directa.

Es raro que las citopenias, características de las reacciones de hipersensibilidad de tipo II, se manifiesten clínicamente como anemia hemolítica ó púrpura trombocitopénico; la mayoría de las veces constituyen hallazgos en el hemograma.

Respecto de las reacciones de tipo III, también conocidas como enfermedad del suero, uno de los síntomas cardinales es la aparición de una urticaria vasculítica: son ronchas fijas, de color violáceo ó purpúricas (Foto nº3).

Foto nº3:
Vasculitis leucocitoclástica



Gentileza Dra.Marinovic

Pueden haber otros síntomas por el depósito de complejos inmunes: serositis (artralgias y artritis, dolor pleurítico, dolor abdominal), y compromiso renal, con hematuria y proteinuria. Dependiendo de si el paciente estaba previamente sensibilizado, o de si se sensibilizó intra-tratamiento, este cuadro puede presentarse al cabo de la primera semana de tratamiento, hasta 21 días después de terminado el tratamiento. Antiguamente este cuadro se veía con frecuencia cuando se usaban sueros de origen equino (p.e. anti-difterico, tetánico), y actualmente podemos ver cuadros similares con algunos anticuerpos monoclonales, drogas como la hidralazina, y en Europa se describieron numerosos casos pediátricos con el cefaclor, una cefalosporina de segunda generación.

Un cuadro que se observa con relativa frecuencia en la práctica clínica, es el eritema nodoso (Foto nº4), que corresponde a una vasculitis del tejido adiposo subcutáneo, y que se manifiesta por la aparición de nódulos aislados, de 3 a 5 cms de diámetro en las piernas, dolorosos y con aumento de temperatura local, en general asociados al uso de AINEs o de anticonceptivos orales. Variados

tipos de infecciones también pueden causar estas lesiones, por lo que el diagnóstico diferencial es muy importante en estos casos.

Foto nº4:
Eritema nodoso



En: www.medspain.com

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, también denominadas retardadas, se manifiestan principalmente como cuadros cutáneos, que se inician en promedio 72 horas luego de iniciado un tratamiento farmacológico, y que también tienen tiempos muy variables de sensibilización (años hasta intra-tratamiento).

El cuadro más frecuente es el exantema maculopapular (Foto nº5) característico en niños tratados con amoxicilina ó en pacientes VIH tratados con cotrimoxazol. Las lesiones iniciales son de tipo macular rojas o rosadas, que rápidamente se hacen maculopapulares y confluentes que pueden ser pruriginosas, y es raro que comprometa mucosas u otros órganos. Al resolverse, generalmente se produce una fina descamación de la piel.

Foto nº5:
Exantema maculopapular inducido por amoxicilina



Una lesión patognomónica de alergia a medicamentos, es es el exantema medicamentosos fijo (Foto nº6): consiste en la aparición de placas redondeadas eritematosas y edematosas, bien delimitadas, de algunos centímetros de diámetro, en una ó varias áreas del cuerpo, y que ocasionalmente pueden ampollarse. En caso de volver a usar el medicamento causal, vuelve a aparecer la lesión en la misma área exacta.



Foto n°6:
Eritema medicamentoso fijo por ceftazidima



En: www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/2421.htm

Algunos medicamentos pueden causar un Eritema Multiforme Menor: es la aparición de lesiones tipo target (lesiones circulares eritematosas, de centro más oscuro, dolorosas, que se extienden de los brazos al tronco y comprometen frecuentemente las palmas y plantas) (foto n°7), las cuales también se encuentran en infecciones por virus herpes ó en cuadros bacterianos, por lo que el diagnóstico diferencial con reacción medicamentosa es fundamental.

Foto n°7:
Eritema multiforme menor



En: www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/2421.htm

Entre las reacciones más severas a fármacos que podemos encontrar, se encuentran el Eritema Multiforme Mayor ó Sd Stevens-Johnson (SSJ) (Foto n°8) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET). En estos cuadros aparece fiebre, rash, y compromiso de mucosas (boca, conjuntiva, genitales). El rash se caracteriza por lesiones target atípicas, lesiones de tipo vasculíticas y formación de bulas epidérmicas, que se rompen y desprenden, dejando extensas zonas erosionadas. Una característica es que estos pacientes tienen el signo de Nikolsky positivo: es el desprendimiento en lonjas de piel aparentemente sana, cuando se efectúa una leve fricción. En el SSJ, se compromete <10% de la superficie cutánea, en NET más del 30%; para aquellos pacientes con compromiso intermedio, se denomina síndrome de sobreposición SSJ/NET. Desde el punto de vista terapéutico, estos pacientes deben ser enfrentados como un gran quemado.

Foto nº 8:
Lesiones mucosa bucal en paciente con Sd Stevens-Johnson por AINEs



Gentileza Dra. Marinovic

Otro cuadro severo al cual se debe prestar atención cuando se sospecha una reacción alérgica a fármacos es el DRESS (rash por drogas, con eosinofilia y síntomas sistémicos). El exantema de estos pacientes es de tipo maculopapular, puede ó no haber compromiso de mucosas, y aparece 3 semanas luego de iniciado un tratamiento farmacológico. Se acompaña de fiebre y linfadenopatías, eosinofilia y linfocitosis atípica en el hemograma, y elevación de las transaminasas ó hepatitis clínica, con compromiso clínico o de laboratorio de otros órganos (pulmonar, renal). Este cuadro se describió originalmente como síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes, ya que todas las descripciones iniciales se hicieron en relación al uso de fenitoina, carbamazepina u otros anticonvulsivantes. Si bien actualmente estos medicamentos siguen siendo la primera causa de este síndrome, la lista de fármacos capaces de causarlo se ha ampliado a numerosos antibióticos y AINEs.

VI.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de una alergia a fármacos se basa en tres criterios fundamentales:

CRITERIOS SEMIOLÓGICOS:

Las características clínicas de las reacciones deben ser compatibles con lo previamente descrito: reacciones urticariales, reacciones exantemáticas, síntomas sistémicos. Estas reacciones no caben dentro de la definición de efectos colaterales o sobredosis del medicamento. Un paciente que consulte por hemorragia digestiva luego de la ingesta de aspirina, será catalogado como un efecto secundario a ésta, pero no como una alergia.

Es fundamental en la historia clínica indagar además por los factores de riesgo enumerados en la tabla nº1, uso previo del fármaco sospechoso para aclarar posibilidad de sensibilización previa al fármaco.

CRITERIOS TEMPORALES:

El momento de aparición de los síntomas en relación a la última ingesta del fármaco debe ser concordante con la reacción clínicamente observada. Así una reacción exantemática maculopapular que aparece una hora posterior a la ingesta de amoxicilina es poco probable que se deba a alergia, pero si la reacción es de tipo urticarial es muy probable que sea por alergia. A la

inversa, si esta reacción exantemática parece al 7º día de tratamiento, es muy probable que sea por el fármaco, en cambio si aparece el segundo día, es más probable que sea un exantema viral. La reproducción de los síntomas ante una nueva ingesta del medicamento apoya el diagnóstico de alergia, en tanto que su ausencia la excluye. Del mismo modo, la resolución de síntomas al suspender el medicamento apoya el diagnóstico.

CRITERIOS BIBLIOGRAFICOS:

Un medicamento tiene mayor probabilidad de ser responsable de una reacción alérgica, si encontramos una mayor frecuencia de fenómenos alérgicos descritos para ese fármaco en la literatura.

UTILIDAD DEL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE UNA ALERGIA A FÁRMACOS:

Para la gran mayoría de los medicamentos, no existen exámenes de laboratorio capaces de detectar la sensibilización alérgica, fundamentalmente porque estas reacciones están dirigidas a productos del metabolismo del fármaco, no a la molécula entera. Sin embargo para los fármacos que producen reacciones alérgicas con mayor frecuencia (antibióticos beta-lactámicos, relajantes neuromusculares, medio de contraste, anticonvulsivantes), disponemos de buenas técnicas diagnósticas, tanto *in vitro* como *in vivo*. De acuerdo a las características clínicas de la reacción será el estudio a plantear:

1) Reacciones inmediatas: Para las reacciones urticariales o anafilácticas en que se sospecha estar frente a una reacción mediada por IgE, disponemos de dos tests *in vitro* que nos ayudan en el diagnóstico.

a. Triptasa: este es un mediador liberado por los mastocitos durante la reacción inmediata, que podemos detectar en sangre periférica desde los pocos minutos hasta 24 horas después de ocurrido un shock anafiláctico. Es útil para aclarar una duda diagnóstica respecto de la causa del shock, particularmente en el contexto de la anestesia general, donde tiene además implicancias médico-legales.

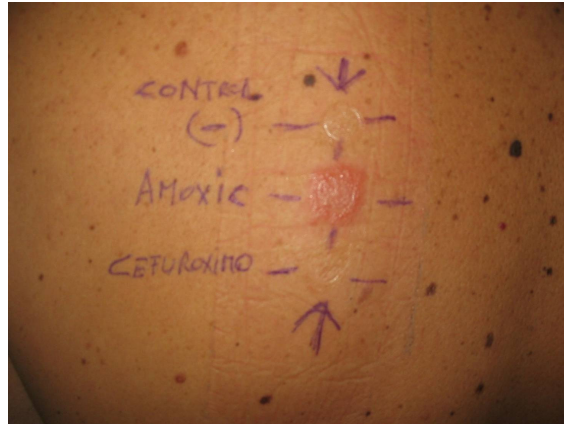
b. Cuantificación de IgE específicas: permite clarificar un diagnóstico etiológico mediante la detección de IgE específicas para él o los medicamentos sospechosos de causar la reacción. En nuestro país existen disponibles para el estudio de penicilina, aminopenicilinas, cefalosporinas, y algunos anestésicos y anti-inflamatorios no esteroideos.

El estudio *in vivo* puede realizarse a partir de la sexta semana de ocurrida la reacción (para evitar falsos negativos). Este consiste en la realización de prick tests, y en el caso de los antibióticos betalactámicos y los bloqueadores neuromusculares, podemos mejorar la sensibilidad de los tests cutáneos realizando pruebas intradérmicas de lectura inmediata. Estas pruebas *in vivo* deben ser realizadas por personal con alto grado de entrenamiento, ya que se corre el riesgo de reproducir la reacción anafiláctica (se estima que es hasta el 10% en el estudio de betalactámicos). La sensibilidad y especificidad de estas pruebas varía de acuerdo al fármaco estudiado.

2) Reacciones retardadas: Las técnicas *in vitro* para el estudio de estas reacciones (como el test de activación linfocitaria) no están disponibles en nuestro medio para el estudio rutinario de los pacientes. *In vivo* estudiamos estas reacciones con los tests de parche a medicamentos. Este test consiste en aplicar el fármaco en diluciones estandarizadas sobre la piel del dorso, contenido en una celdilla de aluminio. Esta celdilla con el medicamento se adosa a la piel durante 48 horas, y se realizan lecturas a las 48 y 72 horas (ver foto nº9). La sensibilidad y especificidad de estos tests también varía de acuerdo al fármaco usado. Este examen no debe realizarse jamás en un paciente que haya presentado una reacción severa, como una necrosis epidérmica tóxica, o un DRESS, por el riesgo de reactivar el cuadro clínico.

Foto nº 9:

Lectura a las 72 horas de un test de parche positivo a amoxicilina y negativo a cefuroximo en paciente con exantema maculopapular por amoxicilina



¿CUANDO SE REALIZAN PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CON FÁRMACOS?

Dado que ni la sensibilidad ni la especificidad de las pruebas diagnósticas in vivo e in vitro alcanza el 100%, se hace necesario confirmar el diagnóstico de una alergia a medicamentos mediante una prueba de provocación en los siguientes escenarios clínicos:

- Confirmar el diagnóstico en un paciente con alguna patología de base que requerirá de ese fármaco en particular. Ej: paciente con una valvulopatía y sospecha de reacción alérgica a amoxicilina leve a moderada, que sabemos siempre requerirá de profilaxis antibiótica para distintos procedimientos médicos y dentales.
- Cuando no existen otras alternativas terapéuticas para el paciente, y el medicamento resulta indispensable en su manejo
- Para establecer el uso seguro de alternativas terapéuticas. Ej: Uso de una cefalosporina de segunda generación en paciente con alergia y sensibilización demostrada a la penicilina.

En el caso de medicamentos para los que existan buenas alternativas, o que no sean indispensables en la terapia del paciente, no se justifica realizar este tipo de procedimientos.

VII: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En toda reacción adversa a medicamentos es importante descartar que los aditivos de los fármacos (colorantes, preservantes) sean los causales. Aunque poco frecuentes, se han descrito casos inducidos por los sulfitos o la tartrazina.

En el caso de las reacciones durante la anestesia general, el principal diagnóstico diferencial es la alergia al látex, la cual también puede ocasionar cuadros de anafilaxia.

En el caso de las reacciones cutáneas exantemáticas, el principal diagnóstico diferencial lo constituyen las patologías virales, principalmente en niños. Se estima que cerca del 50% de los pacientes catalogados como alérgicos a penicilina, en realidad corresponde a pacientes con exantemas de origen viral. En el caso del eritema multiforme menor, es importante descartar infecciones por virus herpes o por *Mycoplasma pneumoniae* como responsables de la

sintomatología. De modo similar, en el eritema nodoso, es importante descartar infecciones estreptocócicas, tuberculosis o cuadros más severos como una sarcoidosis.

VIII.- TRATAMIENTO

El tratamiento de una reacción alérgica a fármacos dependerá no solo de la gravedad del cuadro, sino que del mecanismo de base:

TIPO DE REACCION	TRATAMIENTO A SEGUIR
Reacción inmediata leve: prurito, urticaria, angioedema sin compromiso vía aérea	SUSPENDER EL FÁRMACO SOSPECHOSO Antihistamínicos vía oral, solos o con corticoides a dosis baja por dos o tres días
Reacción inmediata moderada: a lo anterior se agrega compromiso laríngeo, o síntomas obstructivos bronquiales	SUSPENDER EL FÁRMACO SOSPECHOSO Antihistamínicos y corticoides vía parenteral, seguidos de una semana de tratamiento oral, broncodilatadores
Reacción inmediata severa: shock anafiláctico	SUSPENDER EL FÁRMACO SOSPECHOSO ADRENALINA Antihistamínicos y corticoides vía parenteral, seguidos de una semana de tratamiento oral Broncodilatadores
Reacción cutánea leve: exantema maculopapular	SUSPENDER EL FÁRMACO SOSPECHOSO Corticoide oral y tópico por 7 días Antihistamínicos si hay prurito
Reacción cutánea severa: Stevens-Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica, DRESS	SUSPENDER EL FÁRMACO SOSPECHOSO Gammaglobulina endovenosa (2 gr/Kg) Corticoides dosis alta vía endovenosa Tratamiento de soporte específico

DESENSIBILIZACIÓN A MEDICAMENTOS

Este tipo de procedimientos, se reserva para pacientes alérgicos a un medicamento, que no disponen de ninguna otra alternativa terapéutica. Se realizan de rutina en pacientes HIV+, alérgicos al cotrimoxazol, existiendo protocolos rápidos (en un día) y lentos (en una semana), según la urgencia de uso, y también según severidad del cuadro alérgico presentado. Menos frecuentemente pueden realizarse para pacientes alérgicos a penicilina, a ciertas drogas quimioterapéuticas, y a la insulina.

Siempre que se decide hacer este tipo de procedimientos, debe ser por profesionales con experiencia en el manejo de eventuales reacciones anafilácticas y en un centro hospitalario con la capacidad de reaccionar ante este tipo de urgencias médicas.

Por ningún motivo puede hacerse este tipo de procedimiento en un paciente que ha tenido una reacción cutánea severa, de tipo SSJ, NET ó DRESS.

IX.- ALERGIA A ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS

La alergia a este grupo de fármacos, da cuenta de cerca del 50% de las reacciones de hipersensibilidad en pacientes sometidos a antibioterapia, y de casi el 25% de todas las reacciones alérgicas a medicamentos. En la década del '70 el antibiótico más frecuentemente involucrado era la penicilina, cambiando en los '90 a las aminopenicilinas, reflejo del cambio en la utilización de estos antibióticos.

La alta frecuencia de alergias a este tipo de antibióticos, se debe en gran medida a su inmunogenicidad: todos los antibióticos de esta familia se caracterizan por poseer una estructura bicíclica, compuesta por un anillo beta-lactámico, un anillo acoplado, tiazolidico en el caso de la penicilina, o de estructura similar en el caso de las cefalosporinas y carbapenems, y se diferencian por sus cadenas laterales.

Los determinantes alérgicos, es decir las fracciones de la molécula responsables de inducir una respuesta inmune alérgica, son variables de un sujeto a otro, ya que dependen del metabolismo del antibiótico. No obstante, el 95% de los individuos presenta anticuerpos contra el determinante peniciloil, conocido como determinante mayor, el cual se origina por la abertura del anillo beta-lactámico. Este determinante es el responsable del 75% de las reacciones observadas (en general de menor severidad). El 5% restante de pacientes reacciona a estructuras derivadas de la abertura del otro anillo: anillo tiazolidico ó equivalente en el caso de las cefalosporinas, dando origen a los determinantes menores. Si bien encontramos menos pacientes sensibilizados a estos determinantes menores, estos son los responsables del 25% de las reacciones alérgicas a beta-lactámicos, y en general se correlacionan con aquellas de mayor gravedad, como el shock anafiláctico.

Por último, algunos pacientes pueden presentar anticuerpos contra las cadenas laterales, fuente de las monosensibilizaciones y las reacciones alérgicas cruzadas entre beta-lactámicos de distintos grupos que compartan una misma cadena lateral. Se cree que estas cadenas también serían las responsables de las reacciones retardadas (mediación celular).

Los pacientes con alergia a estos antibióticos, pueden presentar cualquiera de los síntomas descritos, siendo más frecuentes, las reacciones urticariales, angioedema y shock, y los exantemas maculopapulares.

Para el estudio de estos pacientes, tenemos la gran ventaja de disponer de los metabolitos de la penicilina para realizar tests cutáneos: determinantes mayores y menores. La gran desventaja es que su alto costo impide su uso masivo.

Desde un punto de vista práctico, frente a un paciente con historia de alergia a penicilina podemos:

a.- Utilizar otro antibiótico que no contenga anillo beta-lactámico (ocurre en la práctica en cerca del 60% de los casos). Esto implica un incremento en los costos del tratamiento y favorece la eventual aparición de resistencia.

b.- Usar una cefalosporina. Esta estrategia parece adecuada considerando que la frecuencia de reacciones alérgicas por cefalosporinas no sobrepasa el 2,5%, siendo las reacciones anafilácticas extremadamente raras. Sin embargo, la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas puede alcanzar un 16% (menor para cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, mayor para las de 1ª) y no debemos olvidar que el riesgo de presentar reacciones alérgicas a las cefalosporinas es entre 4 y 8 veces mayor en aquellos sujetos alérgicos a la penicilina. No obstante, es una estrategia adecuada en los casos de reacciones leves a la penicilina, imposibilidad de realizar un estudio alérgico y necesidad absoluta de usar el antibiótico.

c.- La tercera estrategia, es evaluar al paciente desde el punto de vista alergológico, prohibiendo los fármacos a los cuales esté sensibilizado, y autorizando aquellos para los cuales no presente reactividad en los tests ó pruebas de provocación. Esto permite racionalizar el uso de beta-lactámicos. La mayor limitante a este tipo de aproximación terapéutica es el costo y la poca disponibilidad de lugares donde realizar el estudio. Sin embargo, su importancia queda de manifiesto a la luz de los datos que reportan que solo una pequeña proporción de los pacientes catalogados como alérgicos a la penicilina, que varía de un 2 a un 45% dependiendo de los estudios, tiene una sensibilización real a este fármaco.

X.- INTOLERANCIA A ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Las reacciones immuno-alérgicas a anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden dar todos los síntomas previamente descritos, pero solo dan cuenta del 1-2% de las reacciones a AINEs. Cuando este tipo de reacción se presenta en un paciente, luego del estudio, se constata que la hipersensibilidad es a ese AINE particular o a lo sumo a otros de estructura relacionada.

La gran mayoría de las reacciones corresponde a una *intolerancia a AINEs*, que clínicamente se asemeja a las reacciones de hipersensibilidad tipo 1: urticaria/angioedema ó broncoespasmo. La diferencia radica en que estos pacientes tienen una susceptibilidad genética (aumento de la actividad de una enzima leucotrieno-sintetasa y un aumento en la expresión de receptores para leucotrienos a nivel bronquial), que permite que al bloquear la enzima ciclo-oxigenasa 1 por parte de los AINEs, se genere un gran desbalance entre prostaglandinas y leucotrienos, con una sobre-expresión de cisteinyl-leucotrienos. La aparición de síntomas será entonces dosis-dependiente, con diferentes umbrales de reactividad dependiendo del paciente, y se producirá con todos los AINEs. Se desconoce el motivo por el que algunos pacientes tendrán manifestaciones cutáneas y otros solo respiratorias.

Se estima que cerca del 20% de los asmáticos tiene exacerbaciones inducidas por la aspirina (y otros AINEs), cuadro clínico conocido como *asma por aspirina*. Esta cifra pudiera ser mucho mayor en el grupo de asmáticos severos cortico-dependientes.

Otro cuadro clínico que siempre debe llevar a la sospecha de esta intolerancia, es la tríada de asma, sinusitis recurrentes y poliposis naso-sinusal.

Desde el punto de vista terapéutico, a parte de la prohibición del uso de AINEs, estos pacientes son los que más se benefician con las drogas inhibidoras de los receptores de leucotrienos.

BIBLIOGRAFIA

- R. Mirakian, P. W. Ewan, S. R. Durhamw, L. J. F. Youltenz, P. Dugue, P. S. Friedmannz, J. S. Englishk, P. A. J. Huber and S. M. Nasser. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clinical and Experimental Allergy 2008, 39, 43–61.
- Werner J. Pichler. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. Ann Intern Med 2003;139:683-693.
- Yawalkar N. Maculopapular Drug Eruptions. En: Pichler WJ (ed): Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007: 242-250.
- Blanca M et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009, 64: 183-193.
- www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency



CASOS CLINICOS

1) Varón de 40 años, consulta porque sospecha ser alérgico al Ibuprofeno. Tiene antecedente de ser asmático desde los 30 años, en general bien compensado y adherente a su tratamiento. Sin embargo, recuerda que cada vez que presentaba episodios febriles (generalmente tratado con Ibuprofeno), hacía crisis asmáticas. Hace un mes tuvo un esguince por lo que le indican Ibuprofeno durante una semana, y refiere haber estado con severa descompensación de su asma durante toda esa semana, consultando incluso al Servicio de Urgencia en dos ocasiones.

1.a) El diagnóstico más probable en este paciente es:

- a) Alergia al Ibuprofeno
- b) Intolerancia al Ibuprofeno
- c) Intolerancia a los anti-inflamatorios no esteroideos
- d) Asma atópica
- e) Reacción idiosincrásica al Ibuprofeno

RESPUESTA CORRECTA: C

Por frecuencia, lo más probable es que este paciente tenga una intolerancia a AINEs (99% de los casos de reacciones adversas a AINEs). La probabilidad de que sea una alergia al Ibuprofeno es del 1%. En efecto la alternativa b es correcta, pero en estos pacientes siempre debe pensarse en la intolerancia a todo el grupo de medicamentos.

1.b) Una vez confirmado el diagnóstico de intolerancia a AINEs, debemos buscar alguna alternativa farmacológica para que este paciente pueda usar algún anti-inflamatorio, en caso de una lesión, cirugía u otros. Ud le sugeriría hacerse un test de provocación con los siguientes fármacos:

- a) Ketoprofeno
- b) Aspirina
- c) Meloxicam
- d) Celecoxib
- e) Diclofenaco Sódico

RESPUESTA CORRECTA: D

Los fármacos a, b, y e son inhibidores de la COX-1 al igual que el Ibuprofeno que le causó la reacción, por lo que no tiene cabida provocar al pacientes con medicamentos que sabemos le provocarán una reacción. Si bien el meloxicam es un inhibidor de la COX-2, lo es solo parcial, y con dos o tres dosis también bloquea a la COX-1, por lo que tampoco sirve como alternativa en este paciente.

El Celecoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2, y por lo tanto la alternativa más segura para este paciente. Es necesario hacer el test de provocación oral, porque se ha descrito que un porcentaje (<1%) de estos pacientes reacciona a este medicamento.

2) Paciente de 15 años, consulta porque hace una semana y a raíz de una faringoamigdalitis, le indicaron amoxicilina por siete días. Tres horas después de haber terminado con la última dosis del fármaco, presentó un exantema de tipo maculopapular en todo el cuerpo, sin compromiso mucoso ni sistémico, levemente pruriginoso, que respondió rápidamente al tratamiento con corticoides en dosis bajas por cuatro días, indicado en el servicio de urgencias. Al momento de consultar se encuentra asintomático, sin lesiones cotáneas. Consulta porque quiere saber qué hacer frente a un nuevo cuadro de amigdalitis. Usted:



- a) Lo cataloga como alérgico a los betalactámicos y le prohíbe el uso de este grupo de medicamentos, indicando alternativas como los macrólidos.
- b) Lo cataloga como alérgico a la amoxicilina y le indica usar cefalosporinas.
- c) Autoriza solo el uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación
- d) Al no tener certeza de que la amigdalitis fue exudativa, le plantea al paciente que su cuadro fue de origen viral, y que lo más probable es que el rash haya sido por este motivo, y no es alérgico al antibiótico.
- e) Indica hacer estudio con test de parche a los betalactámicos en 4 semanas más, antes de hacer su recomendación.

RESPUESTA CORRECTA: E

El estudio de este paciente, que consulta sin una enfermedad intercurrente que requiera de antibióticos es absolutamente necesario ya que:

- 1) *Permitirá afirmar o descartar el diagnóstico de alergia a la amoxicilina*
- 2) *Permitirá saber si solo es alérgico solo a este antibiótico o a otros betalactámicos*

La alternativa b no es correcta ya que existe una probabilidad de reactividad cruzada cercana al 18%. La alternativa c sólo se justificaría en el caso de estar frente a un cuadro agudo que requiera de intervención inmediata. Las alternativas a y d son incorrectas, ya que este la probabilidad de que haya sido de origen viral es de un 50%, y por alergia, el otro 50%. Estas alergias retardadas a la amoxicilina, no necesariamente implican una reactividad inmunológica contra todos los betalactámicos, por lo que restringir las alternativas terapéuticas de este paciente no es correcto.