

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año IX, No. 6, Junio 2009. Open Access, Creative Commons.

Alergia a fármacos II: aspectos clínicos y estudio

Autora: Liana Schlessinger Flesh⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.06.3991>

Ficha del Artículo

Citación: Schlessinger L. Alergia a fármacos II: aspectos clínicos y estudio. *Medwave* 2009 Jun;9(6) doi: 10.5867/medwave.2009.06.3991

Fecha de publicación: 1/6/2009

Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en el marco de las reuniones clínicas del Servicio de Pediatría del Complejo de Salud San Borja-Arriarán. La publicación de estas actas científicas ha sido posible gracias a una colaboración editorial entre Medwave y el Servicio de Pediatría. El jefe de Servicio es el Dr. Francisco Barrera y el coordinador de las Reuniones Clínicas es el Dr. Luis Delpiano.

Introducción

En la primera parte de esta exposición se habló sobre generalidades, epidemiología y fisiopatología de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). A continuación se expondrá los aspectos clínicos y el estudio que se debe efectuar en frente a un paciente en que se sospecha este tipo de problema.

Clasificación de las RAM según manifestaciones clínicas

Las RAM se clasifican, según las alteraciones cutáneas, en:

Exantema máculopapular: Es una reacción de hipersensibilidad simétrica pruriginosa, frecuente, que afecta entre 2 y 8% de los pacientes hospitalizados. Es producida por betalactámicos, sulfas, quinolonas y diuréticos, entre otros. Aparece entre 8 y 11 días después de comenzado el tratamiento y algunas veces 1 a 2 días después de suspendido. Desde el punto de vista histológico corresponde a un infiltrado mononuclear en que predominan linfocitos T CD4 que se localizan en la zona perivascular; también pueden existir eosinófilos. Desaparece mediante descamación.

Exantema buloso: Como ya se dijo, se presenta en el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y en la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que son manifestaciones de la misma enfermedad en la que la última es más grave: en el SSJ las bulas afectan a 10% del cuerpo, similar a un paciente quemado y se asocia a compromiso de mucosas, mientras que en la NET las bulas afectan a 30% o más de la superficie corporal. La histología se caracteriza por un infiltrado mononuclear en que predominan linfocitos CD8. Son patologías raras, con frecuencia 1/1.000.000.

Exantema pustuloso: Se conoce como exantema pustuloso generalizado y se caracteriza por la presencia de pústulas estériles diseminadas que aparecen entre 3 y 5 días de iniciado el tratamiento medicamentoso. Los pacientes presentan fiebre y leucocitosis. El estudio histológico revela presencia de infiltrado neutrofílico. En la Fig. 1 se observan casos de los tres tipos de exantema: maculopapular, pustular y buloso.

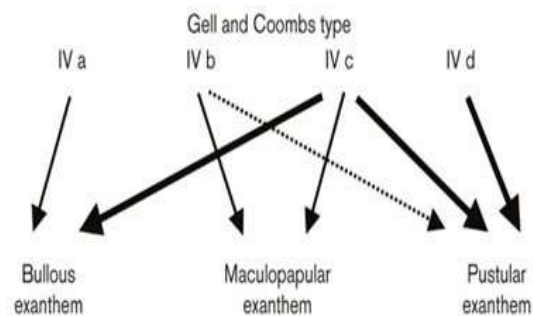


Figura 1. Distintos tipos de exantemas: buloso, maculopapular y pustular.

En la siguiente imagen se muestra un *rash* maculopapular en un paciente con mononucleosis tratado con ampicilina y un eritema morbiliforme, que también es tipo IVb (Fig. 2).

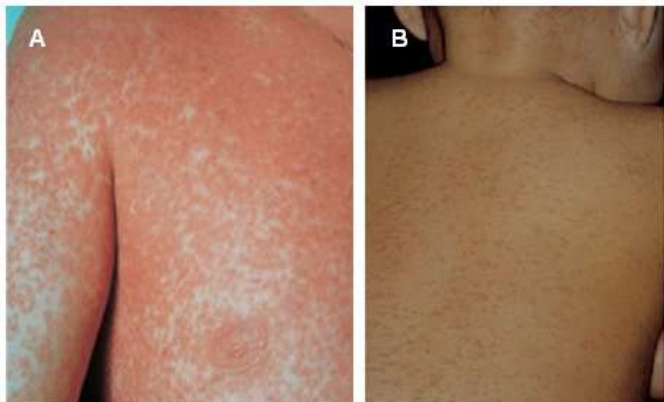


Figura 2. A: *Rash* maculopapular en paciente con mononucleosis tratado con ampicilina. B: Erupción morbiliforme secundaria a drogas.

Las RAM también se pueden clasificar según el intervalo entre el uso del fármaco y el inicio de la reacción: las reacciones que se producen rápidamente, en menos de una hora, son del tipo inmediatas y mediadas por IgE; entre 1 y 72 horas se denominan aceleradas y también pueden ser producidas por IgE; y las reacciones que se producen después de 72 horas se denominan tardías y son mediadas por inmunidad celular (1).

Muchos fármacos pueden inducir hipersensibilidad de tipo celular, por ejemplo la penicilina puede utilizar toda la gama de mecanismos, pudiendo generar también anemia hemolítica, enfermedad del suero y reacción de tipo inmunidad celular; entre los antibióticos que pueden desencadenar este tipo de hipersensibilidad se encuentran sulfas, aminopenicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y macrólidos; entre los antiepilépticos, que también producen reacciones adversas con frecuencia, fenitoína, lamotrigina, ácido valproico y carbamazepina pueden actuar por este mecanismo (2).

El *drug induced hypersensitivity syndrom* (DISH) o *drug rash with eosinophilia or systemic symptoms* (DRESS) se caracteriza por una reacción exantemática de diferentes tipos acompañada de fiebre, aumento de volumen de ganglios linfáticos, hepatitis y compromiso de otros órganos, similar a infecciones virales generalizadas como la que causa el virus de Epstein-Barr, pero se distingue por eosinofilia importante. Es un cuadro que dura largo tiempo a pesar del retiro del fármaco causante y puede causar intolerancia a otros medicamentos semanas o meses después de suspendida la droga inicial, desencadenándose otra vez la reacción. Recientemente se ha demostrado la presencia de virus Herpes 6 en pacientes portadores de este cuadro. En la Fig. 3 se observa un síndrome DRESS causado por fenitoína.



Figura 3. DRESS por fenitoína.

En el año 2006 un grupo de consenso japonés encabezado por Shiobara estableció los siguientes criterios diagnósticos de DRESS:

- Eritema maculopapular que se desarrolla tres semanas después de comenzar la ingesta del medicamento.
- Prolongación de la sintomatología después de la suspensión del fármaco.
- Fiebre mayor de 38°C.
- Alteraciones hepáticas.
- Alteraciones leucocitarias (al menos una presente): leucocitosis > 11.000, linfocitos atípicos o eosinofilia >1.500.
- Adenopatías.
- Reactivación HHV-6.
- Las drogas que más causan DRESS son carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, alopurinol, minociclina, que se usa para el tratamiento del acné, y abacavir y nevirapine, que se usan para el tratamiento de los pacientes VIH.

Estudio de la alergia a fármacos

La **historia clínica** es lo más importante. Se debe preguntar el nombre del medicamento, por qué se prescribió y cuando ocurrió la reacción; recordar que en caso de alergia a penicilina la IgE específica va desapareciendo con el tiempo, de modo que si esta IgE es negativa años después de que el paciente sufrió una reacción adversa no se puede descartar el diagnóstico; es importante saber qué órganos comprometió y, si fue la piel la afectada, describir el tipo de lesiones; también se debe averiguar en qué momento del curso de la ingesta del medicamento se produjo la reacción y si el paciente tomaba otro medicamento en forma concomitante.

Lo siguiente es conocer el manejo de la reacción y los antecedentes de ingesta previa de este fármaco o de algún medicamento de estructura similar; se debe preguntar si ha experimentado la misma sintomatología en ausencia de tratamiento medicamentoso. Finalmente,

hay que determinar si el paciente presenta alguna condición basal que favorezca la reacción frente a determinados medicamentos, como ocurre con la mononucleosis infecciosa, que favorece la reacción exantemática a betalactámicos o el VIH, que facilita la reacción a sulfas.

Las **puebas *in vitro*** para determinar la alergia a fármacos son:

- Determinación de IgE: existe para pocos fármacos, entre ellos betalactámicos, relajantes musculares, insulina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se debe recordar que los niveles disminuyen con el tiempo y que si resultan negativos no se descarta el diagnóstico.
- Estudio de liberación de los leucotrienos: a través del examen CAST, en el cual se incuba el plasma del paciente con la droga y se determina la liberación de leucotrienos. Útil en caso de reacción a AINES.
- Test de blastogénesis linfocitaria: se incuba la droga con los linfocitos y se observa si estas células proliferan.
- Citometría de flujo: permite determinar marcadores de activación de basófilos, en la práctica no se realiza.
- Determinación de triptasa en suero y orina: se debe realizar inmediatamente, pues dura seis horas después de la reacción alérgica y después de ese lapso no sirve.

Las **puebas *in vivo*** pueden ser de reacción inmediata o de reacción tardía. Entre las primeras está el *prick test*, que se puede realizar para betalactámicos, pirazolonas, miorrelajantes y cualquier droga en general, y las intradermorreacciones (IDR), a las cuales se puede recurrir en caso de que el *prick test* resulte negativo, aumentando un poco la dosis y bajo supervisión médica en un centro hospitalario. Entre las pruebas *in vivo* de reacción tardía están el test de parche, que se debe leer a las 48 y 72 horas y la prueba de provocación, en caso de que lo anterior resulte negativo, en que administran dosis crecientes de la droga por lo que se debe hacer con el paciente en un centro hospitalario, bajo supervisión médica, con carro de paro preparado y con el consentimiento escrito del paciente.

Ninguna de estas pruebas se puede utilizar en caso de antecedente de anafilaxia o reacciones vasculíticas, SSJ, NET ni en mujeres embarazadas. El *test* de parche se puede utilizar en varios tipos de alergia: reacciones generalizadas exantemáticas, pustulosas, dermatitis de contacto, reacciones a drogas, reacciones fotoalérgicas, algunos púrpuras que podrían ser alérgicos, vasculitis, SSJ y NET. Los *prick test* y las IDR sólo se pueden utilizar en las reacciones inmediatas, como anafilaxia, broncoespasmo, conjuntivitis, rinitis, urticaria y angioedema.

Alergias a medicamentos

Betalactámicos: Son responsables de 30% de las reacciones de alergia a fármacos. 10% de los pacientes

hospitalizados poseen historia de alergia a penicilinas y 2% de los pacientes tratados con este antibiótico presentan alergia. Las reacciones anafilácticas se producen en 1/5000 a 10.000 pacientes y la mortalidad es de 1/50.000 a 1/100.000 pacientes. En la siguiente figura se muestran los tipos de betalactámicos; se debe recordar la presencia del anillo lactámico y que las reacciones adversas se deben a la degradación fisiológica de la penicilina en determinantes mayores y menores y también a las cadenas laterales. En el caso de las cefalosporinas no se conocen sus metabolitos, por tal razón no existe *prick test* para ellos; sin embargo las cadenas laterales son importantes, ya que si éstas son similares en las cefalosporinas y las penicilinas se produce reacción cruzada (Fig. 4).

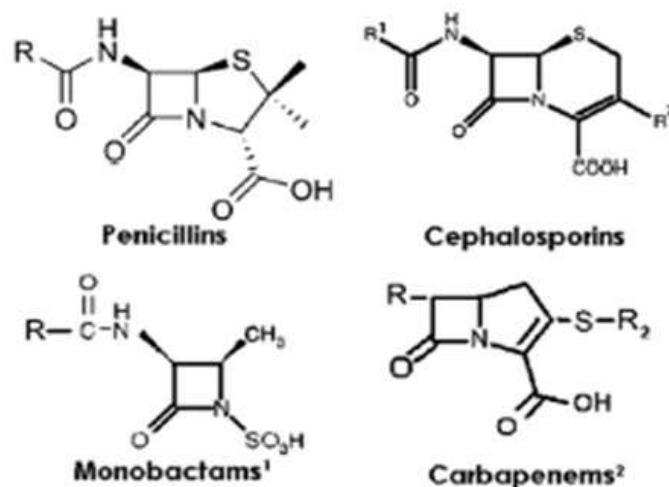


Figura 4. Anillos betalactámicos.

Los betalactámicos pueden determinar reacciones alérgicas por los cuatro mecanismos de Gell y Coombs, pero el principal es el mediado por IgE. La penicilina se degrada en forma espontánea a reactivos intermediarios que actúan como haptenos: 95% corresponde a benzil peniciloil (BPO), que es el determinante mayor, y 5% a los determinantes menores penicilloate, penilloate y la misma penicilina.

- Los *prick test* negativos a determinantes mayores y menores tienen 99% de valor predictivo negativo, lo cual es importante pues de todos los pacientes que dicen ser alérgicos a la penicilina sólo 10% resultan ser verdaderos alérgicos.
- En cambio 60% de los pacientes con reacción cutánea positiva son alérgicos frente a la administración de penicilina.
- En general la sensibilidad es alta, independiente del tiempo transcurrido desde la reacción.
- La IgE específica a penicilina tiene valor si se busca en forma temprana después de producida la reacción, pues desaparece con el paso del tiempo.
- Las cefalosporinas son menos alérgicas que la penicilina y se desconocen sus determinantes antigénicos. Se piensa que las cadenas laterales

serían los determinantes alérgicos, por esta razón no existen reactivos validados para realizar *prick test*.

- Las cefalosporinas de primera generación poseen cadenas laterales semejantes a bencil penicilina, por ejemplo amoxicilina y cefadroxilo comparten la misma cadena lateral; por lo tanto si una persona es alérgica a la amoxicilina no se puede utilizar cefadroxilo como terapia alternativa.
- La alergia cruzada entre penicilina y cefalosporina es mayor para cefalosporinas de primera generación y disminuye significativamente en cefalosporinas de segunda y tercera generación.
- La sensibilidad de los *test* cutáneos con las cefalosporinas no está establecida, pero un *test* positivo es sugerente de alergia a la droga.

Sulfas: El fármaco sulfametoxazol-trimetoprin pertenece al grupo de sulfonamidas al cual pertenecen otras drogas, entre ellas diuréticos como furosemida e hidroclorotiazida, hipoglicemiantes del grupo sulfonilurea y captopril. Al parecer no existiría reactividad cruzada entre estos fármacos. Los principales cuadros clínicos asociados a esta droga son exantemas y fiebres por droga; con menor frecuencia se produce SSJ, TEN y exantema fijo. La frecuencia de reacciones alérgicas aumentó con el uso de sulfas como profilaxis de *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VIH, en los cuales la incidencia es diez veces mayor que en la población normal.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Son responsables de 25% de las reacciones alérgicas a fármacos, las que se producen por dos mecanismos. El principal es la reacción de intolerancia, que ocurre en pacientes susceptibles en que se sobreexpresa la enzima leucotrieno sintetasa, que determina la inhibición de la enzima COX-1 y aumenta la producción de cisteinil leucotrienos, los cuales tienen la característica de producir degranulación directa sobre los basófilos y mastocitos y mayor producción de leucotrienos. Ante cualquier AINE que utilice este mecanismo se debe solicitar, no determinación de IgE, sino CAST. El segundo mecanismo es la reacción alérgica inducida por IgE, que es menos frecuente. Se deben proscribir los AINES que inhiban a la COX-1, pudiendo utilizarse los AINES que inhiben a la enzima COX-2.

Anestésicos generales: Son poco frecuentes como causa de reacciones alérgicas. En general este tipo de reacciones durante las cirugías son producidas por los miorelajantes que se utilizan en las intubaciones, seguidos por AINES y antibióticos. El látex es causa importante de reacción alérgica durante las cirugías.

Anestésicos locales: Las reacciones alérgicas a estos fármacos son excepcionales. En general, pacientes que acuden a los odontólogos refieren alergias después de recibir anestesia, sin embargo, la mayoría corresponde a efectos adversos de los vasoconstrictores asociados a los anestésicos. Existen dos grupos de anestésicos: el primero corresponde a los ésteres del ácido paraaminobenzoico, que determinan la dermatitis de contacto, como benzocaína y procaína y el segundo grupo corresponde a las amidas, entre ellas bupivacaína, lidocaína y prilocaína.

Anticonvulsivantes: Son dos categorías de fármacos: los inhibidores de la excitación, que actúan bloqueando los canales de sodio entre los cuales están fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y ácido valproico; y fármacos que estimulan la liberación presináptica de GABA, como gabapentina, barbitúricos y benzodiazepinas. Las reacciones son menos frecuentes, pero graves y determinan DRESS y también SSJ y TEN.

Medios de contraste: Los medios de contraste yodados son un ejemplo clásico de reacciones anafilactoideas o pseudoalérgicas que no tienen relación con alergia al yodo, sino con otras características de estas drogas. La incidencia es 5 a 8%. Los medios de contraste se pueden clasificar en: monómeros iónicos, dímeros iónicos, monómeros no iónicos y dímeros no iónicos. Los mecanismos inespecíficos mediante los cuales estos compuestos determinan la degranulación de los mastocitos son:

1. Hiperosmolaridad de algunos de estos medios: los más antiguos tienen mayor osmolaridad y mayor probabilidad de reacción adversa. Con medios de baja osmolaridad, dos veces la osmolaridad plasmática, la incidencia de reacciones anafilactoideas disminuye a 2%.
2. Toxicidad de sus grupos carboxilos por presencia de un carbono en cada uno de estos grupos.
3. Ionotoxicidad.
4. IgE mediadas.

Referencias

1. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Aug;2(4):301-5. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
2. Meth MJ, Sperber KE. Phenotypic diversity in delayed drug hypersensitivity: an immunologic explanation. *Mt Sinai J Med.* 2006 Sep;73(5):769-76. [↑ | PubMed |](#)



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.

