

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año IX, No. 5, Mayo 2009. Open Access, Creative Commons.

Alergia a fármacos I: epidemiología y fisiopatología

Autora: Liana Schlessinger Flesh⁽¹⁾

Filiación:

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

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.05.3918>

Ficha del Artículo

Citación: Schlessinger L. Alergia a fármacos I: epidemiología y fisiopatología. *Medwave* 2009 May;9(5) doi: 10.5867/medwave.2009.05.3918

Fecha de publicación: 1/5/2009

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 esta conferencia se hablará sobre generalidades, epidemiología y fisiopatología de las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como un efecto dañino e indeseable inducido por un fármaco utilizado en dosis adecuadas como prevención o tratamiento. Se clasifican en: tipo A, que engloba a aquellas RAM que determinan un efecto adverso predecible y secundario a la acción farmacológica del medicamento; y tipo B, que corresponde a una reacción no predecible y puede ser producida por varios mecanismos: reacción idiosincrática, como por ejemplo, un defecto enzimático en el cual juega un rol la predisposición individual; reacción de hipersensibilidad, que es mediada inmunológicamente y reacción pseudoalérgica, que es similar a la alérgica pero su mecanismo no es inmunológico, pues no se ha detectado intervención del sistema inmune adaptativo.

Las RAM predecibles, o tipo A, corresponden a 80% de las reacciones adversas, dependen de la dosis del medicamento, se relacionan con una acción farmacológica conocida y se producen en sujetos normales. Pueden ser:

- Secundarias a sobredosis, como ocurre con el paracetamol, que puede dañar el hígado.
- Por efectos colaterales, como el temblor que produce el albuterol.
- Por efectos secundarios, como la colitis pseudomembranosa secundaria al uso de clindamicina.
- Causadas por interacciones entre drogas, como la arritmia tipo torsión de punta que puede ocurrir al asociar terfenadina y eritromicina.

Las reacciones no predecibles, o tipo B, son independientes de la dosis, no se relacionan con los efectos farmacológicos del medicamento, se producen en sujetos susceptibles y determinan reacciones más graves, que pueden comprometer la vida del paciente.

Entre las RAM impredecibles están:

- Las reacciones debido a intolerancia, que es un mecanismo no inmunológico.
- Las reacciones idiosincráticas, como es el caso de la cloroquina que puede provocar anemia hemolítica en pacientes que poseen una deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
- Reacciones alérgicas, como en el caso de las penicilinas.
- Reacciones pseudoalérgicas, en el caso de los medios de contraste.

Factores de riesgo para desarrollar alergia a fármacos

Ruta de exposición, dosis, duración y regularidad de la administración: Se sabe que la vía cutánea es de mayor poder sensibilizante que la vía endovenosa, pero ésta tiene mayor riesgo de reacciones alérgicas graves y rápidas en pacientes previamente sensibilizados. Por otra parte, a mayor dosis y duración del tratamiento mayor es la posibilidad de sensibilización y se sabe que los tratamientos discontinuos favorecen la sensibilización.

Edad y género: Los niños desarrollan menos reacciones adversas a medicamentos que los adultos, porque estos últimos han recibido mayor cantidad de drogas durante su vida. Los niños pueden desarrollar reacciones alérgicas cuando sufren alguna infección viral, por lo tanto en presencia de *rash* cutáneo se debe descartar esta

posibilidad; y en cuanto a género, son más frecuentes en mujeres.

Factores genéticos: Se sabe que los niños atópicos no tienen mayor riesgo de desarrollar alergia a fármacos, pero la intensidad de la reacción es mayor y tienen mayor prevalencia de reacciones pseudoalérgicas, sobre todo relacionadas con medios de contraste. Por otra parte, se ha demostrado que la hipersensibilidad a abacavir, droga usada para combatir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se asocia a la presencia de HLA B57. Asimismo, es importante consultar el antecedente de alergia medicamentosa en los padres, pues la alergia a medicamentos es mucho más frecuente en aquellos niños cuyos padres poseen este antecedente. Otro dato importante es que en adolescentes sin antecedente de alergia a drogas la prevalencia de alergia a antibióticos es 1,7%, mientras que cuando los padres son alérgicos a antibióticos la cifra aumenta a 25%.

Antecedente de reacciones previas

Presencia de otras patologías: La enfermedad por VIH se asocia a mayor tasa de reacciones alérgicas a medicamentos, en especial a sulfas, que se utilizan en la profilaxis del *Pneumocystis jiroveci*. Las infecciones por virus de Epstein-Barr y la fibrosis quística también se asocian a reacciones alérgicas debido a que estos niños siempre están recibiendo medicamentos y además tienen una des-regulación de la respuesta inmune.

Datos epidemiológicos de RAM

Es muy difícil encontrar estudios bien realizados, doble ciego y aleatorios; en general los estudios disponibles son retrospectivos y se basan en distintas muestras, por lo tanto es difícil determinar datos epidemiológicos ya que no se puede hacer un metaanálisis. Con respecto a pacientes hospitalizados, en la primera fila de la Tabla I se resume un estudio realizado en 4.031 pacientes que presentaron 247 reacciones adversas, con una incidencia de 6,1% y 41,7% de reacciones graves en un periodo de estudio de 6 meses; en los otros estudios, aunque hay gran variabilidad en cuanto a la obtención y presentación de los datos, se describe alrededor de 6% de reacciones adversas en los pacientes hospitalizados, cifra mayor que la descrita en pacientes que se atienden en consulta periférica.

Los datos epidemiológicos de pacientes en consulta periférica también son variables, tal como se observa en la Tabla II, en la cual se resume un estudio en que se analizó a 11.513 pacientes y se encontró una incidencia de 1,46%, otro con una muestra de 5.923 individuos, con una incidencia de 7,3% y otro estudio con 2.309 pacientes y una incidencia de 7,8% (Tabla II).

Patients	ADR	% incidence	ADR period	Type ADR	Remarks	Reference
4031	247	6.1	6 months	B	41.7% severe	JAMA 1995
36653	731	1.8	18 months	A (664)	13.8% severe	JAMA 1991
8437 child	222	2.6	1 year	B (98%)	98% cut.	Singapore Med J 2004
68 child	68	1/2100 surgery	12 years	B	Cross reactivity NMBA in 76%	Allergy 2005
489494	110	1-10/ 10.000 persons year	12 years	B	antiepileptics SJS, TEN	Neurology 2005

Tabla I. Datos epidemiológicos de RAM en pacientes hospitalizados.

Patients	Patients ADRs	% incidence	period	Type ADR	Remarks/Reference
11513 child	192	1.46	not specified		Br J Clin Pharmacol 2005
5923 child	472	7.3	1 year	B	none severe/Arch Dermat 2000
2309	181	7.8	1 year	B	63.5% cutaneous/ Clin Exp Allergy 2004

Tabla II. Datos epidemiológicos de RAM en pacientes en consulta periférica.

Fisiopatología de la alergia a fármacos

Muchos medicamentos poseen bajo peso molecular por lo cual son incapaces de inducir respuesta inmune. Para generar esta respuesta se unen en forma covalente a moléculas transportadoras, tales como tejidos o proteínas séricas; de esa forma pueden actuar como antígenos multivalentes e inducir respuesta inmune humoral o celular.

Los mecanismos de unión de los fármacos son:

- Por unión directa del fármaco o sus determinantes a moléculas transportadoras, induciendo respuesta inmune humoral o celular. Por ejemplo, la penicilina se degrada en determinantes antigénicos mayores y menores.
- Si el fármaco no es químicamente reactivo por sí mismo se transforma en un prehapteno y se vuelve reactivo durante el metabolismo, como por ejemplo el sulfametoxazol. En el caso de las sulfonamidas, durante su metabolismo se produce un determinante que se une a una proteína transportadora que dará una respuesta inmune.
- Por p-i (*pharmacological interaction*): son drogas que al ser inertes se unen en forma directa al receptor del linfocito T y activan en forma directa a esta célula. Por este mecanismo muchos fármacos pueden desencadenar una reacción alérgica en la primera administración, entre ellos lidocaína, celecoxib, lamotrigina y carbamazepina.

Clasificación de las RAM según fisiopatología

Las RAM se clasifican, igual que los mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs, en cuatro tipos:

Reacción tipo I: El basófilo o mastocito produce una inmunoglobulina E (IgE) que se fija a un receptor del mastocito en la superficie de la célula. Este mecanismo requiere ingesta previa de la droga y sensibilización para que se forme la IgE, que en un segundo o tercer contacto, estando unida a la superficie del basófilo, se une al alérgeno, en este caso la droga, alterando la membrana de tal forma que se produce la degranulación inmediata de la célula, lo que origina los síntomas de reacción de hipersensibilidad inmediata. Este mecanismo explica las reacciones de algunos tipos de asma, la rinitis alérgica y la urticaria.

Reacción tipo II: El alérgeno se une a la superficie de la célula; por ejemplo, en la anemia hemolítica el alérgeno se une a la superficie del glóbulo rojo, frente a lo cual se producen anticuerpos IgG e IgM que, por acción del complemento, destruyen a estas células. Es la reacción menos frecuente.

Reacción tipo III: Es la reacción por complejos inmunes, que se depositan en el endotelio y se suman a la acción de los neutrófilos para producir una reacción inflamatoria. Este mecanismo se observa en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad del suero.

Reacción tipo IV: En ésta interviene la inmunidad celular; el ejemplo típico es el eczema de las dermatitis de contacto.

En resumen, las reacciones tipo I son mediadas por IgE, son reacciones rápidas, la droga causal más frecuente es la penicilina y su resultado es la anafilaxia. La reacción tipo II es mediada por IgG/IgM, consiste en una reacción citotóxica contra la superficie celular, el fármaco más frecuente es la quinidina y el resultado es la anemia hemolítica. La reacción tipo III, a complejos inmunes, ocasiona la enfermedad del suero y el fármaco causal más frecuente es la cefalexina. Finalmente la dermatitis de contacto producida por la neomicina es un tipo de respuesta tipo IV, por inmunidad celular.

Entre las enfermedades causadas por reacciones por hipersensibilidad de tipo I están: urticaria, angioedema, algunos tipos de asma, rinoconjuntivitis y shock anafiláctico. En la siguiente imagen, en A se observa un paciente con urticaria producida por una reacción tipo I causada, en este caso, por amoxicilina; en B se observa una reacción debido a complejos inmunes producida por la cefalexina en la cual el paciente presentó además fiebre y compromiso articular (Fig. 1).

La respuesta inmune celular tiene una subclasificación:

- Tipo IVa: reacción celular típica, como la prueba de la tuberculina o PPD; se produce una dermatitis de contacto debido a una respuesta de los linfocitos TH1,

con producción de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa).

- Tipo IVb: reacciones exantemáticas producidas por una reacción inflamatoria de predominio de linfocitos TH2; además se produce interleuquinas (IL) 4, 5 y 13, que atraen a los eosinófilos.
- Tipo IVc: es la reacción bulosa, como por ejemplo el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Lo que sucede es que actúan los linfocitos T CD8 o citotóxicos por acción de las perforinas y la enzima D.
- Tipo IVd: es la reacción pustular. Se producen pústulas estériles, que se ven en dos patologías: la reacción exantemática- pustular conocida como *Acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP) y la enfermedad de Behçet (Fig. 2).



Figura 1. Urticaria por amoxicilina (A) y cefalexina (B).

	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
Immune reactant	IFN- γ , TNF- α (Th1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2 cells)	Perforin/ granzymeB Fas ligand (CTL)	CXCL-8 GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector mechanism	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Example of hypersensitivity reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthem with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthem, Hepatitis	AGEP, Behçet disease

T regulatory cells (T-reg: CD4+/CD25+ and/or IL-10/TGF- β secreting cells)

Figura 2. Subclasificación de la respuesta inmune celular.



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.