

11220
2ej. 5

Imantes



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
S. S. A.
Hospital General de México

ALERGIA A MEDICAMENTOS

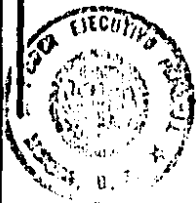
TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de especialista en:
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

P r e s e n t a :

Dra. Irma Dolores Villarreal Pérez

Aesor: Dr. Mòdesto Orea Solano



SECRETARÍA EJECUTIVA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SECRETARÍA DE INVESTIGACIONES
EN MEDICINA

10/30
[Signature]

México, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.- INTRODUCCION -----	1
II.- HISTORIA -----	2
III.- DEFINICION -----	3
IV.- CLASIFICACION -----	3
V.- BASES INMUNOLOGICAS -----	10
VI.- MECANISMOS INMUNOLOGICOS -----	12
- Tipo I -----	12
- Tipo II -----	13
- Tipo III -----	13
- Tipo IV -----	14
VII.- INCIDENCIA -----	14
VIII.- FACTORES DE RIESGO -----	15
IX.- MANIFESTACIONES CLINICAS -----	19
- Anafilaxis -----	20
- Enfermedad del suero -----	21
- Fiebre por medicamentos -----	23
- Lupus eritematoso inducido por drogas -----	24
- Vasculitis -----	25
- Manifestaciones dermatologicas -----	27
- Erupciones exantematosas -----	27
- Dermatitis por contacto -----	28
- Eritema fijo -----	29
- Eritema multiforme -----	30
- Sindrome de Stevens Johnson -----	31
- Dermatitis exfoliativa -----	31
- Reacciones de foto-sensibilidad -----	32

- Erupciones murruricas -----	32
- Necrolisis tóxica epidérmica -----	33
- Lesiones parecidas al eritema nodoso -----	33
- Manifestaciones respiratorias -----	34
- Manifestaciones hepáticas -----	36
- Manifestaciones renales -----	38
- Manifestaciones hematológicas -----	40
- Manifestaciones del sistema linfoide -----	44
- Reacciones adversas a los editivos -----	44
X.- DIAGNOSTICO -----	46
- Historia clínica -----	47
- Pruebas in vivo -----	49
- Pruebas in vitro -----	50
- Prueba de provocación -----	53
XI.- PREVENCIÓN -----	54
XII.- TRATAMIENTO -----	56
XIII.- BIBLIOGRAFIA -----	60

I INTRODUCCION

Las reacciones alérgicas a medicamentos son consecuencia de una reacción específica entre el medicamento o sus metabolitos y los componentes del sistema inmunitario. Es necesario diferenciarlo de una reacción adversa a medicamentos, en donde no se encuentra involucrada una reacción inmunológica.

La incidencia de reacciones adversas se ha incrementado, como consecuencia del desarrollo de nuevos medicamentos.

Existen muchos factores que influyen sobre el potencial alérgico de un medicamento, entre los que se encuentran: factores relacionados al huésped y a los medicamentos utilizados.

Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a medicamentos son difusas y no específicas, pudiendo dar reacciones multisistémicas o afectando un órgano o sistema predominantemente.

Los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico no son específicos, por lo que la historia clínica constituye el método más importante para el diagnóstico.

En la presente revisión se dará un panorama general sobre los aspectos más importantes sobre reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, teniendo en cuenta que la prevención es la forma más efectiva para disminuir la morbi-letalidad.

II. HISTORIA

La alergia a medicamentos es conocida desde inicios del presente siglo, después de la introducción de an titoxina sérica xenogénica. (1,3) La enfermedad del sue ro por administración de proteínas extrañas fué la princi pal causa de reacción alérgica hasta la Segunda Guerra -- Mundial. (1,2)

Las primeras publicaciones sobre alergia a medi camentos fueron hechas en 1919, en donde se incluyó las-- reacciones a aspirina, las cuales actualmente no son con sideradas alérgicas. (2)

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes -- quimi oterapéuticos efectivos, empleados sistémicamente pa ra la prevención y cura de infecciones bacterianas.

Aunque la sulfanilamida fué el primer preparado hecho por Gelmo en 1908, la alergia a medicamentos no e-- mergió como problema importante sino hasta 1936.

En 1928 Fleming, al estudiar las variantes de - estafilococo, observó que un hongo contenido en sus culti vos causó lisis de las bacterias en su vecindad. Debido a que el hongo pertenecía al género penicillium, Fleming -- llamó a esta sustancia penicilina.

La producción de penicilinas se inició hasta -- 1941, y actualmente es el agente causal más común de reac ciones alérgicas a medicamentos (46).

III. DEFINICION

Un medicamento es una sustancia o mezcla de sus tancias usadas en el diagnóstico, tratamiento o preven--- ción de enfermedades o para la modificación de una activi dad fisiológica, así como también en el alivio de una en- fermedad imaginaria.

Una reacción adversa a medicamentos es el efec- to que no es intencionado, y que ocurre a las dosis nor- malmente usadas en el humano para profilaxix, diagnóstico y tratamiento.

Una reacción alérgica, son reacciones impredecⁱ bles y cualitativamente anormales, no relacionadas a la - acción farmacológica del medicamento, son el resultado de una respuesta inmunológica contra el medicamento o sus me- tabolitos (2,47).

IV. CLASIFICACION

Las reacciones adversas a medicamento se clasi- fican en:

I.- Reacciones no relacionadas con los medicamentos.

- a) Reacciones psicógenas: como las vasovagales a inyec- ciones, que pueden manifestarse en forma de ansie-- dad, náuseas, letargia o síncope.
- b) Síntomas coincidentes: son debidas a la enfermedad - en tratamiento, y pueden atribuirse erroneamente a- los medicamentos empleados.

II.- Reacciones relacionadas con los fármacos, las cuales se pueden subdividir en dos grandes subgrupos.

- a) Aquellas que son predecibles y relacionadas con los mecanismos farmacológicos, y que se presentan en individuos normales. Se estima que entre el 79 y 80% de las reacciones pertenecen a este grupo.
- b) Aquellas que son impredecibles, y se relacionan con la respuesta inmunológica del individuo (hipersensibilidad) o a diferencias genéticas en pacientes susceptibles (idiosincrasia) (2,3,4,).

Las reacciones predecibles a su vez pueden subdividirse en:

- Sobredosificación o toxicidad: Esta reacción está en función directa con la concentración sistémica o local -- del medicamento en el cuerpo, y difiere de la acción farmacológica deseada solo en grado, puede ocurrir como resultado de ingesta excesiva accidental o deliberadamente, o ser debida a un acumulo por inadecuado metabolismo o excreción.

- Efectos colaterales: Se deben a las acciones farmacológicas de un medicamento, terapéuticamente no deseadas, pero inevitables, que se producen a dosis normales. Estos efectos constituyen las reacciones adversas más frecuentes, y a menudo pueden ser minimizadas por ajuste de la dosis (ejem: somnolencia con antihistamínicos).

- Efectos secundarios: Son fenómenos que suelen guardar relación indirecta con la acción farmacológica principal del medicamento, pueden ser interpretados como otra -

enfermedad diferente; más que asociarse a la administración del medicamento (Ejem: liberación de antígenos microbianos y endotoxinas tras el tratamiento antibiótico, como sucede en la reacción de Jarisch Herxheimer, que se observa en ciertos casos de sífilis tratados con penicilina. Estas reacciones son indeseables pero no inevitables.

- Interacciones medicamentosas: Se refiere que al administrar dos o más drogas simultáneamente o secuencialmente, pueden actuar independientemente uno del otro, o pueden interactuar aumentando o disminuyendo la respuesta esperada, o resultar en una respuesta no intencionada.

Se estima que los pacientes hospitalizados reciben un promedio de 10 medicamentos; y los pacientes ambulatorios a menudo reciben cuando mucho seis medicamentos. Se debe tomar en cuenta que el número de medicamentos tomados simultáneamente incrementa la oportunidad de una interacción medicamentosa importante (2,5,6,7). Los mecanismos por los cuales ocurre esta interacción son los siguientes:

a) Efectos farmacológicos aditivos o antagonistas: Esta es la interacción medicamentosa más común. (Ejem: la administración inadvertida de dos sedantes, benzodiazepinas y alcohol, o cualquier combinación de depresores del sistema nervioso central pueden producir un grado no anticipado de depresión.

b) Interacción físico-química directa: Son las interacciones de medicamentos mezclados en una misma solución. - (Ejem: la kanamicina y meticilina se inactivan una a otra)

c) Interferencia con la absorción intestinal: Muchos medicamentos interactúan en el tracto gastrointestinal antes de su absorción. Los antiácidos pueden disminuir la velocidad de absorción de medicamentos levemente acidificados, tales como fenilbutazona, indometacina, aspirina, ácido nalidixico. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas, tales como antidepresivos tricíclicos, agentes bloqueadores ganglionares pueden retardar la absorción de medicamentos por disminución de la motilidad intestinal.

d) Competencia por la unión a proteínas plasmáticas: Posterior a la absorción, la mayoría de los medicamentos se unen a proteínas plasmáticas o tisulares (particularmente la albúmina), y en esta forma son farmacológicamente inertes. Solo la forma libre puede ejercer una acción farmacológica. Por esta razón cualquier medicamento con una alta afinidad por el sitio de unión puede desplazar a otro. Las más importantes interacciones de este tipo son el desplazamiento de anticoagulantes orales por fenilbutazona, hidrato de cloral, ácido nalidixico y clofibrato, con las resultantes complicaciones hemorrágicas.

e) Interferencia con el metabolismo: Los medicamentos pueden interactuar a través de su interferencia con el metabolismo, ya sea aumentando o inhibiendo su depuración.

Varios medicamentos particularmente el fenobarbital, otros barbitúricos y sedantes, incrementan la producción y actividad de enzimas microsomales hepáticas, resultando en un metabolismo más rápido de otros medicamentos admi-

nistrados simultaneamente. (Ejem: la interacción entre -- barbituricos y anticoagulantes cumarínicos, requiriendo u na mayor dosis de anticoagulantes, para mentener su efi cacia terapéutica).

f) Interacción que afecta mecanismos adrenérgicos: La norepinefrina es sintetizada y almacenada en las termina- ciones nerv osas postganglionares simpáticas, y puede ser liberada por impulsos nerviosos o ciertos medicamentos,-- la norepinefrina almacenada se encuentra dentro de los -- granulos, donde es protegida de su inactivación por la mo no amino oxidasa. Los inhibidores de la mono amino oxida- sa permiten la acumulación de norepinefrina en la neurona adrenérgica. La subsecuente administración de medicamen-- tos que liberan la norepinefrina, pueden producir una crí sis hipertensiva severa. Tales medicamentos como efedrina anfetamina, fenilefrina, reserpina, guanetidina y alfa me til dopa no deben administrarse en pacientes que están re cibiendo inhibidores de la mono amino oxidasa.

g) Interacción con el sitio de receptor: Hay medicamen- tos con efectos aditivos o antagonistas en el sitio recep tor. (Ejem: la atropina antagoniza la acción de la aceti lcolina).

h) Interferencia con la excreción: La mayoría de medi- camentos son eliminados por riñón, y en los tubulos rena- les pueden ser secretadas o reabsorbidos por transporte-- activo o difusión pasiva. Los medicamentos levemente áci- dos son activamente excretados en orina alcalina; los me- dicamentos livemente básicos son rápidamente excretados--

en orinas ácidas. (Ejem: el fenobarbital es un ácido débil y su excreción puede ser aumentada por administración de bicarbonato de sodio.

i) Alteración del balance de líquidos y electrolitos:-(Ejem: la hipokalemia inducida por diuréticos tiazídicos, puede promover arritmias en pacientes que están recibiendo digital).

Las reacciones adversas en personas susceptibles pueden subdividirse en:

- Intolerancia: Es un fenómeno por el cual pequeñas dosis de medicamentos producen un efecto farmacológico característico. Es un efecto cuantitativamente incrementado que se presenta en individuos susceptibles. (Ejem: la mayoría de pacientes desarrollaran tinitus con grandes dosis de aspirina y quinina, pero pocos la desarrollaran a dosis terapéuticas).

- Idiosincrasia: Es una respuesta cualitativamente anormal, no relacionada a la acción farmacológica del medicamento. El mecanismo es debido a un defecto metabólico - determinado genéticamente o a una deficiencia enzimática-(Ejem: anemia hemolítica inducida por primaquina en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa).

- Alergia o hipersensibilidad: Referida en el inciso III.

A menudo es difícil o imposible demostrar un mecanismo inmunológico para las reacciones a medicamentos, que se cree tengan una base alérgica, ya que existen reac

ciones que semejan alergia tales como urticaria, anafilaxis, asma; sin encontrarse involucrado algún mecanismo inmunológico (1,2,4).

Existen una serie de criterios para determinar que un paciente ha tenido una reacción alérgica, y son -- los siguientes:

1.- Las reacciones alérgicas ocurren en una minoría de personas que reciben medicamentos.

2.- Las manifestaciones clínicas no se correlacionan con las propiedades farmacológicas de los medicamentos.

3.- Se requiere un período de inducción, comúnmente de 7 a 10 días después de la exposición inicial.

4.- Los síntomas pueden conformar manifestaciones consideradas tradicionalmente alérgicas, pero a menudo no.

5.- La reacción usualmente reaparece con la nueva administración del agente ofensor, aún a dosis pequeñas.

6.- La reacción puede ser producida por otros medicamentos que posean estructura química similar.

7.- Puede presentarse eosinofilia sanguínea y/o tisular. (1,2,4).

V BASES INMUNOQUIMICAS

Las reacciones alérgicas a medicamentos son causadas por una reacción específica entre el medicamento y los componentes del sistema inmunitario.

Solo pocos medicamentos, tales como proteínas extrañas, papaina y grandes péptidos (insulina y otros extractos orgánicos) son antígenos completos, capaces de inducir sensibilización.

La inmunogenicidad es débil o ausente cuando -- las sustancias tienen un peso molecular menor de 5 000 -- Daltons (2,10).

La mayoría de medicamentos son sustancias químicas simples de bajo peso molecular, usualmente menor de 1 000 Daltons.

En 1930s Landsteiner propuso que un hapteno debe estar unido a macromoléculas para producir una respuesta inmune específica. Así los medicamentos, deben unirse a acarreadores de alto peso molecular, usualmente proteínas, pero los polisacáridos pueden estar involucrados y esta unión requiere estabilidad (1,5).

La respuesta inmunológica está dirigida contra el hapteno que sirve como determinante antigénico, y algo de reactividad puede estar dirigido contra el complejo--hapteno-proteína. La mayoría de uniones medicamento--proteína son demasiado débiles para formar un complejo inmunogénico estable. Parece ser que los metabolitos reactivos--formados por la degradación del medicamento in vivo, pue-

de unirse firmemente con la macromolécula acarreadora para formar un antígeno completo. Tales metabolitos reactivos han sido identificados para penicilina, acetaminofen, y practolol, y parece probable que las reacciones alérgicas a muchos medicamentos sean producidas por sus metabolitos reactivos (2,3).

Los contaminantes también pueden ser responsables de reacciones alérgicas e incluyen: colorantes, aditivos, preservativos u otras sustancias generadas en la producción del medicamento (31,32).

La capacidad sensibilizante de un medicamento depende de su capacidad para combinarse o reaccionar con proteínas tisulares, el complejo medicamento proteína debe tener múltiples sitios de combinación antigénica para dar una respuesta alérgica.

Después de la exposición inicial al medicamento las personas potencialmente alérgicas exhiben un período latente, antes del inicio de la reacción de hipersensibilidad. Durante este período (10 a 20 días) el complejo -- droga-proteína estimula la producción de un número suficiente de células efectoras activadas y anticuerpos que son los responsables de la reacción alérgica. La reexposición al medicamento, el período de latencia es más corto.

VI MECANISMO INMUNOLOGICOS DE HIPERSENSIBILIDAD A DROGAS.

Las manifestaciones clínicas de las reacciones medicamentosas pueden clasificarse según los mecanismos inmunológicos que intervienen. La clasificación de Gell y Coombs, constituye la base de esta clasificación, y es útil para el entendimiento de su patogénesis y para facilitar la apreciación clínica, pero se debe tomar en cuenta que la alergia a medicamentos puede no estar mediada por un mecanismo puro. Hay numerosos reportes que el mismo medicamento tal como la insulina puede producir reacciones de hipersensibilidad tipo I, III o IV en diferentes pacientes y ocasionalmente en el mismo paciente (2,10).

TIPO I (Hipersensibilidad inmediata).

Es una reacción mediada por anticuerpos IgE, y se produce habitualmente en los 30 minutos siguientes a la administración del medicamento; puede manifestarse en forma de urticaria, angioedema, anafilaxis, asma, rinitis o conjuntivitis; otras posibilidades incluyen: prurito generalizado, urticaria transitoria al frío y dermatografismo. Los síntomas respiratorios son raros, ya que los medicamentos rara vez son administrados por inhalación, pero esto puede ser un problema en individuos que manejan medicamentos en polvo. La urticaria y angioedema son las manifestaciones más comunes de hipersensibilidad tipo I, que resultan de la administración sistémica del medicamento; la anafilaxis resulta de la rápida y masiva liberación de mediadores de las células cebadas, con múltiples efec-

tos sistémicos, esto aunque no es común es probablemente la causa más común de muerte por alergia a medicamentos, siendo la penicilina el agente causal más frecuente (2,6, 11,13).

TIPO II (Citotóxica)

Característicamente estas reacciones resultan de la unión de un medicamento a la superficie celular, lo cual es seguido por una reacción específica mediada por anticuerpos citotóxicos, dirigida al complejo antígeno-medamento o a un componente de la membrana celular alterada por el medicamento. El ejemplo clásico es la anemia hemolítica inducida por penicilina.

Los complejos inmunes también pueden llegar a ser adsorbidos a la superficie celular resultando en una respuesta citotóxica mediada por complemento. Globulos rojos, plaquetas y granulocitos son dañados por este tipo de reacciones (10,14).

TIPO III (complejos inmunes)

Este tipo de hipersensibilidad involucra daño tisular mediado por inmunocomplejos, la enfermedad del suero es el ejemplo clásico de este tipo de reacción medicamentosa y puede ser vista después de la administración de suero heterólogo, globulina antilinfocítica y otros medicamentos particularmente la penicilina (5).

Los complejos están formados por el antígeno (medicamento o sus metabolitos) y el anticuerpo generalmente IgG, aunque también la IgM puede estar involucrada; el daño tisular es inducido por la activación del sistema

del complemento, esto lleva a la generación de anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a), las cuales realizan los síntomas anafilácticos ya que son potentes liberadores de histamina de las células cebadas y basófilos (10,14).

Algunos tipos de vasculitis son también ejemplo de este tipo de reacción.

El LES inducido por medicamentos está probablemente asociado con complejos inmunes y puede ser producido por hidralazina, procainamida, fenitoína, isoniazida, propil tiouracilo y clorpromazina (5).

TIPO IV (Hipersensibilidad retardada)

Involucra daño al huésped por medio de mecanismos inmunes celulares, y la dermatitis alérgica por contacto es un ejemplo común e importante que generalmente resulta de la aplicación tópica de medicamentos, esta sensibilidad puede también ser producida por las sustancias conservadoras como los parabenos (31).

Las reacciones de fotosensibilidad parece intervenir una reacción entre el fenómeno de reactividad tipo-IV y un medicamento que la energía solar ha hecho antigénico.

VII INCIDENCIA

Como consecuencia del desarrollo de nuevas drogas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, la incidencia de reacciones adversas a estos agentes se ha incrementado y constituye una fuente significativa de mor

bilidad y mortalidad.

La verdadera prevalencia es difícil de determinar, pero se estima que las reacciones adversas ocurren entre el 6 al 15% de los pacientes (4). Se considera que del 1 al 3.5% de las admisiones a hospitales son debidas a reacciones adversas, pero existen otros reportes donde se estima que es del 0.3 al 1%.

Las reacciones alérgicas son menos frecuentes y constituyen aproximadamente del 6 al 10% de todas las reacciones adversas (2).

VIII FACTORES DE RIESGO

Aún con drogas altamente sensibilizantes solo un pequeño porcentaje de pacientes con exposiciones múltiples a medicamentos, desarrollan reacciones adversas.

El desarrollo de hipersensibilidad a medicamentos es difícil de predecir con certeza, pero existen una serie de factores que al estar presentes incrementan el riesgo.

FACTORES DEL HUESPED

- a) Edad y sexo
- b) Factores genéticos
- c) Reacciones previas
- d) Enfermedad de base

FACTORES DEL MEDICAMENTO

- a) Naturaleza de la droga
- b) Ruta de administración
- c) Grado de exposición
- d) Sensibilidad cruzada.

EDAD Y SEXO:

Las reacciones alérgicas son menos frecuentes en niños y pacientes viejos, probablemente debido a la inmadurez o involución de la respuesta inmune, además en la niñez es más probable que esté asociada con una menor exposición repetida, la cual es necesaria para que la sensibilización ocurra.

No hay evidencia que el sexo sea un factor importante, aunque se ha reportado que las reacciones cutáneas por medicamentos son más comunes en el sexo femenino que en el masculino.

FACTORES GENÉTICOS:

Es probable que factores genéticos y ambientales estén involucrados en determinar que individuos desarrollarán una reacción alérgica a un medicamento dado. Estudios experimentales en animales han indicado una base genética para la capacidad de responder inmunológicamente a una variedad de haptenos y polímeros de bajo peso molecular, esto posiblemente ligado a genes de histocompatibilidad.

Otra constelación genética es la atopia, pero tiene poco efecto en la inducción de una respuesta IgE es

pecífica a medicamentos.

REACCIONES PREVIAS:

Existe evidencia que los pacientes que han demostrado hipersensibilidad a medicamentos en el pasado, tienen un incremento en la tendencia a desarrollar sensibilidad a nuevos medicamentos.

ENFERMEDAD DE BASE:

El estado de enfermedad afecta el desarrollo de reacciones alérgicas, ya sea por alteración de las vías metabólicas o por inducción de variaciones en las respuestas inmunológicas a medicamentos.

En hipogamaglobulinemia, la alergia mediada por anticuerpos es rara, pero las reacciones mediadas por células se pueden inducir fácilmente. Por otra parte los pacientes con hipersensibilidad celular alterada, es poco probable que desarrollen dermatitis por contacto, pero pueden desarrollar reacciones mediadas por IgE.

Ciertas infecciones parecen estar asociadas con incremento en hipersensibilidad a medicamentos.

NATURALEZA DE LA DROGA:

Se ha encontrado que la sensibilización por medicamentos está directamente relacionada con la rapidez de conjugación con acarreadores de alto peso molecular; medicamentos altamente alérgicos tienen significativa actividad proteica, mientras que aquellos que son relativamente inertes con respecto a la interacción con proteínas gozan con baja incidencia de efectos alérgicos.

RUTA DE ADMINISTRACION:

Con respecto a la fase de inducción la aplicación tópica es la más sensibilizante. Las reacciones son más frecuentes con la administración parenteral que con la oral.

La ruta intravenosa puede ser la forma menos sensibilizante de administración parenteral, aunque se ha asociado con reacciones anafilácticas catastróficas.

SENSIBILIDAD CRUZADA:

Una vez que la sensibilidad a un medicamento se ha presentado, existe la posibilidad que se presente una reacción cruzada con medicamentos de estructura química similar, o contra metabolitos inmuoquímicamente similares. El grado de sensibilidad cruzada varía grandemente de un individuo a otro.

GRADO DE EXPOSICION:

Hay evidencia que la sensibilización se presenta cuando se utilizan dosis grandes y exposiciones prolongadas, pero clínicamente esto no parece ser importante; de mayor importancia son los cursos intermitentes con dosis moderadas (1,2,12,48).

IX MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a medicamentos son muy difusas y no son específicas o únicas. Patrones clínicos similares pueden ser -- producidos por otros alérgenos o sobre una base no inmuno lógica. Es probable que muchas de estas manifestaciones-- no sean reconocidas y sean atribuidas a la enfermedad en tratamiento, por lo tanto la alergia a medicamentos es -- considerada como " El gran imitador ".

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse-- de la siguiente manera:

- I Reacciones generalizadas o multisistémicas.
 - a) Anafilaxis
 - b) Enfermedad del suero
 - c) Fiebre por medicamentos
 - d) Reacciones que simulan lurus eritematoso sis
témico
 - e) Vasculitis
- II Reacciones que involucran predominantemente un órgano o sistema.
 - a) Manifestaciones dermatológicas
 - b) Manifestaciones respiratorias
 - c) Manifestaciones hematológicas
 - d) Manifestaciones hepáticas
 - e) Manifestaciones renales
 - f) Manifestaciones del sistema reticulo endote-
lial
 - g) Manifestaciones neurológicas

ANAFILAXIS O REACCIONES ANAFILACTOIDES.

Es una reacción alérgica aguda, manifestada por signos y síntomas sistémicos, aunque esto no es común, -- constituye un serio problema, ya que a menudo ocurre en forma inesperada y puede ser letal.

La exacta prevalencia es desconocida, pero se estima que sea de 0.7 en 1000. Las reacciones anafilácticas no fatales a la penicilina van del 0.7 al 10%; y los casos fatales se presentan con una frecuencia de 0.002% (13,2).

La anafilaxis ocurre más comúnmente siguiendo a la administración parenteral de un medicamento, pero puede ocurrir con administración oral, percutánea o respiratoria.

Las manifestaciones clínicas se inician en los primeros 30 minutos y disminuyen rápidamente con tratamiento apropiado, aunque pueden persistir por 24 horas o más en reacciones más severas.

Los síntomas característicos involucran: piel, aparato respiratorio, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular.

El paciente puede notar inicialmente sensación de calor, prurito generalizado, confusión, ronquera, opresión retroesternal y sensación de muerte. Las manifestaciones cutáneas incluyen: prurito, eritema, urticaria y angioedema; manifestaciones respiratorias: disfonía, estridor, opresión torácica y sibilancias, causadas por angioedema de laringe y broncoespasmo; manifestaciones gas-

trointestinales: náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea (especialmente con antígenos ingeridos); manifestaciones cardiovasculares: arritmias, cambios izquémicos en ECG, hipotensión y colapso vascular. Además pueden ocurrir cólicos uterinos y sangrado transvaginal. La muerte es debida a obstrucción de vías aéreas y/o choque prolongado.

La anafilaxis debe ser diferenciada de otras causas de síncope o colapso, particularmente de una reacción vasovagal caracterizada por: palidez, diaforesis, náuseas, bradicardia y rápido alivio de los síntomas.

Los antibióticos beta lactámicos particularmente la penicilina son la causa más común, otros agentes ofensores frecuentes incluyen: medios de contraste yodados dextranos, extractos alérgicos, aspirina, agentes anti-inflamatorios no esteroideos y enzimas. (1,2,5,13).

Algunas de estas reacciones tienen un mecanismo inmunológico establecido mediado por IgE, sin embargo en algunas circunstancias tal mecanismo no puede ser demostrado y puede ser debido a liberación no específica de aminas vasoactivas o activación de mecanismos efectores inmunológicos no específicos (1,13).

ENFERMEDAD DEL SUERO.

Resulta de la administración de suero heterólogo y de un gran número de medicamentos no proteicos.

Las manifestaciones clínicas inician de 6 a 21-días después de la administración del agente causal. La dosis inicial puede servir como sensibilizante y produc--

tor de síntomas. El periodo de latencia refleja el tiempo requerido para sintetizar cantidades apropiadas de anticuerpos.

Las manifestaciones cardinales incluyen; erupciones cutáneas, fiebre, síntomas articulares y linfadenopatía; al menos 2 o 3 de estas manifestaciones deben estar presentes para establecer el diagnóstico.

Las manifestaciones cutáneas se presentan en el 90% de los pacientes y a menudo son los síntomas iniciales e incluyen: urticaria y angioedema las más frecuentes erupciones morbiliformes, escarlatiniformes y purpúricas o eritema multiforme, las cuales generalmente son pruriginosas.

La fiebre generalmente va de leve a moderada, - en casos severos puede presentarse cefalea y mal estado general.

Los síntomas articulares se desarrollan en el 50% de los pacientes e incluyen: artralgias, edema periartricular que afecta particularmente grandes articulaciones

La linfadenopatía generalmente afecta nodulos linfáticos regionales que drenen el sitio de inyección, - en ocasiones linfadenopatía generalizada y esplenomegalia pueden estar presentes. Síntomas que se observan con menor frecuencia incluyen: edema generalizado, aumento de peso, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.

Los síntomas suelen ser leves con un promedio de duración de una semana, aunque en casos más severos pueden persistir hasta por varias semanas.

Manifestaciones más serias afortunadamente poco frecuentes son: neuropatía periférica que involucra principalmente plexo braquial, aunque el daño es primariamente motor, pueden estar presentes cambios sensoriales.

Una respuesta tipo Guillain-Barré ha sido reportada (2). Aunque la glomerulonefritis en un hallazgo prominente en la enfermedad del suero experimenta, el daño clínico evidente no es común. Se ha descrito vasculitis-- en miocardio, riñones, hígado, páncreas, glándula adrenal músculo y piel.

Una enfermedad del suero acelerada puede presentarse entre 2 y 4 días, indicando sensibilización previa del huésped. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas anteriormente, aunque a menudo más severas. (2,6,7,8).

La penicilina es la causa más común, otros medicamentos incriminados incluyen: cefalosporinas, sulfonamidas, estreptomycin, fenilbutazona, tiouracilo, ácido amino salicílico e hidantoinas (5).

FIEBRE POR MEDICAMENTOS.

La mayoría de medicamentos son capaces de causar fiebre, con o sin manifestaciones clínicas asociadas; y puede ser causada por un gran número de mecanismos más que alérgicos: liberación de pirógenos bacterianos, contaminación con pirogenos exógenos, liberación de pirógenos-- endógenos de lesiones inflamatorias estériles en el sitio de inyección intramuscular, incremento del metabolismo tisular, vasoconstricción periférica con reducida pérdida--

de calor, efectos centrales y efectos hormonales. Sin embargo procesos inmunes también pueden causar fiebre, y se cree que sea debido a liberación de pirogenos endógenos--- por complejos inmunes (17). La hipersensibilidad mediada por células también puede producir hiperpirexia secundaria a liberación de linfocinas de linfocitos T sensibilizados, estas linfocinas estimulan células fagocíticas a liberar pirogenos endógenos (2,17).

Clinicamente la fiebre por alergia a medicamentos está usualmente asociada con otras manifestaciones de reacción de hipersensibilidad, pero ocasionalmente puede ser la única manifestación.

Un hallazgo distintivo de la fiebre por medicamentos es la disparidad entre el grado de respuesta febril y el relativo buen estado del paciente, y la rápida lisis de la fiebre dentro de las 48 horas siguiendo a la suspensión del agente ofensor. Entre los agentes causales se citan: penicilina, sulfonamidas, estreptomycin, cefalosporinas, ácido amino salicílico, quinidina y fenobarbital (2,5,16,17).

LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR DROGAS.

El lupus eritematoso inducido por drogas está asociado con complejos inmunes circulantes, y puede ser inducido por varios medicamentos entre los que se incluyen: hidralazina, procaïnámica, isoniazida, clorpromazina, fenitoína y propiltiouracilo. Hay dos diferencias importantes entre el lupus inducido por drogas y el idiomático---

Primero la forma idiopática ocurre frecuentemente en ne--
gros y está a menudo adociada con daño renal, mientras---
que en la forma inducida por medicamentos los síntomas re
lacionados a enfermedad pericardica y pleural son más co--
munes.

El inicio de los sintomas se presenta general--
mente después de varios meses de instituir el tratamiento
y persisten de días a semanas después de la suspensión---
del medicamento. Las anormalidades serológicas, especial--
mente anticuerpos antinucleares pueden persistir por me--
ses o aún años posterior a la suspensión del agente ofen--
sor. Todos los pacientes con lupus inducido por medicamen
tos tienen anticuerpos antinucleares, pero estos estan di
rigidos principalmente contra histonas (2,7,8,24).

VASCULITIS

La vasculitis alérgica ha sido también llamada:
angefitis por hipersensibilidad, vasculitis cutánea necro--
tizante y más recientemente vasculitis leucocitoclástica.

La piel es el organo más comunmente involucrado
aunque las lesiones puede ser variables, la lesión patog--
nomónica es una púrpura palpable, circunscrita. Las lesio
nes varían en tamaño desde puntiformes hasta varios centi
metros, y pueden asumir la forma de pápulas, nódulos, ve--
sículas, bulas o úlceras. Ocasionalmente puede presentar--
se urticaria. Las lesiones se distribuyen predominantemen
te en parte baja de las piernas y tobillos, y ocasional--
mente puede involucrar brazos y manos. Las lesiones gene--

ralmente son asintomáticas, pero puede presentarse: dolor prurito o sensación de quemadura.

Aunque las lesiones cutáneas pueden ser la única manifestación, cualquier órgano puede estar involucrado y presentarse signos y síntomas adicionales que pueden incluir: fiebre, mal estado general, mialgias, artritis, disnea, cefalea, dolor abdominal, sangrado de tubo digestivo y neuropatía periférica: proteinuria y hematuria microscópica pueden presentarse sugiriendo glomerulonefritis.

La púrpura de Henoch-Schölein es un tipo de vasculitis leucocitoclástica, caracterizada por un inicio febril, púrpura no trombocitopénica, dolor abdominal, artralgias, artritis y glomerulonefritis. Se desarrolla más frecuentemente en niños y adultos jóvenes y existe un antecedente infeccioso.

La vasculitis hipocomplementemica es otro tipo de vasculitis caracterizada por urticaria y eritema más que púrpura, la biopsia también muestra vasculitis leucocitoclástica, las concentraciones séricas de complemento son bajas.

Hay poca evidencia que estas dos últimas sean inducidas por medicamentos (2,7,18,23).

Los medicamentos frecuentemente implicados incluyen: penicilina, sulfonamidas, tiouracilo, hidantoínas yodados y alopurinol (5).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS.

Son las manifestaciones más frecuentes de alergia a medicamentos. Los medicamentos pueden producir cualquier clase de erupción cutánea, aunque las erupciones -- exantematosas son más comunes.

La mayoría de las erupciones son de leve a moderada severidad y generalmente no ponen en peligro la vida pero en ocasiones son severas y aún amenazan la vida por ejemplo: dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson y necrolidias tóxica epidérmica. Algunos de los hallazgos típicos de erupciones por drogas incluyen: inicio agudo, generalmente en una o dos semanas después de la exposición al medicamento, distribución simétrica, involucrando predominantemente el tronco, con coloración brillante y prurito.

ERUPCIONES EXANTEMATOSAS.

Son las más comunes y a menudo semejan una infección exantematosas, pero estas generalmente afectan palmas y plantas. Las lesiones pueden ser eritematosas, maculopapulares, morbiliformes o escarlatiniformes de inicio generalmente agudo y que involucra predominantemente el tronco, la presencia de prurito puede ser variable.

Cualquier medicamento es capaz de producir este tipo de erupción, siendo los más frecuentes: penicilina, sulfonemidas, barbitúricos, agentes antituberculosos, anticonvulsivantes, quinidina, allopurinol, sales de oro y novobiocina.

El mecanismo de estas lesiones es desconocido, pero se ha sugerido que participan complejos inmunes y sensibilidad mediada por células. Después de suspender el agente ofensor el rash desaparece en pocos días (11).

URTICARIA Y ANGIOEDEMA.

Pueden ocurrir como única manifestación de alergia a medicamentos o estar asociados con anafilaxis o enfermedad del suero.

Las lesiones no difieren significativamente de la urticaria y angioedema producidas por otras etiologías sin embargo una distribución amplia de urticaria gigante puede sugerir una causa medicamentosa.

Otra forma de reacción urticarial es el dermografismo, generalmente un fenómeno transitorio, con duración de varias semanas.

La urticaria por contacto es una respuesta de roncha y eritema que se desarrolla de 30 a 60 minutos siguiendo a la exposición cutánea a una variedad de agentes

Entre los agentes ofensores más comunes se encuentran: penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas, dextran, extractos alérgicos, extractos orgánicos, medios de contraste y aspirina (15,18,20,21).

DERMATITIS POR CONTACTO.

Es producida por la aplicación tópica de medicamentos. Las sustancias capaces de producir esta reacción son de bajo peso molecular y se unen a proteínas de la piel para formar el antígeno completo el cual se une a --

las células de Langerhans y este complejo es presentado a los linfocitos de la piel y a los nódulos linfáticos regionales, ocurriendo así la sensibilización, la cual se disemina.

Posterior a la sensibilización tópica la dermatitis puede ser producida por la aplicación tópica o administración sistémica de la misma sustancia o de una sustancia químicamente relacionada.

La reacción inicialmente consiste de enrojecimiento, prurito y erucción papular, la cual llega a ser edematosa con vesiculaciones y en casos severos bulosa.

Los agentes causales más frecuentes son: anestésicos locales (particularmente los que contienen ésteres de parabeno), antihistamínicos, penicilina, sulfonamidas, neomicina, cremas de corticoesteroides que contienen ésteres de parabeno así como también cremas cosméticas y lociones (2,7,18,19).

ERITEMA FIJO.

Se presenta como una lesión circunscrita oval o redonda, de tamaño variable, única o múltiples, con edema inicial, seguido de eritema, el cual posteriormente toma un color purpúrico en ocasiones puede llegar a ser eczematosa, vesiculosa o bulosa. En ocasiones afecta membranas mucosas particularmente oral y pene. Las lesiones son levemente urticarinosas o producen sensación de quemadura, el rasgo característico es su recurrencia en el mismo sitio cuando el agente ofensor es nuevamente administrado.

la lesión se resuelve en 2 a 3 semanas dejando hiperpigmentación residual.

Las drogas más comunmente implicadas incluyen: penicilinas, sulfonamidas, tetraciclinas, fenilbutazona, meprobamato, quinina y sales de oro (2,18).

ERITEMA MULTIFORME.

Han sido asociadas con medicamentos, infecciones, enfermedades de la colágena, enfermedades malignas y tratamiento con irradiación y sin causa aparente. Algunos autores consideran que es una variante más severa de urticaria. Aunque el mecanismo es desconocido, se piensa que probablemente represente una forma de enfermedad por complejos inmunes. (1f).

Las lesiones son variables en tamaño, configuración y apariencia, de ahí el término de eritema multiforme. La lesión típica inicial es aguda polimorfa, color rojo, circunscrita, algunas veces con una zona blanquecina central a la que se le ha llamado lesión anular o iris.-- Las lesiones pueden llegar a ser vesiculo-bulosas o aún-- hemorrágicas, con distribución simétrica en superficie -- dorsal de las extremidades. Se pueden encontrar síntomas constitucionales: fiebre, mal estado general, trastornos gastrointestinales, artralgias y edema periarticular. Los medicamentos comunmente responsables son: sulfonamidas, penicilinas, barbituricos, salicilatos anticonvulsivantes fenotiazinas y fenilbutazona. (6,7,18).

SINDROME DE STEVENS-JOHNSON.

Es una variante del eritema multiforme buloso, que aparece abruptamente con fiebre, cefalea, erosiones dolorosas en labios y boca y conjuntivitis bilateral, en la piel a menudo se desarrolla una erupción vesiculo-bulosa y puede estar afectada la membrana mucosa genital, acompañándose de sepsis. Las lesiones en tracto respiratorio originan bronquitis y neumonía y algunas veces derrame pleural. El daño ocular puede ocasionar ceguera, presentándose además daño renal y gastrointestinal. La enfermedad generalmente dura de 4 a 6 semanas, con una mortalidad del 20% y han sido implicados: barbitúricos, pirazolas y sulfonamidas (14,18,22).

DERMATITIS EXFOLIATIVA.

Puede aparecer complicando una dermatosis preexistente, ser de etiología desconocida y en algunas circunstancias se asocia con administración de medicamentos o en asociación con linfomas y leucemias. Se caracteriza por eritema y extensa descamación abarcando casi la totalidad de la superficie corporal, pruriginosa, acompañada por pérdida de pelo, cambios ungueales, fiebre, linfadenopatía, pérdida de líquidos y eosinofilia, desarrollándose con frecuencia infección secundaria y en ocasiones glomerulonefritis. Los medicamentos implicados incluyen: penicilina, barbitúricos, trimetoprim-sulfametoxazole, allopurinol, clorpromazina, practolol, captopril, isoniazida, detoconazol y neomicina y yodoclorohidroxiquinoleína en--

forma tópica. (18)

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD.

Son producidas por interacción del medicamento con energía de luz, que puede ir desde el espectro de luz ultravioleta a la luz visible. Los medicamentos pueden — ser administrados tópicamente, oralmente o en forma parenteral. La reacción semeja una quemadura solar severa afectando partes expuestas.

Este tipo de reacciones está dada por dos mecanismos y son definidas como reacciones fototóxicas y fotoalérgicas.

Las reacciones fototóxicas no son de naturaleza inmunológica y se presentan durante la primera exposición al medicamento en presencia de luz adecuada y semeja quemadura solar severa con vesiculación e hiperpigmentación-residual.

Las reacciones fotoalérgicas son una variante — de la dermatitis por contacto, la energía radiante altera el medicamento y permite la formación de complejos con una proteína cutánea para llegar a ser inmunogénica. Existe generalmente una exposición previa al causante de la — sensibilización, seguido por una reacción con la exposi—ción subsecuente (2,15,18).

ERUPCIONES PURPÚRICAS.

Pueden ocurrir como única manifestación de alergia a medicamentos o estar asociada con otras erupciones, la púrpura puede ser: trombocitopénica o no trombocitopé-

nica, pudiendo estar mediadas inmunologicamente.

La púrpura no trombocitopénica se presenta generalmente como lesiones purpúricas palpables predominantemente en extremidades inferiores, pudiendo ser levemente pruriginosas o aún urticariales en su inicio.

La purpura trombocitopénica está asociada con tendencia al sangrado.

NECROLISIS TOXICA EPIDERMICA (S. DE LYELL).

Se caracteriza por eritema generalizado de la piel seguido por extensa descamación que semeja "piel escaldada".

El cuadro suele ser ocasionado en la infancia por una infección por estafilococo del grupo 2, y en adultos se asocia generalmente a medicamentos. La alta mortalidad resulta de desequilibrio hidroelectrolítico y sepsis.

Los medicamentos implicados incluyen: allopurinol, barbitúricos, cloramfenicol, etambutol, isoniazida, penicilina, fenoftaleina, fenilbutazona, fenitoina y sulfonamidas.

No hay evidencia definitiva de un mecanismo inmunológico inducido por drogas. Se ha sugerido que puede involucrar sensibilidad mediada por células (2,18).

LESIONES PARECIDAS AL ERITEMA NODOSO.

Pueden ser debidas a reacciones a medicamentos, sin embargo frecuentemente está asociada con enfermedades tales como sarcoidosis, por micobacterias, hongos o enfer

medades del tejido conectivo.

Las lesiones son típicamente bilaterales, nodulares, salientes, sensibles: distribuidas en la parte anterior de las piernas. Los agentes sospechosos incluyen: yodados, bromuros, sulfonamidas, penicilina y salicilatos (2,6,18).

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS.

La enfermedad del aparato respiratorio inducida por medicamentos no es muy común, pero se ha reconocido-- con gran frecuencia la relación entre la administración-- de medicamentos y el desarrollo en enfermedad pulmonar.

La rinitis puede ser un hallazgo clínico de anafilaxis, sin embargo es poco probable que sean de naturaleza inmunológica (7).

El broncoespasmo puede desarrollarse como manifestación de alergia mediada por IgE a cualquier medicamento que sea capaz de causar una reacción anafiláctica,-- pero es raro que se presente como única manifestación, a menos que el medicamento sea inhalado o como característica del Síndrome de intolerancia a la aspirina (1.7).

Las enzimas son los agentes sensibilizantes más probables. El polvo de pituitaria y el cromolyn también-- pueden sensibilizar e inducir asma, aunque el cromolyn -- más a menudo produce broncoespasmo como irritante primario. La acetilcisteína frecuentemente causa un broncoespasmo irritante cuando se ha a pacientes asmáticos (1,2).

En raras ocasiones la quinina y quinidina nue--

den producir asma sin otros signos de alergia.

Las reacciones pulmonares infiltrativas pueden ser de inicio agudo o crónico y lentamente progresivas,-- la forma aguda generalmente tiene un mecanismo inmunológico e incluyen: neumonitis por hipersensibilidad, infiltrados pulmonares con eosinofilia y una variedad de respuestas a otros medicamentos de particular interes la nitrofurantoina.

La neumonitis por hipersensibilidad se ha producido por inhalación de extractos de glandula pituitaria-- porcina o bovina. Los síntomas inician 4 a 6 horas de la-- exposición con fiebre, escalofrios, cefalea, mal estado-- general, tos no productiva y disnea; los hallazgos físicos incluyen: estertores basilares crepitantes y ocasionalmente sibilancias. En la forma crónica los síntomas-- son más persistentes pudiendo llevar a una fibrosis intersticial.

Los infiltrados pulmonares con eosinofilia se a socian con el uso de acido aminosalicílico, carbamezepina cromolin, penicilina, mefesina y sulfonamidas; se caracteriza por un inicio agudo dentro de los 10 primeros días-- de instituir el tratamiento: con tos no productiva, cefalea, mal estado general, sintomas de coriza y ocasionalmente un rash maculopapular; a la auscultación escasos estertores crepitantes. La radiografia revela infiltrados-- nodulares migratorios, hay eosinofilia periférica así como en alveolos y paredes alveolares.

La nitrofurantoina es una de las causas más comunes de enfermedad inducida por medicamentos 1:400: y da dos tipos de reacciones: agudas y crónicas (2).

La forma aguda se desarrolla entre 8 y 10 días con fiebre, escalofríos, tos, disnea, mal estado general, dolor torácico a menudo pleurítico. La radiografía muestra infiltrado difuso alveolar o alveolo-intersticial sugiriendo edema pulmonar y derrame pleural.

La forma crónica inicia en forma insidiosa de 6 meses a 6 años de la instalación del tratamiento con toso productiva y disnea de esfuerzo. La radiografía muestra infiltrado difuso intersticial bilateral, que semeja fibrosis pulmonar crónica (2,7,28,29).

Las reacciones crónicas fibróticas probablemente no son de naturaleza inmunológica, pero su mecanismo exacto se desconoce y pudiera deberse a idiosincrasia o toxicidad y son causados por agentes antinorlásicos y metisergida. Las reacciones se caracterizan por inicio insidioso con tos y disnea después de semanas a meses de introducir el agente ofensor, que progresa a fibrosis pulmonar en ocasiones a pesar de la suspensión del agente causal.

MANIFESTACIONES HEPATICAS.

El hígado es el órgano principal en el metabolismo de los medicamento, por lo que puede dar un aumento en metabolitos activos que pudieran actuar como haptenos para iniciar una respuesta inmune.

Las reacciones que afectan este órgano son comunes pero a menudo difíciles de clasificar en una base patogénica.

Algunas reacciones son predecibles y el daño a las células hepáticas resulta de hepatotoxinas. Altas dosis de acetaminofen, aspirina, tetraciclinas intravenosas han resultado en hepatotoxicidad. El metrotexate, cloram-bucil y mercaptopurina han producido necrosis hepática,-- fibrosis y cirrosis postnecrótica.

Algunos medicamentos interfieren con el metabolismo de las bilirrubinas. La metil testosterona, otros esteroides anabólicos y anticonceptivos orales pueden interferir con la excreción intrahepática de bilirrubinas-- produciendo una colestasis benigna.

Algunas reacciones son impredecibles y se presentan solo en un pequeño porcentaje de pacientes que reciben ciertos medicamentos. Un mecanismo alérgico es sospechado cuando el daño hepático está asociado con fiebre, rash cutáneo, eosinofilia, artralgias y linfadenopatía,-- con un periodo variable de sensibilización de 1 a 4 semanas.

Las reacciones hepáticas por medicamentos se pueden clasificar en 2 tipos: colestasis intrahepática y daño hepatocelular y necrosis. Algunos medicamentos pueden producir anomalías en la función hepática asintomática.

Los medicamentos que producen colestasis con --

más frecuencia son: fenotiazinas, estolato de eritromicina, cloropropamida, tolbutamida, imipramina, ácido nalidixico, nitrofurantoina, clordiazepóxido y troleandromicina. La ictericia y el prurito son las manifestaciones predominantes.

El daño hepatocelular puede ser producido por—rifampicina, pirizinamida, ácido aminosalicílico, halotano, sulfonamidas, hidantoinas, metildopa e inhibidores de la MAO.

Este tipo de reacción es indistinguible clínica histológica y bioquímicamente de una hepatitis viral; la fiebre puede ser la primera manifestación, aunque en algunos casos puede iniciar con una ictericia obstructiva.

La infiltración granulomatosa puede ocurrir en asociación con colestasis o lesiones hepáticas inducidas por medicamentos. Las características clínicas incluyen: aumento en el tamaño de hígado y bazo, alteraciones en las pruebas de función hepática, fiebre e ictericia. Los medicamentos implicados son: sulfonamidas, fenilbutazona, allopurinol, quinidina, hidralazina, diazepam y cloropropamida. Se han reportado algunos casos de hepatitis crónica activa con el uso de metildopa, nitrofurantoina y oxifenisatin, con presencia de anticuerpos antinucleares y/o anti músculo liso (2,7,8,10).

MANIFESTACIONES RENALES.

Es más probable que las manifestaciones renales inducidas por medicamentos sean por toxicidad, ya que es—

te órgano se encarga de recibir, transportar y concentrar en su parénquima una gran variedad de sustancias potencialmente tóxicas. Sin embargo hay evidencia que mecanismos-- inmunológicos intervienen en este tipo de reacciones.

El riñón puede estar involucrado en vasculitis-- sistémica y otras reacciones sistémicas severas a medicamentos y en raras ocasiones con enfermedad del suero y lupus inducido por drogas.

La nefritis intersticial es el ejemplo más típico de reacción causada por hipersensibilidad, se asocia-- con más frecuencia a meticilina, aunque otros medicamen-- tos pueden producirla, tales como: penicilina y sus derivados, rifampicina, cefalosporinas, sulfonamidas, tiazidi-- das, agentes antiinflamatorios no esteroideos, fenitoina y allopurinol.

Las manifestaciones clínicas incluyen: fiebre,-- rash cutáneo maculopapular, eosinofilia periférica, hematuria micro o macroscópica, proteinuria moderada, leucoci-- turia e insuficiencia renal rápidamente progresiva. Este proceso generalmente inicia de 2 a 37 días de la inicia-- ción del tratamiento. En ocasiones los medicamentos pue-- den producir síndrome nefrótico.

En el daño renal han sido incriminados mecanis-- mos humorales y celulares; anticuerpos anti membrana ba-- sal tubular han sido detectados por inmunofluorescencia-- IgG, IgM y/o C3 a lo largo de la membrana basal tubular.-- Un papel de la inmunidad celular es sugerido por el infil

trado de células mononucleares.

Transformación blastoide se ha detectado en algunos casos debidos a metilina rifampicina, fenitoina y fenidiona.

Nefritis intersticial crónica y necrosis papilar se han descrito en pacientes que ingieren grandes dosis de analgésicos, particularmente fenacetina (1,2,7,30)

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS.

Los mecanismos inmunológicos involucrados en las reacciones hematológicas pertenecen al tipo II y III de la clasificación de Gell y Coombs. Estas reacciones generalmente aparecen solas, sin involucrar algún otro órgano, de inicio generalmente abrupto con resolución en 1 a 2 semanas posterior a la suspensión del agente ofensor(2)

EOSINOFILIA.

En ocasiones puede estar presente como la única manifestación de hipersensibilidad a medicamentos, pero más a menudo está asociado con otras manifestaciones de alergia.

Los medicamentos que pueden estar asociados con eosinofilia en ausencia de enfermedad clínica incluyen:-- sales de oro, allopurinol, ácido amino salicílico, ampicilina, antidepresivos tricíclicos, sulfato de canreomicina carbamacepina, digitalicos, fenitoina, sulfonamidas, vancomicina y estreptomycin.

TROMBOCITOPENIA.

Es una complicación bien reconocida por medicamentos. Las manifestaciones clínicas son; amplias petequias, equimosis; ocasionalmente sangrado gastrointestinal, hemoptisis, hematuria y sangrado transvaginal. La hemorragia intracraneal es rara. En ocasiones se encuentra asociada: fiebre, escalofríos y artralgias.

La médula ósea puede ser normal o mostrar un incremento en el número de megacariocitos.

Los ofensores más comunes incluyen: quinidina, sulfonamidas, sulfonilureas y sales de oro.

La apronalida (sedormid) fué el primer medicamento en que se identificó un mecanismo inmunológico tipo II (2).

Existen dos mecanismos inmunológicos que pueden estar presentes en la trombocitopenia inducida por medicamentos:

1) Expectador inocente (tipo III); el responsable en la mayoría de los casos, el anticuerpo involucrado corresponde casi siempre a la clase IgG. Hay formación de complejo medicamento-proteína plasmática, el cual es adsorbido en forma no específica por la célula ("expectador inocente"), iniciando activación del clompemento y su eliminación por fagocitosis o citolisis.

2) Tipo hapteno (II); en donde el medicamento actúa como hapteno y se combina con las plaquetas para formar un inmunógeno (1,2).

ANEMIA HEMOLITICA.

La forma inducida por medicamentos corresponde aproximadamente del 16 al 19% de las anemias hemolíticas adquiridas.

Los mecanismos de sensibilización del eritrocito son variados, se han descrito 4 mecanismos productores:

1) Expectador inocente: referido anteriormente; es probablemente el mecanismo involucrado en la mayoría de los casos. Una vez ocurrida la sensibilización, la hemólisis intravascular resultante es de inicio rápido con hemoglobinemia y hemoglobinuria, pudiendo ocurrir insuficiencia renal. El anticuerpo involucrado es del tipo IgM el cual puede ser identificado por aglutinación o lisis.

Los medicamentos implicados son: acetaminofen, ácido amino salicílico, clorpromazina, insulina, isoniazida, melfalán, fenacetina, quinina, quinidina, rifampicina, estibofen, sulfonamida y sulfonilureas.

2) Tipo hapteno: los agentes ofensores incluyen penicilina, cefalosporina y cisplatino.

El anticuerpo involucrado es del tipo IgG, no hay evidencia de hemólisis intravascular; el complemento no se encuentra involucrado, y los eritrocitos son probablemente removidos extravascularmente por el sistema reticuloendotelial. Este tipo de anemia es de inicio más lento (1 o más semanas); es identificada por una rápida caída del hematocrito, con reticulocitosis y prueba de Coombs directa positiva.

3) Mecanismo autoinmune: La metildopa es quizá la causa más común, otros medicamentos involucrados son: + levodopa, ácido mefenámico e ibuprofen.

El anticuerpo corresponde a la clase IgG y muestra especificidad hacia el Rh, pero el mecanismo por el cual se producen los autoanticuerpos es desconocido, es probable que tales medicamentos induzcan un cambio en la superficie del eritrocito resultando en nuevos determinantes antigénicos.

La anemia se desarrolla en forma gradual después de algunas semanas de tratamiento y está asociada con moderada esferocitosis y reticulocitosis, con una prueba de Coombs directa fuertemente positiva.

4) Modificación de la membrana celular de los eritrocitos, permitiendo una adsorción no inmunológica de inmunoglobulinas. Las cefalosporinas son capaces de actuar por este mecanismo (1,2,26).

GRANULOCITOPENIA.

Se desarrolla de 6 a 10 días después de la terapia inicial y se manifiesta por escalofríos, fiebre, artralgias, postración severa y rápida caída en la cuenta de leucocitos, en contraste con la forma tóxica que es de inicio más insidioso, carente de síntomas hasta que se presenta una infección.

La aminopirina fue la primera droga reportada como causa, otros incluyen: penicilina semisintética, hidrato de cloral, clorpromazina, dipirona, cloropropanida

diuréticos mercuriales, metimazole, metildopa, fenilbutazona, procainamida, propanolol, sulfametoxipiridazina y -sulfapiridina (1,2,27).

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA LINFOIDE.

La linfadenopatía es un rasgo común de la enfermedad del suero, también puede presentarse con el tratamiento con anticonvulsivantes, que de alguna forma están relacionadas a disfunción inmunológica, ya que se ha visto depresión de IgA. La administración de estos medicamentos o penicilina ocasionalmente está asociada con linfadenopatía inmunoblástica, donde el aumento del nódulo linfático está asociada con hepato esplenomegalia, fiebre, hipergamaglobulinemia policlonal.

Se ha descrito un síndrome que semeja la mononucleosis infecciosa con DDS, ácido amino salicílico y fenitoina (2,5).

REACCIONES ADVERSAS A LOS ADITIVOS DE LOS MEDICAMENTOS.

Los aditivos utilizados en la industria farmacéutica son variados y su uso es amplio.

Cuando se evalúa a un paciente por posible reacción adversa a medicamentos, se debe tomar en cuenta que la reacción puede ser debida a los aditivos y no al medicamento. Entre los agentes empleados se incluyen: colorantes, parabenos y agentes sulfatantes.

Los colorantes son derivados del alquitran de hulla y el mejor conocido es la tartrazina, además de este existen otros grupos entre los que se incluyen: los---

azo y nonazo.

A.- La tartrazina es usado tanto en alimentos - como en medicamentos y es el aditivo que está más frecuen- temente implicado en provocar reacción asmática. Se estima que del 15 al 25% de los pacientes con asma que son -- sensibles a la aspirina también son sensibles a la tartra- zina, ya que estos tienen reactividad cruzada. Además se- ha reportado que produce urticaria en el 8% de los pacien- tes con urticaria crónica (31,35,37,38,41,42).

Se sugiere un mecanismo patogénico similar a la aspirina, pero hasta la fecha no existe evidencia que in- hiba la síntesis de prostaglandinas (2,35).

B.- Los parabenos son esterés alifáticos del a- cido hidroxybenzoico e incluyen: metil, etil, propil y bu- til parabenos. El benzoato de sodio es una sustancia es- -- trechamente relacionada, reportada de tener reacción cru- zada con las sustancias mencionadas anteriormente.

Estos agentes son usados ampliamente como con- -- servadores en alimentos y medicamentos, y se han reconoci- do como causa de severa dermatitis por contacto (31,34).

C.- Los agentes sulfatantes han sido empleados- para conservar alimentos y más recientemente como antioxi- dantes en la industria farmacéutica. A diferencia de los- parabenos que se encuentran en preparaciones orales, los- sulfitos son usados en medicamentos en solución.

Los agentes sulfatantes incluyen: dióxido de -- sulfuro, sulfito de sodio, sulfito de potasio, bisulfito-

y metabisulfitos. Estos agentes son capaces de producir-- reacciones anafilácticas y se estima que del 5 al 10% de la población asmática es sensible a sulfitos, por lo que es necesario en estos pacientes verificar el contenido de los medicamentos que van a ser prescritos, ya que estos-- agentes pueden encontrarse en medicamentos empleados para el tratamiento de asma (31,32,33).

X DIAGNOSTICO

La investigación e identificación de un medicamento responsable de una reacción de hipersensibilidad es a menudo un problema complejo, ya que con pocas excepciones no existen pruebas absolutas para determinar una etiología medicamentosa.

Un conocimiento de los criterios clínicos, manifestaciones y síndromes comúnmente asociados a ciertos medicamentos son de gran valor en la evaluación de tales pacientes, pero desafortunadamente ninguna manifestación es específica de alergia a medicamentos.

Los métodos para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos incluyen:

- 1.- Historia Clínica.
- 2.- Pruebas in Vivo (pruebas cutáneas)
 - a) Inmediatas.
 - b) tardías.
 - c) Pruebas al parche y fotoparche.

3.- Pruebas in Vitro.

- a) Reacciones mediadas por IgE.
- b) Reacciones mediadas por IgG e IgM.
- c) Reacciones mediadas por células.

4.- Pruebas de provocación.

HISTORIA CLINICA.

Debido a la falta de especificidad de la mayoría de los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de alergia a medicamentos, la historia clínica constituye el método más importante en el diagnóstico.

El reconocimiento de alergia a drogas puede ser relativamente fácil cuando:

- 1.- Las manifestaciones son distintivas de alergia a medicamentos (ejem: urticaria o eritema fijo).
- 2.- El periodo entre la administración del medicamento y el inicio de los síntomas es apropiado.
- 3.- El paciente ha recibido previamente el medicamento sin presentar sintomatología.
- 4.- El paciente ha tenido una reacción alérgica al mismo medicamento o a uno que presente reactividad cruzada.
- 5.- El cuadro clínico es conocido de courrir como característica de una reacción al medicamento que está siendo tomado (2,4).

Como regla general, es útil considerar que un medicamento puede ser responsable de cualquier hallazgo clínico, si la causa no es aparente o si el curso clínico difiere de la enfermedad que está siendo tratada.

Es importante obtener una historia detallada de todos los medicamentos que están siendo tomados actualmente, y en los meses previos, así como también una historia de reacción previa.

Se debe determinar la relación temporal entre la exposición al medicamento y la aparición de síntomas ya que para la mayoría de medicamento un periodo de 7 a 10 días es común, antes de la aparición de los síntomas, al menos que el paciente haya sido sensibilizado previamente.

Una historia de rápida resolución de los síntomas posterior a la suspensión del medicamento es sugestivo de alergia a medicamentos. Ocasionalmente la reacción puede persistir por semanas o meses, cuando la eliminación del medicamento es lenta, como en las preparaciones de depósito, cuando ha ocurrido daño irreversible o cuando una exposición continua al medicamento por fuentes ocultas.

Se debe obtener una historia detallada de las manifestaciones clínicas y correlacionarlas con varias formas de alergia a drogas, ya que nos puede sugerir una reacción de hipersensibilidad.

Hay que determinar la ruta de administración,

duración del tratamiento y exposición previa al medicamento. Se debe tomar en cuenta que la reacción alérgica aumenta en frecuencia con administración repetida, intermitente o en altas dosis por vía parenteral. (1,2,4).

PRUEBAS IN VIVO.

Las pruebas cutáneas son de valor limitado en la mayoría de los casos, ya que la mayoría de las reacciones son debidas a los metabolitos, y tales metabolitos no están claramente identificadas a excepción de la penicilina.

a) Pruebas cutáneas inmediatas: son ampliamente usadas para detectar anticuerpos IgE contra inhalantes y antígenos de alimentos, pero para diagnóstico de hipersensibilidad a drogas mediadas por IgE son de valor limitado. Para la mayoría de las drogas es un producto metabólico o de degradación el que se combina con macromoléculas para formar el inmunógeno y tales sustancias no están identificadas en la mayoría de los casos, ni disponibles para pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas inmediatas son confiables para componentes de alto peso molecular, que constituyen antígenos completos, tales como: hormonas, enzimas, suero heterólogo etc; no siendo fidedignas para componentes de bajo peso molecular con excepción de la penicilina.

Pueden ocurrir reacciones falsas positivas, si el medicamento utilizado está concentrado y es irritante para la piel, o en caso que sean histamino liberadores.

b) Pruebas cutáneas tardías: Una prueba cutánea positiva refleja una sensibilización mediada por células, pero en la mayoría de los casos no hay una correlación -- con la hipersensibilidad clínica. Se ha reportado haber una buena correlación con reacciones de inicio tardío a -- corticoesteroides, ampicilina y anestésicos locales.

c) Pruebas al parche y fotoparche: Son de gran utilidad en casos de dermatitis por contacto y en reacciones fotoalérgicas causadas por medicamentos aplicados tópicamente o aun si fué provocada por administración sistémica. Estas reacciones deben ser leídas a las 48 o 72 horas, en caso de reacción fotoalérgica, la prueba llegará a ser positiva, solo después de exposición a una fuente-- de luz adecuada (1,2,4).

PRUEBAS IN VITRO.

Las pruebas in vitro para detectar hipersensibilidad a medicamentos, tienen la ventaja de evitar el riesgo inherente de las pruebas in vivo, aunque la demostración de anticuerpos IgE droga específicos se considera -- significativa, la presencia de otras clases de inmunoglobulinas o una reacción mediada por células se correlaciona pobremente con la reacción adversa clínica.

REACCIONES MEDIADAS POR IgE.

Las pruebas in vitro para la detección de hipersensibilidad inmediata incluyen:

1.- IgE total: Pueden encontrarse niveles séricos elevados de IgE en reacciones alérgicas a medicamen--

tos. Aunque un nivel elevado no establece el diagnóstico, su presencia en ausencia de atopia es sugestiva.

2.- RAST: Es una prueba sensible para detección de anticuerpos IgE específicos, pero su aplicación en el diagnóstico de alergia a medicamentos es limitado, por la falta de conocimiento de los metabolitos que actúan como antígenos o haptenos y la naturaleza del acarreador. Esta prueba es válida únicamente para detección de anticuerpos IgE específicos a benzilpenicilloilpolilisina, mostrando una buena correlación con las pruebas cutáneas.

3.- Liberación de histamina por basófilos y células cebadas de fragmentos de pulmón sensibilizado con suero del sujeto alérgico, parece tener buena correlación con los resultados de las pruebas cutáneas, pero no ofrecen ventaja sobre las pruebas cutáneas.

REACCIONES MEDIADAS POR IgG E IgM.

Existen numerosas pruebas disponibles para detectar anticuerpos IgG e IgM inducidos por medicamentos, pero estas son de utilidad únicamente para el diagnóstico de reacciones hematológicas, y probablemente para algunos exantemas inducidos por penicilina.

Los anticuerpos hemaglutinantes pueden ser detectados para drogas capaces de unirse covalentemente a los eritrocitos, pero la mayoría de medicamentos no se unen a estas células. Estos anticuerpos pueden estar involucrados en casos raros de reacción hemolítica causados por penicilina y cefalosporinas.

Para el diagnóstico de trombocitopenia inducida por medicamentos los métodos más sensibles son: reacción de fijación de complemento y liberación del factor 3 plaquetario; existen otras pruebas menos sensibles entre las que se incluyen: aglutinación plaquetaria, lisis plaquetaria, inhibición de la retracción del coágulo y más recientemente la lisis de plaquetas marcadas con Cr.

En anemia hemolítica inducida por medicamentos la prueba de Coombs directa es el procedimiento más útil.

Para granulocitopenia la identificación de leucoaglutininas por medio de la aglutinación de leucocitos es el método más usado, pero se debe tomar en cuenta que las leucoaglutininas desaparecen rápidamente.

Rosetas: No se correlacionan con ningún mecanismo inmune particular y su valor diagnóstico aún no ha sido establecido (2,4).

REACCIONES MEDIADAS POR CELULAS.

Las pruebas para diagnóstico de tales reacciones incluyen:

- 1.- Transformación linfocítica: Consiste en incubar linfocitos de sangre periférica del paciente con el medicamento sospechoso en un cultivo. Una reacción positiva ocurre cuando los linfocitos presentan blastogénesis, lo cual puede ser evidenciado por la incorporación de timidina tritiada. Existe considerable desacuerdo entre los investigadores acerca de su valor diagnóstico, pero se ha visto que han mostrado buena correlación en: dermatitis--

exfoliativa por fenitoina, infiltrados pulmonares causados por nitrofurantoina, hepatitis por halotano, dermatitis causadas por níquel, mestranol y algunos agentes anti-tuberculosos, y en reacciones causadas por carbamazepina.

2.- Produccion de linfocinas (LIF): Es probablemente un indicador más específico de sensibilización de linfocitos, pero no parece tener ventaja sobre el anterior (1,2,4,9).

PRUEBA DE PROVOCACION.

Es el único método seguro para confirmar el diagnóstico de alergia a medicamentos, cuando un paciente presenta una historia compatible de alergia a medicamentos, con pruebas cutáneas e in vitro negativas. Sin embargo debido a la posibilidad de inducir una reacción severa este método generalmente no está justificado y debe ser considerado unicamente cuando no hay otro medicamento disponible para el tratamiento.

El principio de este método es administrar una dosis inicial suficientemente pequeña e incrementar la dosis en forma lenta hasta llegar a la dosis terapéutica. Debe ser realizado en un centro hospitalario que cuente con el equipo y personal adecuado para el manejo de cualquier reacción que se presente (1,2,48).

XI PREVENCIÓN

Aunque el tratamiento de las reacciones alérgicas generalmente es satisfactorio, la prevención constituye la forma más efectiva para minimizar la morbilidad de las reacciones a drogas.

El camino más sencillo para reducir o prevenir las reacciones alérgicas a medicamentos es prescribirlos únicamente cuando exista una indicación precisa, ya que el uso inadecuado puede servir para sensibilizar al paciente; y evitar los medicamentos que más probablemente produzcan reacciones alérgicas.

Detectar a los pacientes con riesgo de presentar reacción alérgica. Aquellos con historia personal de atopía, aunque probablemente no estén más predispuestos a tales reacciones, parecen ser más susceptibles a reacciones alérgicas severas, se ha visto que la anafilaxis ocurre de 3 a 10 veces más frecuente en individuos atópicos. (2,12).

El riesgo de reacciones alérgicas parece mayor entre pacientes con enfermedad crónica, probablemente debido al incremento en frecuencia y número de medicamentos administrados, lo que aumenta el riesgo de sensibilización.

Los pacientes que han experimentado previamente hipersensibilidad a medicamentos, tienen más probabilidad de desarrollar sensibilidad a otros medicamentos administrados.

Se debe hacer un interrogatorio cuidadoso, acerca de la administración previa de medicamentos y cualquier reacción adversa experimentada.

Una historia positiva debe ser evaluada, para distinguir una reacción alérgica de una no alérgica.

En caso de sospecha de reacción alérgica a algún medicamento, utilizar alternativamente otro medicamento con acción similar, pero que difiera en su estructura-inmunoquímica, y evitar medicamentos que presenten reactividad cruzada.

En cuanto a la vía de administración, la oral es la que sensibiliza con menor frecuencia, y las reacciones en general son menos severas.

La aplicación tópica de medicamentos tiene un alto riesgo de sensibilización, por lo que debe ser evitada.

La exposición intermitente o prolongada a medicamentos debe ser evitada si es posible, ya que incrementa el potencial de sensibilización.

La eficacia de antihistamínicos, simpaticomiméticos y corticosteroides en la profilaxis de alergia a medicamentos es controversial, y en general no es aconsejable, la única utilidad de este procedimiento son las reacciones potenciales a medios de contraste (2,12,43,44-48).

XII TRATAMIENTO.

La suspensión del agente responsable, es lo más importante en el tratamiento, y a menudo la única medida necesaria; con lo que las manifestaciones clínicas generalmente desaparecen en pocos días. En ocasiones varios medicamentos están siendo utilizados y todos deberán ser retirados; si esto no es posible se quitarán únicamente los agentes que más probablemente ocasionen reacciones de hipersensibilidad o se cambiarán por medicamentos de diferente estructura química.

El tratamiento sistémico es utilizado para manifestaciones sistémicas, pero en casos leves puede no ser necesario. Entre los medicamentos utilizados incluyen: antihistamínicos, simpaticomiméticos, corticoesteroides y broncodilatadores.

Los antihistamínicos son útiles para tratamiento de urticaria y angioedema, y de moderada eficacia para aliviar el prurito asociado con las dermatosis. Inicialmente pueden requerirse dosis altas de antihistamínicos y puede utilizarse: difenhidramina 50 a 100 mg cada 4 a 6 horas, en caso que la sedación no sea deseable clorfeniramina 4 a 6 mg cada 6 a 8 horas. La prometazina a dosis de 12.5 a 25 mg puede ser administrado por la noche ya que tiene un periodo de acción más prolongado. En caso que la sintomatología persista puede administrarse ciproheptadina 4 mg cada 4 a 6 hrs o hidroxizina 10 a 50 mg 3 o 4 veces al día.

Los simpaticomiméticos son los medicamentos de elección en el tratamiento de anafilaxis, asma inducida por medicamentos y urticaria y angioedema agudos. Puede utilizarse epinefrina acuosa 1:1000 a dosis de 0.01 ml/Kg, con dosis máxima de 3 a 5 ml subcutánea, lo cual puede dar alivio inmediato; efedrina a dosis de 25 mg cada 4 a 6 horas puede también ser útil. La combinación de antihistaminicos y simpaticomiméticos puede ser muy útil.

Los corticoesteroides son medicamentos que suprimen las manifestaciones clínicas de la mayoría de reacciones alérgicas y está justificado cuando las manifestaciones clínicas son severas o cuando fracazan otras medidas. Los corticoesteroides son útiles en enfermedad del suero, vasculitis, reacciones hematológicas severas, asma bronquial, reacciones pulmonares infiltrativas, nefritis intersticial, daño hepático severo y reacciones cutáneas severas. Generalmente se utiliza prednisona a dosis de 2 mg/Kg/día sin exceder de 60 mg en los niños y 100 mg en adultos.

Nos referiremos con más detalle al tratamiento de anafilaxis, ya que es una reacción que requiere tratamiento inmediato y pone en peligro la vida del paciente.

La epinefrina es el agente de elección en el tratamiento de anafilaxis, es un antagonista farmacológico de la acción de los mediadores químicos en músculo liso y otras células efectoras. Se utiliza epinefrina acuosa a dosis de 0.01 ml/Kg hasta 3 a 5 ml como dosis máxima

vía subcutánea. En caso que el agente responsable halla-- sido administrado en una extremidad, aplicar un torniquete sobre el sitio de inyección que debe ser removido temporalmente cada 10 minutos, y administrar epinefrina en-- el sitio de inyección a dosis de 0.01 ml/Kg hasta un máxi-- mo de 0.2 ml. Estas dos medidas anteriores disminuirán la absorción del antígeno.

La epinefrina puede ser repetida cada 15 a 20 - minutos cuantas veces sea necesario.

En casos severos asociada con hipotensión la ad-- ministración de epinefrina IV debe ser considerada, pero-- tiene el riesgo de ocasionar arritmias cardíacas; y se u-- tiliza 1 ml de una solución 1:10 000.

Si la reacción no revierte rápidamente utilizar un antihistamínico IV: difenhidramina 50 mg. En reaccio-- nes leves puede utilizarse por vía oral.

Si la reacc ón está acompañada de broncoespasmo severo, utilizar aminofilina IV 4 mg/Kg hasta un máximo-- de 500 mg administrado en un periodo de 10 a 15 minutos,-- ya que la infusión rápida puede ocasionar severa hipoten-- sión. Si existe obstrucción de vías respiratorias altas-- es esencial intubación endotraqueal o traqueostomía con-- administración de oxígeno.

En caso de hipotensión con signos de colapso -- vascular se requiere infusión rápida de líquidos IV ya--- sea salina o coloidal, en caso de hipotensión refractaria utilizar vasopresores tales como: bitartrato de levaterre

ESTA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

nal 4-8 mg en 1000 ml de dextrosa al 5% con un máximo de infusión de 2 ml por minuto; Metaraminol 2 a 5 mg; dopamina 200 mg en 500 ml de dextrosa al 5% a dosis de 0.3 a -- 1.2 ml/Kg/hora.

Si no existe respuesta, es esencial la determinación de presión venosa central, valores bajos sugiere-- volumen plasmático inefectivo, valores altos sugiere inu-- ficiencia miocárdica y el isoproterenol es la droga de e-- lección 4 mg diluidos en 500 ml de dextrosa a infusión de 1-2 microgramos/minuto.

Los corticoesteroides son agentes útiles para-- renaciones tardías, pero no es en estadios tempranos y se utiliza hidrocortisona 5 mg/Kg hasta 200 mg como dosis i-- nicial y posteriormente 2.5 mg/Kg hasta 200 mg cada 4 a-- 6 horas (1,2,4,48).

XIII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Middleton E.: Allergy, Principles and Practice. The C. V. Mosby Company 1983
- 2.- Roy Patterson: Allergic Diseases Diagnosis and Management Third Edition 1985.
- 3.- Paul P. Vanardet Jr: Adverse Drug Reactions: Allergy Principles and Practice 1983.
- 4.- Fisher MD: Manual of Allergy and Innunology Diagnosis and Therapy 1982.
- 5.- Roy Patterson MD, John Anderson MD: Allergic Reactions to Drugs and Biologic Agents. Jama 248:20 --- 1982.
- 6.- Van Arsdel PP Jr: Allergy and Adverse Drugs Reactions. Am Acad Dermatol 6:833 1981.
- 7.- Kenneth P. Mathews MD: Clinical Spectrum Allergic-- and Pseudoallergic Drug Reactions. J. Allergy Clin Immunol 74:558 1984.
- 8.- Karch Pc, Lasagna L: Adverse Drug Reactions a Critical Review. Jama 234:1236 1973.
- 9.- Rocklin RE, Daud Jr: Detection in Vitro of Cellular Hipersensitivity to Drugs. J Allergy Clin Immunol-- 48:276 1971.
- 10.- Walkers J, Thornton JA: Innunological and Non Immunological Mechanism Involved in Adverse Reactions-- to Drugs. Klin Wochenschr 60:958 1982.

- 11.- Gotxi EJ: Mediators of Immediate Hipersensitivity--
Derived from Arachidonic Acid. N. England J. Med--
303:822 1980.
- 12.- N. Franklin Adkinson Jr MD: Risk Factors for Drug A
llergy. J. Allergy Clin Immunol 74:567 1984.
- 13.- Boston Collaborative Durg Surveillance Program: ---
Drug-Induced Anafilaxis a Cooperative Study. Jama--
224:613 1975.
- 14.- Reisman RE, T Rose NR, Witebsky E et al: Serum Sick
ness II Demostration and Characteristics of Anti--
bodies. J. Allergy Clin Immunol 57:134 1975.
- 15.- Dunagin WG, Millikan LE: Drug Eruptions. Med Clin--
North Am 64:983 1980.
- 16.- Lipsky BA, Hir Schmann JV: Drug Fever. Jama 245:851
1981.
- 17.- Berheim HA, Block LH, Alkins E: Fever Pathogenesis,
Pathophysiology and Purpose. Ann Interna Med 91:261
1979.
- 18.- Allen P. Kaplan MD: Drug-Induced Skin Disease. J. A
llergy Clin Immunol 74:573 1984.
- 19.- Fisher AA: Topical Medicaments wich are Common Sen-
sitzers. Ann Allergy 49:97 1982.
- 20.- Von Kroug G, Marbach HI: The Contact Urticaria Sin-
drome: An Up Dated-Type. J. Am. Acad Dermatol 5:328
1981.
- 21.- Smith JA, Monsfield LE, Fokakis A et al: Drugs as E
tiologic Factors in the Stevens Johnson Syndrome.--
Am. J. Med 44:390 1968.

- 22.- Bearchine Jr, Macaraeg , Lasagna L et al: Drugs as-
Etiologic Factors in the Stevens Johnson Syndrome.-
Am. J. Med 44:390 1968.
- 23.- Sams W. M. Jr, Trhorne EG, Smail P et al: Leukocyto-
clastic Vasculitis. Arch Dermatol 112:219 1972.
- 24.- Russell As: Drug-Induced Autoimmune Disease. Clin--
Innumol Allergy 1:57 1981.
- 25.- Spry CIF: Eosinophilia and Allergic Reactions to --
Drugs. Cli Haematol 9:521 1980.
- 26.- Garratty G, Petz LD: Drug-Induced Hemolytic Anemia.
Am J. Med 58:398 1975.
- 27.- Wetzman SA, Shossel TP, Desmond M: Drug Induced --
Immunological Neutropenia. Lancet 1:1068 1975.
- 28.- Rosenow EC III: The Spectrum of Drug Induced Pulmo-
nary Disease. Ann Intern Med 77:977 1972.
- 29.- Buscaglia AJ, Cowden FE, Brill H: Pulmonary Infil--
trates Associated with Naproxen. Jama 251:65 1983.
- 30.- Linton Al, Clarck WF, Dredger AA et al: Acute In--
terstitial Nephritis Due to Drugs, Review of the Li-
terature With a Report of Nine Case. Ann Intern Med
93:735 1980.
- 31.- Ronald P. Simon MD: Adverse Reactions to Drug Additi-
ves. J Allergy Clin Immunol 74:623 1984.
- 32.- Simon RA, Green L. Stevenson DA: The Incidence of--
Sulfite Sensitivity in an Asthmatic Population. J.-
Allergy Clin Immunol 69:118 1982.

- 33.- Stevenson DA, Simon RA: Sensitivity to Ingested Metabisulfites in Asthmatic Subjects. *J. Allergy Clin Immunol* 68: 26-32 1981.
- 34.- Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. Paraben Allergy. *Jama* 237:1594-5 1977.
- 35.- Gerber JG, Payme NA, Oswald O et al: tartrazine and the Prostaglandin System. *J. Allergy Clin Immunol* 63:289 1979.
- 36.- Settignano GA: Aspirin and Allergic Diseases a Review. *Am J. Med* 74:102 1983.
- 37.- Donald K Stevenson MD: Diagnosis and Treatment of Adverse reactions to Aspirin and Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *J. Allergy Clin Immunol* 74:617-1984.
- 38.- Liemery WR, Nathison DA, Stevenson DA, Card JC: Aspirin in Chronic Urticaria and/or Angioedema: Study of Sensitivity and Desensitization. *J. Allergy Clin Immunol (Suppl)* 69:35 1982.
- 39.- Stevenson DA: Diagnosis, Prevention and Treatment of Adverse Reactions to Aspirin (ASA) and Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID). *J. Allergy Clin Immunol* 74:617 1984.
- 40.- Pleskow WW, Stevenson DA, Nathison DA et al: Aspirin sensitive rhinosinusitis/Asthma Spectrum of Adverse Reactions to Aspirin. *J. Allergy Clin Immunol* 71:574 1983.

- 41.- Settignano RA, Constantine HD, Settignano GA: Aspirin Intolerance and Recurrent Urticaria in Normal Adult and Children. *Allergy* 35:149 1980.
- 42.- Spector SL, Farr RS: Aspirin Idiosyncrasy: Asthma - and Urticaria. Middleton E, Reed CE, Ellis BF: *Allergy Principles and Practice* CV Mosby 1983.
- 43.- Small P, Satin R, Palayew MJ et al: Prophylactic Antihistamines in the Management of Radiographic Contrast Reactions. *Clin Allergy* 12:289 1982.
- 44.- Grienberger PA, Patterson Rading BC: Two Pretreatment Regimens for High-Risk Patients Receiving Radiographic Contrast Media. *J. Allergy Clin Immunol* 74:540 1984.
- 45.- Nagle JE, Fuscaldo IT, Fireman P: Paraben Allergy-- *Jama* 237:1594 1974.
- 46.- Louis S. Goodman. Alfred Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* Fourth Edition.
- 47.- Jose Luis Cortes. S. Radillo: *Alergia Clinica* Tomo-II 1958.
- 48.- Dorothy D Soga MD: Penicillin Allergy. *J. Allergy-- Clin Immunol* 74:589 1984.