

S.S.

U.N.A.M.

11212
A.M.A.L.A.C.

140

CENTRO DERMATOLOGICO 2EJ
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

***REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD
POR PIROXICAM***

TESIS DE POSTGRADO EN:

**DERMATOLOGIA,
LEPROLOGIA Y MICOLOGIA**

DR. JAVIER PEREZ GUTIERREZ

FALLA DE ORIGEN

ASESORA :

DRA. LOURDES ALONZO ROMERO PAREYON



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 está 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.

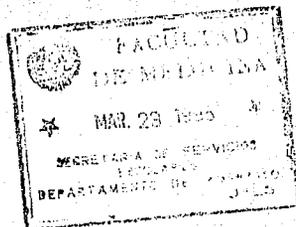
Vo. Bo.
DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.
DIRECTORA Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO



S. S. A.
D. G. S. P. D. F.
CENTRO DERMATOLÓGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"
DIRECCION

Vo. Bo.
DR. FERMIN JURADO SANTACRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA

A handwritten signature in black ink, appearing to read "F. Jurado", written over a horizontal line.



**A TODOS MIS MAESTROS
CON GRATITUD Y ADMIRACION.**

**A LA DRA. OBDULIA RODRIGUEZ
POR SU ENSEÑANZA Y COLABORACION.**

**A LA DRA. LOURDES ALONZO ROMERO PAREYON
CON RESPETO Y ADMIRACION
AGRADECIENDO SU AYUDA Y CONSTANTE APOYO.**

**A MIS HIJOS, DAVID, ANABEL Y ALEJANDRO
POR LA CONSTANTE MOTIVACION
A MI MADRE POR SU ESFUERZO DE TODA LA VIDA.**

A MI ESPOSA POR SU APOYO Y COMPRESION.

**A MIS AMIGOS, EDUARDO, MARCOS Y JAVIER
POR SU ENTRAÑABLE AMISTAD.**

INDICE

<i>CAPITULO</i>			Pags.
<i>1</i>		FARMACODERMIAS	
1.1	CONCEPTOS GENERALES		1
1.2	SISTEMAS DE NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS		2
1.3	ADVERTENCIAS PRECOCES EN FARMACOTOCICIDAD		3
1.4	CARACTERISTICAS DE SINDROMES YATROGENOS		3
<i>2</i>		FARMACODERMIAS	3
2.1	CONCEPTO		6
2.2	CLASIFICACION		6
2.3	MECANISMOS DE PRODUCCION		7
2.4	REACCIONES DESENCADENADAS POR MECANISMOS NO INMUNOLOGICOS		7
2.5	REACCIONES CON PARTICIPACION DE MECANISMOS INMUNOLOGICOS		16
2.6	BASES INMUNOLOGICAS DE LAS REACCIONES A DROGAS		19
2.7	TIPOS DE REACCION		20
2.8	REACCIONES CRUZADAS		25
<i>3</i>		FORMAS MAS COMUNES DE PRESENTACION Y METODOLIGIA DE ESTUDIO EN LAS FARMACODERMIAS	
3.1	EXANTEMA MORBILIFORME		27
3.2	ERITEMA PIGMENTADO FIJO		28
3.3	ERITEMA MULTIFORME Y MECROLISIS EPIDERMICA TOXICA		28
3.4	VASCULITIS		28
3.5	PIGMENTACION		30
3.6	ERUPCIONES LIQUENOIDES		31
3.7	DÉRMATITIS ACNEIFORME		32
3.8	REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD		33
3.9	DERMATITIS EXFOLIATIVA		34
3.10	URTICARIA MEDICAMENTOSA		35
3.11	PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS EN LA IDENTIFICACION DE LAS REACCIONES CUTANEAS A FARMACOS		37

CAPITULO 4

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

4.1	RADIACION LUMINICA	49
4.2	SUSTRATO CUTANEO Y PROPIEDADES OPTICAS	50
4.3	FOTOSENSIBILIZACION	53
4.4	REACCIONES FOTOTOXICAS	53
4.5	REACIONES FOTOALERGICAS	54

CAPITULO 5

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD CAUSADAS POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

5.1	FARMACOLOGIA DEL PIROXICAM	62
5.2	EFFECTOS TOXICOS DEL PIROXICAM	63
5.3	PIROXICAM Y REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD	64
5.4	FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM, MECANISMOS IMPLICADOS	64
5.5	REACCION CRUZADA CON TIOMERSAL	67
5.6	REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM; MANIFESTACIONES CLINICAS	69
5.7	DINAMICA DE LA PRESENTACION DE LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD AL PIROXICAM	75
5.8	PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS EN LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD AL PIROXICAM	75

CAPITULO 6

PIROXICAM COMO AGENTE PRODUCTOR DE REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD EN EL C.D.P.

6.1	INTRODUCCION	80
6.2	JUSTIFICACION	80
6.3	OBJETIVOS	80
6.4	DISEÑO DEL ESTUDIO	81
6.5	SELECCION DE LA MUESTRA	81
6.6	METODO DE ESTUDIO	81
6.7	EVALUACION DE LOS RESULTADOS	82
6.8	CONCLUSIONES	87

CAPITULO 1 FARMACODERMIAS

1.1 CONCEPTOS GENERALES

Las drogas administradas por vía sistémica pueden producir una variedad de síntomas y manifestaciones cutáneas, morfológicamente diferentes, incluyendo cuadros bien definidos, y aunque en forma variable, existe siempre una relación temporal con la ingesta de la droga.

El efecto adverso de un medicamento puede definirse, como una manifestación clínica indeseable consecuente o causada por la utilización de un droga en particular, que incluye reacciones por sobredosificación, efectos predecibles o manifestaciones adversas no anticipadas.

Los efectos indeseables pueden aparecer en unos minutos (urticaria o shock anafiláctico posterior a la administración de penicilina), o después de algunos días, semanas o aún meses (púrpura o dermatitis exfoliativa, posterior a la administración de d-penicilamina) o hasta años (Granuloma secundario a la ingestión de polivinilpirrolidona o arsénico).

Después de suspender los fármacos, los síntomas presentan regresión más o menos rápidamente y con su nueva administración se reproduce nuevamente la reacción, como ocurre por ejemplo, en el caso del uso de la ampicilina.

Otro punto de interés es que los fármacos pueden exacerbar o empeorar algunas dermatosis preexistentes estabilizadas hasta ese momento, las cuales puede empeorar aún después de suspender las medicación.

Es difícil estimar la incidencia de reacciones a drogas, sin embargo se calcula que aproximadamente un 5% de las admisiones a los hospitales, corresponden a eventos causados por reacciones adversas o medicamentos (1).

De los efectos secundarios de la mayoría de los fármacos, los que afectan a la piel son quizá los más comunes, sin embargo son de tal variedad que en ocasiones es difícil comprobar el papel del fármaco como posible agente desencadenante de dichas reacciones.

La literatura destinada a la mención de estos efectos indeseables aumenta en forma importante, como resultado del mejor conocimiento de estas entidades por muchos médicos y aún de la población general, que al parecer empieza a concientizarse en el hecho de que el uso indiscriminado de medicamentos no es inocuo.

El riesgo de reacción medicamentosa es del orden del 1% al 3% para la mayoría de los fármacos y son pocos lo que no han estado implicados con alguno de estos efectos alguna vez. (1) Cabe la reflexión de que estos porcentajes podrían ser aún más altos, ya que sólo se comunica muy baja proporción de dichos casos.

La lista de los medicamentos como agentes causales de reacciones cutáneas es muy extensa, pero de acuerdo a los reportes de diferentes estadísticas se cita a: Antibióticos,

Sulfonamidas, Antiinflamatorios no esteroideos (AINES*), agentes normotensores, hipoglucemiantes, diuréticos, agentes quimioterápicos y antimicóticos, como los agentes causales más frecuentes de este tipo de reacciones, pero la mayoría de las comunicaciones atribuye a los 3 primeros grupos de fármacos, o sea antibióticos, sulfonamidas y AINES* hasta el 80% de las reacciones,(3) que si bien en ocasiones se expresan como cuadros bien definidos, frecuentemente plantean un problema diagnóstico.

Se ha comentado que los efectos adversos a las drogas son el precio inevitable que pagamos por la terapéutica moderna.

1.2 SISTEMAS DE NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS (SNE)

En relación con la notificación de los efectos indeseables, y en un esfuerzo por contar con estadísticas confiables, se han implementado en varios países a partir de la década de los 60s, los llamados Centros de Acopio de reacciones adversas a los medicamentos, así, EE.UU., Italia, Australia, Reino Unido, Alemania, entre otros, han adoptado dichos sistemas.(4)

En estos casos se solicita a los médicos, odontólogos, médicos forenses y fabricantes de medicamentos la notificación de reacciones adversas sospechosas.

Se pide a los comunicadores que informen a las autoridades pertinentes todas las reacciones sospechosas a productos de reciente introducción, así como a aquellos ya conocidos - En la Gran Bretaña se emplea en símbolo "Monthly Index of Medical Products" para la notificación de los efectos indeseables en los casos descritos.

Los datos esenciales que se desean de los notificadores incluyen:

- información demográfica simple
- detalles de la farmacoterapia (indicaciones)
- relación detallada de la reacción sospechosa

La frecuencia de notificaciones han ido en aumento, llegando en el año de 1988 a más de 1900 reportes en el Reino Unido y en el registro específico rebasan los 210, 000.

Sin embargo estos sistemas de notificación adolecen de subregistro y las encuestas realizadas sugieren que solo se envían reportes de alrededor del 10% de las reacciones serias.

Los sistemas de notificación espontánea fueron introducidos como procedimientos de "advertencia precoz", o "alerta" en relación a efectos indeseables provocados por los medicamentos.

1.3 ADVERTENCIAS PRECOCES EN FARMACOTOXICIDAD

En muchos de los casos los SNE* han identificado nuevos peligros de fármacos no conocidos con anterioridad. (5) Es importante tomar en cuenta que la mayoría de los éxitos que se refieren a la identificación de enfermedades yatrogénicas ocurren poco después de iniciar algún tratamiento y que los SNE* han resultado ineficaces para identificar reacciones con un largo periodo de latencia. Así pues el Síndrome Oculo-cutáneo por ejemplo, relacionado con el practolol no fue identificado por ningún SNE*, y que estos no han tenido papel alguno que señalar, por ejemplo en el debate actual, sobre la relación entre el uso de contraceptivos orales y cáncer de mama.

Se busca establecer un sistema ideal de advertencia precoz que no sólo identifique los nuevos riesgos, sino que también proporcione una estimación de su incidencia.

1.4 CARACTERISTICAS DE SINDROMES YATROGENOS

El meticuloso examen de una serie de notificaciones individuales de reacciones adversas han jugado un importante papel en el establecimiento de criterios diagnósticos, indicaciones de posibles mecanismos de afección yatrógena y sugerencia de medidas para reducir la incidencia y gravedad de determinadas reacciones. Por ejemplo, gracias en gran parte a los trabajos del profesor WHW Inman y sus colaboradores, el contenido de estrógenos de las modernas preparaciones de contraceptivos combinados de administración oral ahora es notablemente menor. (6) La exposición repetida a la anestesia general con halotano en un periodo de 3 meses por lo menos se evita ante el riesgo de hepatotoxicidad a menos que existan razones clínicas justificables, así, la frecuencia de reacciones extrapiramidales agudas (disonias, discinecias), en niños y adolescentes llevó a restringir las indicaciones para el empleo de metoclopramida en pacientes jóvenes.

Los ejemplos de delineación clínica de síndromes yatrógenos por medio de los SNE* incluyen:

La relación del Ketoconazol con hepatotoxicidad, reportada en 1987 en el Reino Unido.

La relación de Anafilaxia y Broncoespasmo secundaria al uso de vacunas desensibilizantes en 1986, también reportada en el Reino Unido.

El uso de sistemas de notificación espontánea por esta clase de análisis requiere un importante número de notificaciones de reacciones adversas pertinentes de ahí la importancia de la continua notificación de reacciones serias aún cuando estén bien identificadas. A veces se pueden emplear notificaciones espontáneas de reacciones adversas para comparar riesgos relativos de medicamentos (y productos) dentro de la misma categoría terapéutica. Es evidente que existe un potencial de confusión y el uso de información espontánea de reacciones adversas debe hacerse con extrema precaución.

Se han creado dos métodos para establecer comparaciones:

El tipo de reacciones de un fármaco puede presentarse como "perfil de reacciones" producido por la expresión de los números de notificaciones a un producto mencionado en forma de porcentaje en todas las reacciones notificadas.

Esta información en su forma más simple puede constituir la base de un histograma que luego puede compararse con histogramas para otros fármacos en la misma categoría terapéutica. Estos perfiles constituyen una útil indicación de que un miembro de una familia de medicamentos afecta a un órgano o tejido en particular con mayor frecuencia que otros miembros del grupo, señalando - por ejemplo el piroxicam que tiene mayores probabilidades de causar fotosensibilidad que otros AINES*, el Ibufenaco que puede causar hepatotoxicidad más frecuentemente y que la butazona son tóxicas para la médula ósea. Sin embargo, los perfiles no pueden detectar un pequeño aumento de la toxicidad de un fármaco comparado con otro, ni indicar la toxicidad general de un medicamento. (9)

Un segundo procedimiento adoptado por las autoridades reguladoras de Escandinavia y Reino Unido, consiste en comparar las tasas de notificación entre miembros de una sola categoría terapéutica en relación con el volumen de venta y prescripción. El método ha sido utilizado para comparar los medicamentos AINES, antidepresores e hipoglucemiantes de la biguanida, no obstante es preciso proceder con gran precaución al interpretar este tipo de análisis.

La notificación de reacciones adversas esta influida por muchos factores y todos los métodos parten del supuesto de que cada uno de los productos ha sido administrado a poblaciones de pacientes similares.

Un propósito de estos sistemas de notificación espontánea es la vigilancia continua de la inocuidad de todos los productos durante amplios periodos de observación a lo largo de su existencia como productos comerciales, de esta manera pueden identificarse aumentos en la tasa de notificación de riesgos de determinados fármacos, observados algunos después de su introducción por primera vez en el mercado. Un ejemplo fue el aumento de reportes que describían anemia hemolítica en relación con el uso de Norefensina (Introducida por primera vez en 1977) durante 1984, 1985, por lo que fue retirada de la venta.

La vigilancia continua de la inocuidad mediante los SNE han desempeñado función importante en el control de la eficacia de las medidas de salud pública relacionadas con efectos yatrógenos, así la limitaciones puestas en la disponibilidad y el empleo de preparaciones pediátricas de aspirina tanto en EUA como en el Reino Unido a mediados del los años 80's, han sido acompañados de una reducción muy significativa del número de casos del Síndrome de Reye registrado en ambos países.

La ampliación de estos SNE ha jugado un papel importante en la vigilancia de la inocuidad de los medicamentos y seguirán siendo la primera línea de defensa en la vigilancia posterior a la comercialización por un futuro previsible y solo podrán mejorarse con el interés y deseo de los médicos por notificar (y continuar notificando) reacciones adversas sospechadas en el ejercicio de su profesión.

Aunque los registros sean pocos, estas notificaciones pueden dar una advertencia precoz de numerosas formas de toxicidad, se necesita un número considerable para caracterizar reacciones individuales e identificar los factores de predisposición evitables. Las comparaciones de perfil de inocuidad y el control de la inocuidad a largo plazo se basan en estas premisas, por lo tanto es crucial la notificación de todas las reacciones serias a productos nuevos y a los ya existentes. aún cuando estén bien identificadas.

CAPITULO 2 FARMACODERMIAS

2.1 CONCEPTO: Las farmacodermias pueden definirse como aquellos efectos adversos de los medicamentos administrados por cualquier vía, excepto la cutánea expresados en piel como consecuencia de o causados por la utilización de una droga en particular, que incluyen reacciones por sobredosificación, efectos predecibles o manifestaciones adversas no anticipadas en las que se pueden ver involucrados mecanismos inmunológicos. (14)

2.2 CLASIFICACION

Se han propuesto varias clasificaciones que se analizarán a continuación.

Las erupciones provocadas por fármacos, al igual que otras reacciones mencionadas a los mismos se clasifican en 4 grupos de acuerdo a lo propuesto por Rawlins y Thompson (15)

Reacciones de tipo A: Aumentadas (predecibles, dependientes de la dosis)

Reacciones de tipo B: Atípicas (Aberrantes, no predecibles ni dependientes de la dosis)

Reacciones tipo C: Asociadas con terapia prolongada

Reacciones tipo D: Inducción de efectos anormales (Carcinogénesis, teratogenicidad)

a) REACCIONES TIPO A

Son el resultado de una acción farmacológica exagerada pero normal de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas acostumbradas, por lo común son predecibles.

A este primer grupo lo constituyen aquellas respuestas que hasta cierto punto se esperan del conocimiento de las acciones farmacológicas del medicamento, suceden en individuos por lo demás normales. La lista de estos efectos predecibles es larga y se estima que son causa de más de 80% de todas las reacciones secundarias a los medicamentos. (14)(15)

b) REACCIONES TIPO B

Se consideran reacciones atípicas y totalmente aberrantes, que no se esperarían de las acciones farmacológicas de un medicamento cuando se administra a la dosis terapéutica recomendada.

No suele ser predecible ni dependiente de la dosis y se dice que ocurren en individuos particularmente predispuestos, que incluso pueden tener base genética.

La intolerancia se refiere a una reacción esperada de la droga con dosis más bajas mientras que las reacciones de idiosincrasia e hipersensibilidad son reacciones no esperadas que se presentan sin que exista relación con la dosis, es decir, son más bien efectos cualitativos y no cuantitativos.

c) REACCIONES TIPO C

Estas incluyen a aquellas asociadas con terapia prolongada, por ejemplo nefropatía resultante al uso prolongado de analgésicos, o retinopatía consecuente a dosis acumulativas de cloroquina

d) REACCIONES TIPO D

Estas consisten en la activación de respuestas anormales en el organismo como la producción de carcinogénesis o teratogenicidad.

En la piel estas reacciones se presentan dentro de un limitado repertorio de acción (manifestación morfológica), ante una variedad de estímulos y no siempre es posible identificar una droga como agente causal o demostrar el mecanismo patológico implicado, únicamente sobre bases de su apariencia clínica.

2.3 MECANISMOS DE PRODUCCION

Si bien no siempre es posible determinar los mecanismos implicados para una gran cantidad de fármacos, se ha propuesto la clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a estos criterios, en dos grandes grupos, las que activan mecanismos inmunológicos y aquellas por mecanismos no inmunológicos, mencionándose que estas últimas son las más frecuentes (cuadro 2.1) (16)

2.4 REACCIONES DESENCADENADAS POR MECANISMOS NO IMUNOLOGICOS

a.- SOBREDOSIS

En estos casos las manifestaciones son predecibles, resultan de una exageración de los efectos farmacológicos deseados y están directamente relacionados con el porcentaje total de la droga en el organismo. La sobredosificación puede ser absoluta o bien ser el resultado de un error de prescripción o de un exceso deliberado en la ingesta.

También dependerá de mecanismos que involucran al individuo, como ocurre con la utilización de dosis standard para el porcentaje de absorción y/o excreción, como sería el caso de una dosis excesiva que se administra a un niño o a una persona de edad avanzada o a un individuo con daño renal. (ver cuadro 2.1)

La interacción entre las drogas también puede causar sobredosificación.

b.- EFECTOS COLATERALES

Estos incluyen los efectos indeseables o tóxicos, los cuales no pueden ser separables de la acción farmacológica deseable de la droga. Un ejemplo lo constituye la sequedad de las

mucosas inducida por los antihistamínicos o las propiedades "atropina - like", anticolinérgicos de algunas fenotiacinas, muchos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o la alopecia anágena causada por los agentes citotóxicos.

Cuadro 2.1 Clasificación de reacciones cutáneas a drogas

I.- Reacciones Inmunológicas (impredecibles)

- Dependientes de IgE
- Dependientes de complejos inmunes
- Citotóxicas
- Mediadas por células

II.- No inmunológicas

- Predecibles
 - por sobredosis
 - efectos colaterales
 - acumulación
 - toxicidad alterada
 - efectos facultativos
 - interacciones farmacológicas
 - teratogenicidad
 - Activación no inmunológica de rutas efectoras
 - Exacerbación de enfermedades
 - Daño cromosómico inducido
- intolerancia
- idiosincrasia
- Misceláneos: Reacción de Harish - Herxheimer
- Reacción de mononucleosis infecciosa por ampicilina

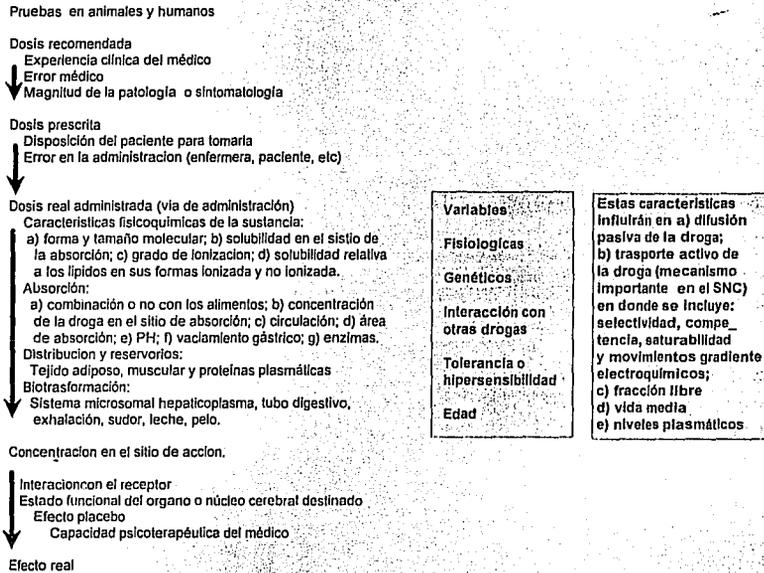
c.- TOXICIDAD ACUMULATIVA

La exposición prolongada puede provocar una toxicidad acumulativa, esta acumulación de los fármacos a nivel cutáneo puede producir trastornos pigmentarios, ya sea como resultado de depósito en la células fagocíticas o en las membranas mucosas, por ejemplo, administración prolongada de sales de oro, plata, bismuto, mercurio, o bien por enlace de la droga a un metabolito de la misma, como un componente de la piel, por ejemplo clorpromacina a dosis elevadas.

d.- TOXICIDAD INDUCIDA

Ejemplos de ésta son las queratosis y los tumores cutáneos que aparecen algunos años después de exposición a arsénico inorgánico y la hepatotoxicidad secundaria al uso de metotrexate. (17)(18)

Esquema 2.2 Secuencia de eventos para obtener el efecto terapéutico.



Esquema 2.2 en donde se señala la secuencia para obtener el resultado terapéutico, se hace mención de los procesos que atañen al efecto farmacológico, desde el momento de la prescripción de un medicamento X, las características propias del fármaco en cuestión, sus propiedades químicas y su utilización o disponibilidad en el organismo, y como parte del proceso, en forma alterna, las variantes a las que esta sometido dentro de las posibilidades del efecto o efectos indeseables.

e.- EFECTOS FACULTATIVOS

Estos efectos incluyen las consecuencias de las alteraciones inducidas por drogas en la flora de la piel de las membranas mucosas. Los antibióticos que destruyen a las bacterias Gram negativas resistentes.

Los antibióticos como la clindamicina y la tetraciclina pueden asociarse con enterocolitis pseudomembranosa consecuente a la proliferación de *Clostridium difficile*.

f.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

El efecto logrado con una dosis determinada de una sustancia puede modificarse por la presencia de otra droga en el organismo, administrada simultáneamente o presente con anterioridad. Cuando el efecto logrado es mayor al que sería esperado con la sustancia sola, se habla de SINERGISMO, cuando el efecto es menor se habla de ANTAGONISMO

Se habla de POTENCIALIZACION cuando el efecto de administrar dos sustancias es mayor, que la suma algebraica de los efectos individuales. La suma o competencia puede establecerse en varios niveles.

- 1) *Nivel químico*: si una reacciona con la otra destruyéndola o si al contrario, la protege de la destrucción.
- 2) *Nivel farmacológico*: si ambas tienen efectos semejantes o antagónicos sobre el mismo blanco anatómico, como en el caso de dos depresores del SNC o dos aminas simpaticomiméticas.
- 3) *Nivel fisiológico*: Si el efecto se logra por mecanismo complejos de integración, como en el caso del uso de la novocaína y la efedrina. La primera administrada por vía intratecal para producir anestesia de la parte inferior del tronco y produciendo incidentalmente hipotensión por la interrupción de la vía eferente 4S de los estímulos vasoconstrictores reflejos y la segunda administrada por la vía oral para estimular al músculo liso vascular y evitar la hipotensión que resultaría por el uso de novocaína sola.

Suelen usarse los términos Sinergismo y Antagonismo químico, farmacológico o fisiológico, para referirse a estos distintos niveles de integración entre los efectos de las drogas.

La interacción puede ocurrir en sangre o receptores tisulares o bien indirectamente, por aceleración o lentificación de la frecuencia de su metabolismo o su eliminación.

Debe recordarse que las manifestaciones adversas en los casos de interacción farmacológica pueden ocurrir a partir de su ingesta o bien cuando el fármaco sufre transformación, cuando se administran dos fármacos y uno de los mismos acelera el metabolismo del otro, puede producirse una sobredosificación efectiva del primero.

El aspecto de esta interacción ha sido revisado en forma extensa y sin embargo, aún se siguen empleando drogas en combinaciones que tienen potencial de interacciones y efectos adversos consecuentes.

h.- INTERACCIONES INTESTINALES

Ejemplos : Fenobarbitona que inhibe la absorción de la griseofulvina.

Antiácidos: Inhiben la absorción de tetraciclina

Tetraciclina: disminuye la proporción de absorción de los contraceptivos orales en el significado de este último punto continua siendo motivo de controversia.

i.- DESPLAZAMIENTO DE UN TRANSPORTADOR O DE SITIOS RECEPTORES.

Muchas drogas se unen de manera reversible con proteínas que los transportan al plasma o al líquido extracelular, esta unión actúa como un reservorio que previene las fluctuaciones excesivas en el nivel de la fracción no ligada.

El desplazamiento de un transportador proteico aumenta la actividad de la droga, mientras que el desplazamiento hacia un sitio receptor la disminuye.

Muchas drogas ácidas como los salicilatos, cumarínicos, sulfonamidas, fenilbutazona, pueden desplazar a la warfarina de la albúmina, causando hemorragia y equimosis.

De manera similar las sulfonamidas y aspirina pueden incrementar la toxicidad del metotrexate. La ciprofloxacina aumenta los niveles plasmáticos de la teofilina. (19)(20)

j.- ESTIMULACION O INHIBICION ENZIMATICA

Una droga puede, ya sea estimular o inhibir enzimas o interferir con pasos metabólicos importantes, que lleven al huésped a la degradación de este u otros agentes, con consecuencias clínicas significativas.

Esta falta de especificidad es responsable de que algunas drogas - como agente inductor - puedan estimular el metabolismo de muchas otras drogas con las que no esta estructuralmente relacionada y que una droga sea capaz de inhibir el metabolismo de drogas con las que no tiene semejanza química.

Los antibióticos estimulan el metabolismo de la griseofulvina, la fenitoína y anticoagulantes cumarínicos. En forma similar la rifampicina, fenitoína y carbamecepinan incrementan el metabolismo de la ciclosporina.

El ketoconazol puede potencializar el metabolismo de los anticoagulantes orales y la eritromicina potencializa el efecto de la carbamecepinan, ambos potencializan el efecto de la ciclosporina.

Tanto la nifedipina como la ciclosporina son metabolizados por el sistema enzimático p-450, p-450 cpn; la ciclosporina potencializa la acción de la nifedipina, la fenitoína produce una

disminución de la acción del valproato por inhibición competitiva con el sistema enzimático p-450. (21)

k.- EXCRECION ALTERADA

Ejemplos de estos casos son los bien conocidos efectos del probenecid, que induce a la reducción de la excreción renal de la penicilina y la aspirina que induce el mismo efecto con el metotrexate.

l.- CAMBIOS METABOLICOS

Las drogas pueden inducir a cambios cutáneos por sus efectos a nivel del estado metabólico nutricional, así, drogas como la fenitoína que interfiere con la absorción del folato o su metabolismo; tiene como resultado incremento en el riesgo de aparición de estomatitis aftosa y el isotretinoín puede causar xantomas por elevación de proteínas de muy baja densidad.

m.- TERATOGENICIDAD Y EFECTOS EN EL FETO.

El feto presenta riesgos muy marcados para desarrollar afectación y malformaciones inducidas por drogas durante el período de la organogénesis, que se extiende la 3a. a la 10a. semana de la gestación.

La talidomida, retinoides aromáticos y agentes citotóxicos son fármacos plenamente reconocidos como agentes teratogénicos.

Se implica a los corticoesteroides a altas dosis con el paladar hendido. Las hormonas sexuales, las drogas psicotrópicas, las benzodiazepinas, la Tetraciclina, la rifampicina, D-penicilamina, agonistas del folato, la pirimetamina y el trimetoprim son probablemente teratogénicos y debe evitarse su uso durante el primer trimestre del embarazo. El uso de la clorfeniramina parece ser seguro.

La terapia materna con esteroides a altas dosis puede causar atrofia adrenal en el feto.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas producen varios efectos colaterales, como la indometacina cuando se utiliza durante el primer trimestre del embarazo interfiere con el cierre del conducto arteriovenoso en el feto.

Los antibióticos de la familia de los aminoglucósidos son ototóxicos y la cloroquina ha sido asociada con corioretinitis neonatal.

n.- ACTIVACION NO INMUNOLOGICA DE VIAS EFECTORAS

En ocasiones las drogas pueden inducir a reacciones clínicas en apariencia de origen alérgico, pero que en realidad no dependen de respuestas inmunes, dichas reacciones pueden resultar de la activación no inmunológica de las vías efectoras.

En estos casos se han descrito tres mecanismos:

- 1) Las drogas pueden inducir en forma directa la liberación de mediadores de la respuesta inmune a nivel de basófilos y mastocitos, manifestándose como anafilaxia, ya sea como urticaria o angioedema. Este tipo de reacciones son inducidas por opiáceos, polimixina B, d-tubocumarina, medios de contraste radiológicos y dextranes.
- 2) Las drogas pueden activar el complemento en ausencia de anticuerpos, siendo de esta manera como pueden actuar los medios de contraste radiográficos.
- 3) las drogas pueden alterar las vías del metabolismo del ácido araquidónico, de esta manera se puede explicar el efecto desencadenado por la aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Estas drogas inhiben la ciclooxigenasa, enzima que cataliza la generación de prostaglandinas a ácido araquidónico, estas drogas pueden inducir a reacciones "anafilácticas like".

ñ.- EXACERBACION DE ENFERMEDADES

Ejemplos de efectos adversos farmacológicos que ocasionan empeoramiento de dermatosis preexistentes los constituyen; exacerbación de acné y psoriasis por uso de litio e inducción de dermatitis psoriasiforme por betabloqueadores.

La cloroquina y otros agentes antimaláricos producen exacerbación de la psoriasis, así como ésta puede empeorar cuando se utilizan esteroides y se suprimen estos.

Otros cuadros descritos incluyen la exacerbación del lupus eritematoso por uso de cimetidina, penicilina y sulfonamida, así como empeoramiento de la rosácea por uso de vasodilatadores.

Los corticoesteroides pueden empeorar una dermatitis atópica.

En ocasiones una droga puede desenmascarar una enfermedad que hasta ese momento se mantenía latente, como en el caso de los barbitúricos que precipitan los síntomas de la porfiria. (22)(23)

o.- INDUCCION DE DAÑO CROMOSOMICO

Los efectos provocados por los fármacos a nivel cromosómico han llegado a observarse - con fines experimentales - en los animales, pero también en individuos que han resultado expuestos "in vivo" o bien "in vitro" por la adición de drogas a cultivos celulares.

Las sustancias capaces de inducir daño cromosómico se designan como clastógenos los efectos pueden tener relación con la dosis pero los resultados "in vitro" no siempre son representativos de esta condición "in vivo".

Los antibióticos y los antimicóticos han sido los agentes más estudiados con este fin, pero los psicotrópicos, anticonvulsivantes, agentes alucinógenos, inmunosupresores y contraceptivos orales también han sido investigados y se ha comprobado daño cromosómico en forma variable.

Los daños observados a nivel cromosómico van desde las variaciones por la afinidad tintorial, hasta alteraciones más graves como deyecciones, fragmentaciones, rupturas, translocación, inversiones, etc. Hasta poliploidia. De esta manera el daño puede ser sostenido y expresado sobre la sucesión de la división celular o bien transitorio. (24)

p.- INTOLERANCIA

Los efectos característicos de intolerancia de una droga son producidos por una concentración anormalmente elevada a una dosificación adecuada o inclusive baja de la misma. Esto representa simplemente el extremo de una variabilidad biológica normal.

Alternativamente existen otros mecanismos implicados en la intolerancia que incluyen daño a la función renal o hepática que ocasionan un mecanismo metabólico alterado o excreción anormal que también pueden ser responsables de la intolerancia.

El último efecto puede desencadenarse por una variación genética que interfiere con el metabolismo de la droga.

q.- IDIOSINCRASIA

Este término describe una respuesta no característica y no predecible en animales de experimentación y que no está mediada por mecanismos inmunológicos.

La causa de este efecto es frecuentemente desconocida, pero se cuestiona si puede estar involucrada una variación genética de las vías metabólicas.

Algunas anomalías incluyen deficiencia de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa (G6PD).

Metahemoglobinemia hereditaria. Porfiria y glaucoma secundaria a glucocorticoides y todas aquellas reacciones que son caracterizadas por una respuesta farmacológica inusual a varias drogas se consideran dentro de este grupo.

r.- MECANISMOS FARMACOGENETICOS E INFLUENCIAS GENETICAS EN LAS REACCIONES IDIOSINCRASICAS Y DE INTOLERANCIA.

La farmacocinética de las drogas, es decir aquellos mecanismos que incluyen absorción, enlace a proteínas plasmáticas, distribución, metabolismo y eliminación de las mismas pueden estar influenciados por factores genéticos.

Ejemplos de esta influencia genética lo constituyen la oxidación, la hidrólisis y la acetilación. Los factores genéticos también influyen en la farmacodinamia, por ejemplo, la respuesta tisular al medicamento. Las variaciones genéticas de todas las funciones señaladas pueden traducirse en dos posibles efectos intolerancia o idiosincrasia o inclusive ambos.

Existe una alteración que ocurre a consecuencia de un déficit de glutación-sulfhidril, que se relaciona con bajos niveles de G6PD que se transmite en forma ligada al sexo y que se expresa en cierta raza de filipinos negros que presentan riesgos de hemólisis aguda por exposición a antimaláricos, sulfonamidas, dapsona, nitrofurantoina, fenacetina, aspirina y cloramfenicol.

s.- OXIDACION

Los anticonvulsivantes, muchos hipnóticos, antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antiinflamatorios, ansiolíticos, son eliminados por oxidación. Para muchas de estas drogas la frecuencia de oxidación es muy variable en la población. Así, las diferencias genéticas en el metabolismo de las sulfonamidas pueden ser responsables de su toxicidad por idiosincrasia. El metabolismo oxidativo de las sulfonamidas por medio de enzimas del sistema citocromo P 450 da como resultado metabolitos reactivos que pueden ser tóxicos para los linfocitos y la toxicidad en los linfocitos esta marcadamente incrementada en pacientes con hipersensibilidad.(25)

t.- HIDROLISIS

Existe también influencia genética de este mecanismo

u.- ACETILACION

Muchos fármacos son inactivados por conversión a conjugados acetilados, incluyendo al HAIN, muchas sulfonamidas, hidralizina, dapsona y procainamida.

La velocidad de acetilación varía grandemente, con una distribución de frecuencia bimodal y existen marcadas variaciones étnicas.

Dentro de estas variaciones étnicas se menciona que los individuos de origen Japonés, esquimales, y mediterráneos son acetiladores rápidos. El síndrome de lupus eritematoso inducido por drogas ("lupus like") causado por procainamida ocurre más frecuentemente en

acetiladores rápidos" implicando que el responsable de la reacción es un conjugado más que el compuesto original.

Los acetiladores lentos presentan niveles de drogas más altos y más persistentes y en ellos son más factibles los efectos adversos por ejemplo, a la isionacida, produciéndose el síndrome "pelagra like" y neuritis periférica, con la dapsona puede presentarse hemolisis y con la hidralazina pueden desarrollar el "síndrome lupus like". (26)(27)(28)

v.- INFLUENCIA DE LOS TIPOS HLA

Se ha reportado una susceptibilidad a desarrollar erupciones por fármacos en Asociación con determinado HLA (23), a continuación se en listan efectos en relación al tipo de HLA mencionado.

Oro	HLA-DRW.3, HLA B8	Reacciones cutáneas
Alopurinol	B17/BW58	Reacciones cutáneas
Penicilamina	HLA DRW 3, HLA B8	Reacciones cutáneas
Aspirina	HLA- DQW2	Asma bronquial

w.- CAMBIOS FUNCIONALES

Dentro de las causas que tienen una génesis psicofisiológica son comunes una serie de efectos colaterales que se expresan en la piel con la administración de placebos, se mencionan edema angioneurítico, hiperhidrosis, erupción maculo papular, prurito, estomatitis, trastornos del gusto y sensibilidad, urticaria y xerostomía.

En estos casos no es posible clasificar a dichas reacciones en un grupo determinado de reacciones no alérgicas ya que no hay un conocimiento previo de los mecanismos que las desencadenan.

Otro tipo de reacciones que presentan semejanzas con estas incluyen al mixedema que ocurre con la terapia de hipertiroidismo, con diferentes drogas anti tiroideas como Iodina y componentes tiouracil.

2.5 REACCIONES CON PARTICIPACION DE MECANISMOS INMUNOLOGICOS

Las reacciones por alergia o hipersensibilidad resultan de una sensibilización inmunológica hacia la droga, sea por exposición previa o por una sustancia que induzca reacción cruzada por semejanza en su estructura química.

a) CARACTERISTICAS MOLECULARES

Para que una molécula sea inmunogénica se requiere que tenga un peso molecular superior a los 1000 daltons, la mayoría de las drogas no tienen un peso tan grande y para ser capaces de despertar una respuesta inmune deben agregarse a macromoléculas tisulares y actuar como haptenos.

Un hapteno se define como una sustancia que no es inmunogénica pero se torna inmunogénica cuando se conjuga con un transportador tisular. Los haptenos tienen 3 características principales:

- a) reactividad química
- b) solubilidad en lípidos
- c) relativamente bajo peso molecular

Ordinariamente se unen por enlaces covalentes a la superficie celular con las proteínas localizadas en la matriz extra celular, la formación de un enlace no es reversible entre un hapteno y la macromolécula y este fenómeno se designa como derivación, hapténización o conjugación.

Es de hacerse notar que esta solubilidad con los lípidos que tienen el hapteno, así como su relativamente bajo peso molecular, facilita el paso de algunos haptenos a través de las membranas celulares para alcanzar los sitios de derivación.

Para que el complejo formado por una droga y un transportador tisular sea inmunogénico debe ser procesado por los macrófagos y ser presentado al complejo mayor de histocompatibilidad clase II o a los linfocitos T. Así las proteínas conjugadas formadas por la reacción de drogas y las macromoléculas pueden inducir la síntesis de anticuerpos específicos a drogas, mientras que la droga sola es incapaz de desencadenar dicha reacción.

La mayoría de las drogas son moléculas estables con escasa o nula capacidad para formar enlaces covalentes con los componentes tisulares, su peso molecular es menor a 1 KD y actúan en su forma libre como un hapteno. La sensibilización clínica ocurre comúnmente de la conversión de las drogas en productos metabólicos reactivos por ejemplo, la penicilina purificada tiene escasa o mínima capacidad inmunológica, pero es rápidamente convertida "in vivo" e "in vitro" a derivados más reactivos como peniciloil, ácido penicilínico y penicilamina.

Estas moléculas y posiblemente otras forman enlaces covalentes con los componentes tisulares para formar una estructura capaz de desencadenar una respuesta inmune. Sin embargo una reacción inmune no es necesariamente el resultado de alergia clínica a la droga.

Se ha demostrado que alrededor de un 40% de los sujetos que reciben dosis mayores a los 2 gr. de penicilina al día por lo menos 10 días, presentan como efecto elaboración de IgG como respuesta ante los determinantes antigénicos mayores de la penicilina en ausencia de una reacción de hipersensibilidad que se manifieste clínicamente (29)(30)(31)

Se ha demostrado que alrededor de un 40% de los sujetos que reciben dosis mayores a los 2 gr. de penicilina al día por lo menos 10 días, presentan como efecto elaboración de IgG como respuesta ante los determinantes antigénicos mayores de la penicilina en ausencia de una reacción de hipersensibilidad que se manifieste clínicamente (29)(30)(31)

Otro fenómeno observado es que casi el 100% de individuos normales, y basándose en estudios de hemaglutinación altamente reactivos y sensibles - se han detectado anticuerpos de la clase IgM en relación a haptenos derivados de la penicilina, esto respalda la observación de que aunque frecuentemente, las drogas son causa de una respuesta inmune, no siempre hay evidencia clínica de hipersensibilidad, las reacciones solo se manifiestan en una pequeña proporción de los individuos expuestos.

b) VIAS DE ADMINISTRACION

La vía de administración de una droga puede influir en la naturaleza de la respuesta inmune. La aplicación tópica de antígenos tiende a influir en la inducción de hipersensibilidad tardía. La exposición de antígenos por vía oral y cavidad nasal estimula la secreción de IgA e IgE, ocasionalmente de IgM. Algunos venenos como la hiedra son potentes sensibilizantes si se aplican por la piel, pero lo son pobremente cuando son ingeridos o aplicados a las mucosas.

La vía intravenosa puede ser causa de sensibilización en grado variable, la anafilaxia se asocia mas comúnmente con esta vía de administración, por ejemplo en el caso de la utilización de antibióticos beta-lactámicos se reportan mas eventos fatales y no fatales en comparación de su administración por la vía enteral, sin embargo, la anafilaxia también puede ocurrir después de varios días de utilizar penicilina por esta vía.

c) VARIACION METABOLICA INDIVIDUAL

La variación metabólica individual en las vías efectoras puede alterar el porcentaje o la velocidad en la formación de intermediarios reactivos, formados o producidos por una droga. Los intermediarios reactivos se comportan como haptenos y pueden formar enlaces covalentes con las macromoléculas tisulares y causar muerte celular o desencadenar una respuesta inmune secundaria.

La inducción de la respuesta alérgica depende no solamente del factor antigénico, en términos de grados de exposición a la droga, sino de la variación genética individual en la absorción y metabolismo de la droga. Así como se asentó anteriormente, el Síndrome "lupus like" con formación de anticuerpos antinúcleo que se presenta posteriormente a la terapia con hidralazina ocurre frecuentemente en "acetiladores lentos", el mismo síndrome atribuido a la procainamida es 10 veces más frecuente en individuos HLA-DR4 que en la población general y es más frecuente en mujeres.

Los factores ambientales también pueden afectar en la susceptibilidad para el desarrollo de hipersensibilidad a las drogas, es bien reconocido el incremento de la aparición de reacciones morbiliformes inducida por la ampicilina, asociada con mononucleosis infecciosa

y las reacciones de fotoalergia debidas a drogas como las tiazidas, AINES, diuréticos y fenotiazinas.

d) DURACION DE LA HIPERSENSIBILIDAD

La duración de la sensibilidad alérgica es impredecible; hay una tendencia general a la disminución de dichas reacciones al paso del tiempo, sin embargo es deseable que el paciente no se exponga nuevamente a la droga o substancia desencadenante, salvo en algunos casos especiales en donde puede llevarse a cabo la desensibilización, como es el caso con algunos antibióticos.

e) HABILIDAD INMUNOGENETICA

Las respuestas inmunes de una gran cantidad de antígenos están determinados genéticamente y difieren en gran medida. Esto ha podido ser corroborado en animales de experimentación, algunas observaciones clínicas sugieren que el control genético puede jugar un papel importante en la reactividad de la droga.

Algunos investigadores piensan que las reacciones anafilácticas son mas comunes en individuos atópicos que en no atópicos.

Las mujeres tienen un 35% mas de riesgo, en la incidencia de reacciones cutáneas adversas a las drogas que los hombres; en adición, los pacientes con Lupus eritematoso pueden tener un incremento en la prevalencia de reacciones alérgicas a drogas.

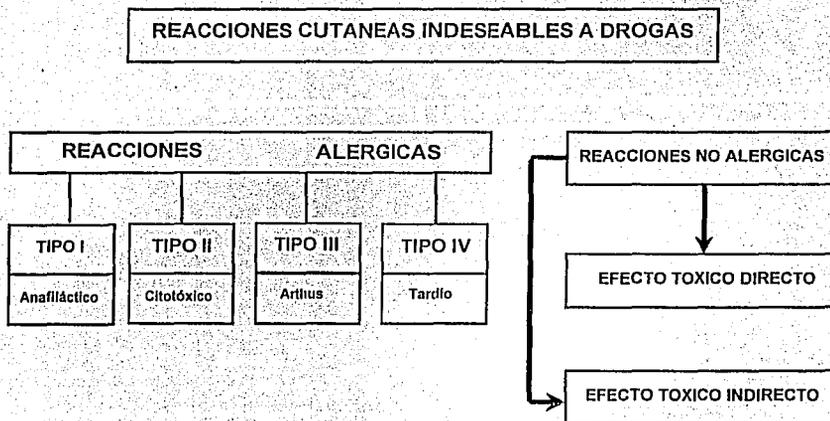
f) EDAD

La edad también determina la habilidad para generar respuestas inmunes inducidas por drogas. La alergia es significativamente menor en niños y personas de edad avanzada, quizá debido a inmadurez en el primer caso y a la involución en el segundo, del sistema inmune. (32)(33)

2.6 BASES INMUNOLOGICAS DE LAS REACCIONES A DROGAS.

El esquema sencillo de la clasificación de la respuesta inmune propuesto por Gells y Coombs en 1963, siguen siendo válido. Recientemente se han sugerido 2 tipos adicionales a los 4 descritos originalmente, el tipo V reacción ganulomatosa y reacción tipo VI por efectos patogénicos de anticuerpos (hipersensibilidad simulada)(cuadro 2.3)

Cuadro 2.3



Una reacción alérgica a drogas puede seguir cualesquiera de estas posibilidades, pero es muy frecuente que se crucen, ocurran simultáneamente y se afectan una a otra "in vivo".

La droga o su metabolito, frecuentemente representada por el hapteno que se combina con una proteína específica, a nivel tisular, sérico o de la membrana proteica celular, forma un antígeno completo o un complejo hapteno-proteína y de esta manera desencadena una respuesta inmune; las excepciones son las moléculas de alto peso molecular que pueden funcionar por sí mismas como antígenos completos (dextran, insulina, ACTH).

2.7 TIPOS DE REACCION

a) TIPO I ANAFILACTICA

Este es el clásico tipo de reacción inmunológica inmediata. Se desencadena al entrar el antígeno completo, que induce la interacción con las células T cooperadoras que estimulan a su vez a la transformación de células a células plasmáticas que da como resultado la formación de un anticuerpo humoral, generalmente una IgE específica.

El evento puede llevarse a cabo durante una fase de sensibilización libre de sintomatología, la IgE producida y secretada por las células plasmáticas se une parcialmente a la superficie de los mastocitos y basófilos así, si después hay una administración subsecuente de la droga, ésta actuando como antígeno completo, produce un enlace entre ambas moléculas (moléculas IgE) en el mastocito, produciéndose degranulación de los mediadores quimiotáxicos, esto permite la liberación de histamina y otras sustancias mediadoras, péptidos como el factor químico activo eosinófilo para anafilaxia, así como lípidos, leucotrienos y prostaglandinas. Estas sustancias desarrollan una gran variedad de efectos, siendo las más prominentes la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad, cuya

traducción clínica corresponde a urticaria, edema angioneurítico y eventualmente edema en otros órganos, o bien falla de la presión sanguínea con todas sus consecuencias. (shock anafiláctico).

Se han caracterizado dos tipos de reacciones de este grupo de acuerdo a su tiempo de aparición, así se habla de:

- 1) Reacciones inmediatas: ocurren minutos después de la administración de la droga
- 2) Reacciones aceleradas: ocurren en horas o días (tipo urticaria), aunque pueden incluir edema laríngeo)

Otros efectos causados por este mecanismo incluyen rinitis alérgica, bronco constricción y asma bronquial.

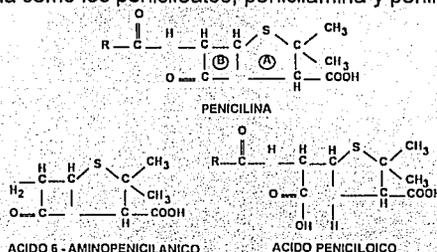
En estos casos se menciona que la producción inicial de anticuerpos no debe ir seguida necesariamente de sintomatología alérgica, después de la administración de penicilina o insulina, por ejemplo, se pueden demostrar anticuerpos eventualmente en suero, sin que se manifieste este fenómeno clínicamente, generalmente las reacciones alérgicas aparecen después de la administración intravenosa mas que por vía oral.

Este tipo de reacciones se desencadenan mas frecuentemente por el uso de penicilina que por cualquier otro tipo de drogas.

El hecho de que la reacción sea inmediata o acelerada, dependerá directamente del número de moléculas de IgE que estén presentes en el momento de la administración de la droga. Las manifestaciones clínicas dependerán de la elaboración de mediadores químicos de los mastocitos sensibilizados o de los leucocitos basófilos circulantes que son estimulados por los conjugados polivalentes droga-proteína.

La clasificación inmunológica de los antígenos responsables de las reacciones a penicilina, ha permitido la demostración de las mismas y que son dependientes de IgE.

Los determinantes mayores son responsables del enlace irreversible de la penicilina con las proteínas. el principal es el grupo peniciloil. Los determinantes menores incluyen a los derivados de la penicilina como los peniciloatos, penicilamina y penildate (Esq. 2.4)



Esquema 2.2 Penicilina y dos productos alergénicos de su biotransformación. La frecuencia de erupciones cutáneas por drogas, dependientes de IgE o reacciones tipo I causadas por antibióticos beta-lactámicos es del orden del 2% aproximadamente en la población general. (34)(35)

b) REACCIONES TIPO II CITOTOXICAS

En este tipo de reacciones, los efectos inmunológicos a drogas resultan de daño a órganos internos incluyendo riñones, corazón, pulmón, hígado, músculo, nervios periféricos, o elementos formes de la sangre, se involucran tres mecanismos:

- 1) La droga puede reaccionar con el órgano blanco e introducir grupos hapténicos en la superficie celular, provocando aparición de citotoxicidad, que puede aparecer por formación de anticuerpos o bien por una reacción mediada por linfocitos. Ejemplos clínicos incluyen anemia hemolítica inducida por penicilina y trombocitopenia causada por quinidina, en estos casos, el fármaco puede unirse a la superficie celular (hematíe, plaqueta), y ser reconocido por anticuerpos, poniéndose en marcha el mecanismo de la fagocitosis con la consiguiente destrucción celular.
- 2) Los complejos droga-anticuerpo que se forman en la circulación se enlazan y llegan a la superficie celular y producen daño de la misma, por haber inducido a la formación de anafilotoxinas, en este caso la célula sufre el daño de manera de "espectador inocente" pudiendo haber participación o no del complemento, se produce lisis o fagocitosis. El ejemplo clásico de esta reacción inmunológica es la púrpura causada por apronalida (Senermid), otros ejemplos incluyen hemólisis causada por salicilamida, Hain, cloropromacina, sulfonamidas y otros agentes.
- 3) las drogas pueden producir una respuesta inmune, dirigida contra antígenos tisulares específicos. Un ejemplo de este mecanismo lo constituye la formación de anticuerpos, dirigidos contra antígenos eritrocíticos, en los pacientes que reciben alfa-metil dopa. (36)(37)

c) REACCIONES TIPO III (TIPO ARTHUS)

Se caracterizan por la formación de complejos inmunes circulantes, los cuales no son patógenos por si mismos, pero bajo ciertas condiciones pueden causar activación del complemento y daño vascular (vasculitis leucocitoclástica).

Los complejos inmunes se precipitan frecuentemente en las paredes de los vasos y pueden ser identificados por técnicas de inmunofluorescencia, la mayor parte de los mismos son de la clase de IgG, aunque menos frecuentemente pueden ser clase IgM.

La reacción tipo III incluye diferentes tipos de vasculitis, particularmente necrotizantes, también enfermedad del suero, nefritis, alveolitis, anemia hemolítica, trombocitopenia,

agranulocitosis, y las reacciones anafilácticas moderadas no causadas por reacción tipo I (anafilaxia por complejos inmunes).

La reacción aparece típicamente con una fase de 5 a 7 días de latencia, ya que el organismo necesita tiempo para producir un porcentaje suficiente de anticuerpos.

Las reacciones de drogas producidas por complejos inmunes circulantes se designan como enfermedad del suero, la cual se caracteriza por fiebre, artritis, nefritis, edema y rash papular o urticariforme.

La producción de este síndrome requiere de la participación en forma prolongada de un antígeno, que tiene que permanecer a nivel de la circulación por periodos prolongados, a tal manera que para cuando ocurra la formación de anticuerpos el antígeno permanezca a nivel intravascular y haya formación de complejos antígeno- anticuerpo que se encuentra en niveles significativos a nivel de la circulación periférica.

La enfermedad del suero se describió inicialmente como consecuencia de uso de silicón, pero en la actualidad las drogas son los agentes causales más comunes.

Los síntomas de la enfermedad del suero se manifiestan en 6 días o más después de la exposición de la droga, los anticuerpos responsables de este tipo de reacción desencadenada por drogas, como se señaló anteriormente son principalmente IgG e IgM, no obstante en pacientes con enfermedad del suero inducida por penicilina, es posible que la IgE también participe en este tipo de reacciones.

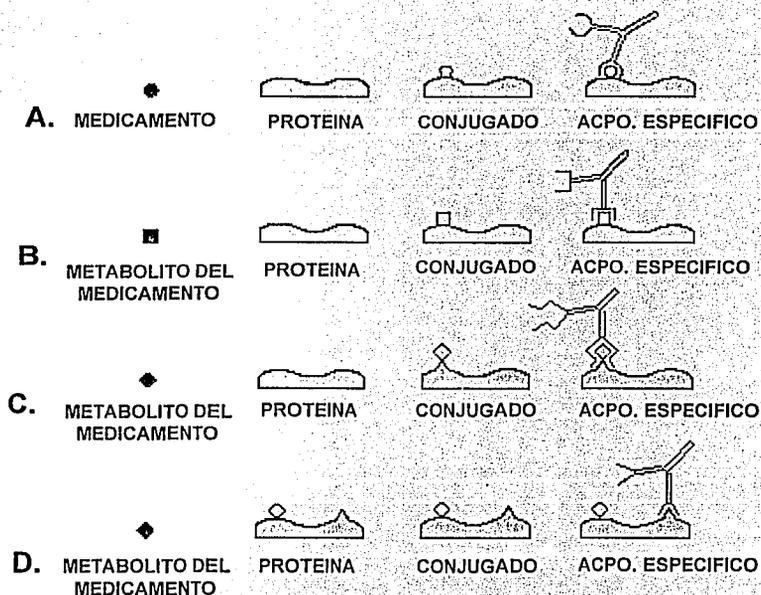
Los fármacos implicados con esta clase de manifestaciones incluyen a la penicilina, sulfonamidas, tiouracilos, medios de contraste empleados en la colecistografía, fenitoína, ácido aminosalicílico y estreptomycin. (38)

d) REACCIONES TIPO IV (MEDIADAS POR CELULAS)

Las manifestaciones clínicas de este tipo de reacciones tienen especial interés en Dermatología. El papel patogénico de estas reacciones inmunes mediadas por células ha sido bien definido en la hipersensibilidad por contacto a drogas.

Dos ejemplos clásicos son la dermatitis por contacto alérgica y la reacción a la tuberculina. La mayoría de las reacciones alérgicas a drogas parecen seguir esta ruta de inmunidad celular, en particular las erupciones maculares, pero también en las púrpuras pigmentarias.

En esta reacción debe haber formación de un complejo inmune, inicialmente por enlace entre droga y proteína. En este ejemplo, el complejo inmune debe ser reconocido por las células T, las que una vez sensibilizadas y con la participación de linfocinas serán responsables de la inducción de este tipo de respuesta, además dirigirán la actividad de el macrófago hacia el sitio de entrada del antígeno. (Esquema 2.4).



Esquema 2.4 La interacción de un medicamento con una proteína tisular puede dar como resultado anticuerpos o células T dirigidas contra diversos determinantes. A los anticuerpos específicos se dirigen contra la molécula nativa. B Los anticuerpos se dirigen contra el producto de hidrólisis o biotransformación del medicamento. C. Los anticuerpos se dirigen contra un nuevo determinante, formado por la activación del medicamento o su metabolito y la proteína. D. La conjugación del medicamento o sus metabolitos producen un cambio en la conformación de la proteína tisular, reconociéndose como ajena por el sistema inmune.

En los casos de hipersensibilidad tardía debe haber linfocitos previamente sensibilizados que reaccionen con el conjugado droga-proteína, liberando determinadas linfocinas, cuya participación tiene notorias consecuencias inflamatorias. (39)

Aunque los 4 tipos de reacciones descritas por Gells y Coombs engloban todas las formas de reacción desencadenadas por mecanismos Inmunológicos, se han propuesto ampliaciones a esta clasificación, dentro de las que se mencionan, la reacción tipo V y tipo VI, sin embargo no aportan datos que no puedan ser incluidos en los cuatro grupos mencionados, se mencionan a manera complementaria:

e) REACCIONES TIPO V (GRANULOMATOSA)

En esta reacción-designada como granulomatosa - hay una participación importante de células epiteliales. Pueden ser inducidas por la utilización de medicamentos como berilio y zirconio.

f) REACCIONES TIPO VI (HIPERSENSIBILIDAD SIMULADA)

Este tipo de reacciones se ha descrito en algunos padecimientos autoinmunes poco frecuentes.

Cuadro 2.5 (40) Se enlistan las diferentes reacciones alérgicas a drogas y el mecanismo implicado, de acuerdo a su expresión en la piel

FARMACODERMIA	TIPO DE REACCION
1.- Rash maculo- papular	tipo IV - tipo III (?)
2.- Urticaria, edema angioneurítico	tipo I, tipo III
3.- Eritema pigmentado fijo	tipo IV (?), tipo III
4.- Erupciones vesiculosas y ampollas	tipo IV (?)
5.- Síndrome de Lyell	tipo IV (?)
6.- Eritema multiforme	tipo III
7.- Eritema nudoso	tipo III (?), tipo IV (?)
8.- Vasculitis, púrpura de Shoenlein	tipo III
9.- Infiltrados eczematosos-exudativos	tipo IV(?)
10.- Erupciones liquenoides	tipo IV (?)
11.- Eritrodermia, dermatitis exfoliativa	tipo IV
12.- Reacciones fotoalérgicas	tipo IV
*13.- Eccema por medicación sistémica (eccema hematógeno por contacto)	tipo IV
**14.- Púrpura pigmentaria progresiva	tipo II (?)

* de la terminología Anglosajona

** aparece en un lapso de las 3 semanas del uso del medicamento, se relaciona con: bromexina, carbromal, quinina, meprobamato y carbamacepina.

2.8 REACCIONES ALÉRGICAS CRUZADAS

Ocasionalmente las reacciones alérgicas ocurren después de la primera administración de una droga, la cual el paciente refiere no haber utilizado con anterioridad, ante este fenómeno existen varias posibles explicaciones:

- Que el paciente no recuerde haber utilizado el medicamento, o bien que lo haya utilizado con una mezcla de drogas (tan comúnmente utilizadas en las medicaciones misceláneas)
- También es posible que la sensibilización no sospechada haya ocurrido por ingesta de drogas en trazas o en muy escaso porcentaje en productos

animales, por ejemplo penicilina, complementos vitamínicos o sedativos. Esta posibilidad tiene poco valor significativo.

- c) El paciente pudo haber estado expuesto a una sustancia con semejanza química en un momento en el que se desarrollo sensibilización y consecuentemente exista la respuesta alérgica a una sustancia con semejanza estructural, en estos casos que no son tan raros se habla de reacción alérgica cruzada.

Las reacciones cruzadas ocurren en cierto porcentaje de pacientes, con sustancias que guardan semejanza estructural entre si como:

Sulfonamidas -----	Sulfunilureas
Diuréticos tiazídicos -----	Benzotiacidas
Furazolidona -----	Nitrofurantoína

De importancia clínica significativa, es la reacción cruzada existente entre la penicilina y las cefalosporinas, que ocurre hasta en un 15% de los casos, ya que poseen un anillo beta-lactámico exactamente igual al de la penicilina, por lo que en cierta forma conservan el mismo espectro antibacteriano de esta y se correlacionan con sus reacciones alérgicas.

De particular interés - para los fines que se persiguen con este trabajo - es la reacción cruzada que existe entre el piroxicam y el tiomersal, particularmente al fracción ácido tiosalicílico de este último, en la presentación de las reacciones de fotosensibilidad atribuibles a l piroxicam.

Ocasionalmente la reacción cruzada entre dos sustancias es causada por un metabolito común, representado por el hapteno, capaz de desencadenar la reacción. (40)

CAPITULO 3 FORMAS MAS COMUNES DE PRESENTACION Y METODOLOGIA DE ESTUDIO EN LAS FARMACODERMIAS.

En general se ha identificado a un número muy limitado de medicamentos capaces de producir una determinada reacción cutánea, a continuación se mencionan algunas de las formas de reacción más comunes.

3.1 EXANTEMA MORBILIFORME

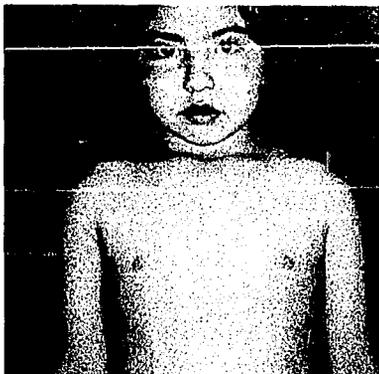
Probablemente se trate de la reacción más común de todas las inducidas por medicamentos. Se caracteriza por lesiones maculo-papulares en forma difusa, que guardan semejanza con aquellas observadas en padecimientos virales (sarampión, rubeola, mononucleosis infecciosa, etc.).

La erupción se presenta en forma repentina, acompañándose de prurito, se distribuye en forma simétrica, con predominio en tronco, puede acompañarse de fiebre en forma moderada. En ocasiones su morfología puede ser purpúrica o descamativa y dejar pigmentación residual, también se menciona semejanza con la pitiriasis rosada de Gilbert.

Medicamentos implicados en esta reacción incluyen: penicilina, carbamacepina, dipirona, sulfonamidas, nitrofurantoína, fenitoína, HAIN, Cloramfenicol, digoxina, complementos vitamínicos, aspirina y tetraciclinas. (42)

Se postula que la reacción se debe a la formación de inmunocomplejos con activación del complemento y depósito en las paredes vasculares de los mismos.

Histología: Se caracteriza por la presencia de infiltrado linfocitario de localización difusa en los vasos dérmicos superficiales. Cuadro indistinguible al ocasionado por exantema viral. (Foto. 3.1)



(Foto 3.1 Exantema morbiliforme erupción maculo-papular con distribución cefalo - caudal).

3.2 ERITEMA PIGMENTADO FIJO

La lesión característica consiste en un eritema infiltrado, en ocasiones ampollas, oval perfectamente delimitado, que vuelve a presentarse en el mismo sitio con hiperpigmentación posinflamatoria con sensación ardorosa y pruriginosa. La lesión puede ser única o de elementos múltiples, localizándose en cualquier parte del cuerpo, particularmente en genitales.

La hiperpigmentación puede persistir por mucho tiempo.

Medicamentos implicados incluyen : barbitúricos, fenoftaleina, sulfonamidas, AINES* (particularmente dipirona) y tetraciclinas.

Es posible que el mecanismo desencadenante sea una reacción de hipersensibilidad mediada por células (tipo IV) o aun coexistencia con una reacción tipo III.

Histología: Los hallazgos incluyen: Edema intracelular epidérmico, necrosis epidérmica, degeneración hidrópica de la capa basal e infiltrado dérmico superficial y profundo. (43)(44)(Fotos 3.2 y 3.3)



(Foto 3.2 Eritema pigmentado fijo. En el centro exhibe áreas hipocrómicas).



(Foto 3.3 Eritema pigmentado fijo. Nótese ampolla central).

3.3 ERITEMA MULTIFORME Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA

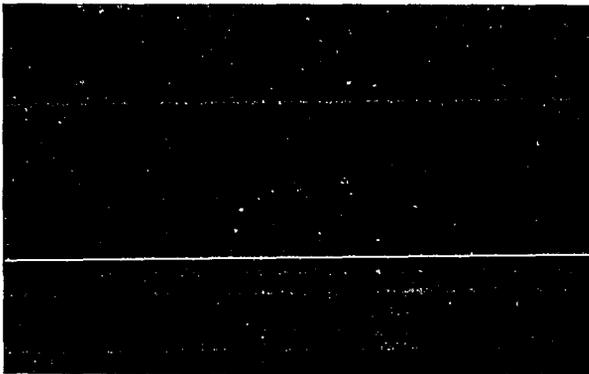
El eritema multiforme se caracteriza por la presencia de lesiones en "tiro al blanco", cuya topografía es predominantemente acral con presencia de ampolla central en las lesiones, que ocurre por daño a la unión dermoepidérmica.

Cuando estas manifestaciones coexisten con afectación de mucosas oral y conjuntival, el cuadro se designa como Síndrome de Steven-Johnson. Este cuadro llamado también Eritema multiforme mayor, tiene un inicio abrupto con fiebre hasta de 39°C a 40°C, cefalea, malestar general, inflamación faríngea y bucal. En forma rápida el cuadro se torna severo con postración, pulso acelerado, artralgias y aparición de estomatitis - que se considera como signo temprano sobresaliente - al inicio observamos vesículas en labios, lengua, mucosa bucal, que mas tarde se torna severa, con exudación pseudo - membranosa y aparición de úlceras, lo cual dificulta la ingestión de líquidos y alimentos. Se presenta compromiso oftálmico con conjuntivitis, úlceras corneales, rinitis y epistaxis.

Otras mucosas pueden estar comprometidas, incluyendo la anal y genital. Es característica la presencia de lesiones eritematosas, vesiculo-ampollosas o edematosas que involucran cara, manos y pies, puede ocurrir eventualmente asociación con neumonía y trastornos gastrointestinales.

La mayoría de los casos ocurre después de procesos infecciosos como infección por herpes virus, y aunque es bastante controversial su etiología por fármacos se implica a la difenilhidantoina y otros anticonvulsivantes, sulfonamidas, AINES* y penicilinas así como a las sulfas en la mayoría de los reportes.

En su Patogenia se involucran mecanismos de tipo de reacción alérgica mediada por células y por formación de complejos inmunes. (45)(46)(Foto 3.4)



(Foto 3.4 Eritema multiforme: obsérvese las características lesiones, en "Diana".

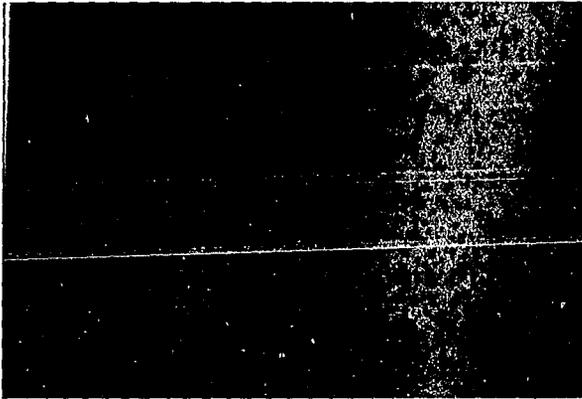
3.4 VASCULITIS

Las lesiones de vasculitis cutánea pueden afectar las piernas y tener una rápida evolución, pasando por lesiones maculares rojas, con pápulas urticarianas que se vuelven purpúricas (púrpura palpable) y en casos severos puede aparecer vesiculación hemorrágica.

Los estudios histológicos demuestran daño a la venulas postcapilares con necrosis fibrinoide en su pared, con infiltrados perivasculares de células mononucleares y neutrofilos, cuya destrucción produce la vasculitis leucocitoclástica.

Los fármacos señalados como responsables de estas reacciones son : sulfonamidas, tiazidas, fenilbutazona, indometacina, clorpromida, diclofenac, levamisol, carbamacepina, así como los salicilatos y captopril.

El fenómeno inmunológico responsable es la elaboración de complejos inmunes y de tipo citotóxico cuando se acompañan de trombocitopenia. (47) (Foto 3.5)



(Foto 3.5 Vasculitis: lesiones petequiales diseminadas a miembros superiores e inferiores)

3.5 PIGMENTACION

En los pacientes que reciben agentes citostáticos puede producirse una pigmentación marrón difusa. Este fenómeno se correlaciona con el aumento de melanina a nivel de capa basal y la presencia del melanófagos dérmicos. Se desconoce el mecanismo de producción pero no esta asociada con elevación de peptidos relacionados con la hormona estimulante de los melanocitos.

Estos efectos pueden presentarse en pacientes que reciben busulfano o bien en el tratamiento ciclofosfamida, bleomocina, 5 fluoracilo o doxorubicina.

La presencia de melasma que se caracteriza por áreas de hiperpigmentación a nivel de frente, mejillas se relaciona con el uso de anticonceptivos orales, un cambio semejante complica la terapia con fenitoína. En ambos casos el estímulo directo sobre los melanocitos parece ser el causante.

El tratamiento con altas dosis de minociclina puede ocasionar una pigmentación difusa en áreas expuestas al sol, efecto de pigmentación localizada en cicatrices o una pigmentación en placas en las piernas.

El hidracloruro de amiodarona puede provocar un efecto semejante como depósitos de lipofuscina en macrófagos dérmicos.

La clorpromactina, antiarítmicos del tipo de la quinidina así como las fenotiacinas puede inducir a una coloración azul-grisácea en áreas foto expuestas.

Los agentes antimaláricos pueden intensificar la pigmentación, el grado de pigmentación cutánea esta en proporción directa con el grado de riesgo de afección ocular.

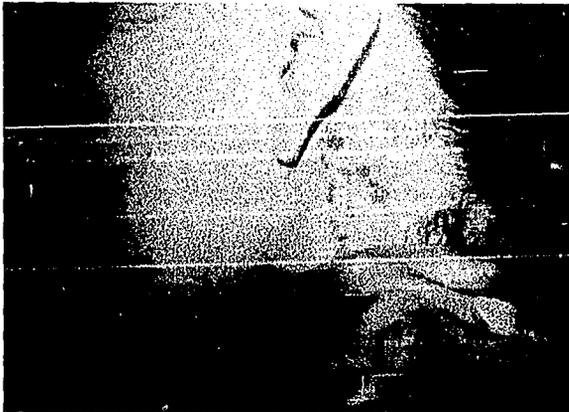
El examen histológico muestra depósitos de melanina y hemosiderina en macrófagos dérmicos.(48)

3.6 ERUPCIONES LIQUENOIDES

El liquen plano idiopático se manifiesta clínicamente con papulas poligonales, pruriginosas de color púrpura con superficie lisa que al desaparecer dejan hiperpigmentación. En las reacciones liquenoides por fármacos pueden observarse además ecematización y ausencia de la característica afección a nivel flexural y de mucosas.

Los fármacos implicados incluyen: tiazidas, furosemide, metildopa, beta bloqueadores, carbamacepina, dapsona, etambutol, sulfunilureas, tetraciclinas, captopril.

El examen histológico puede ser útil para la diferenciación entre un liquen plano idiopático y aquel secundario a fármacos, que comparten las mismas características en cuanto a la presencia de hiperqueratosis paraqueratósica, con hipergranulosis y acantosis característica en "dientes de sierra", e infiltrado dérmico en banda que en el caso de reacción liquenoide mediantosa muestra linfocitos y una cantidad importante de eosinófilos y células plasmáticas.(49)(50)(Foto 3.6)



(Foto 3.6 Erupción liquenoide con presencia simultánea de eritema pigmentado fijo, dorso de mano).

3.7 DERMATITIS ACNEIFORME

Las erupciones acneiformes pueden aparecer al término de dos semanas de haberse iniciado la terapia con corticosteroides, corticotropina o fármacos con actividad androgénica, así como complementos v vitamínicos - derivados del complejo B - .

En individuos sin antecedentes importantes de acné, las lesiones suelen afectar tronco, brazos, consistiendo principalmente en pequeñas pústulas eritematosas.

Algunos autores han señalado la presencia de comedones, quistes y cicatrices, en estos casos, lo cual es controvertido.

Por otra parte, los pacientes que presentan acné en forma espontánea, pueden experimentar empeoramiento de las lesiones.

Los yoduros y bromuros pueden causar acné inflamatorio. La isoniacida puede provocar acné derivado de una hiperqueratosis folicular.

Otros medicamentos como la rifampicina, fenitoína, litio, también se han señalado como agentes causales de dermatitis acneiforme. (51)(Foto 3.7)



(Foto 3.7 Dermatitis acneiforme, lesiones en diferentes estadios).

3.8 REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

La fotosensibilidad se presenta a dosis normalmente inocuas de radiaciones ultravioleta o visibles. Los fármacos pueden producir fotosensibilidad por mecanismos directos o indirectos.

Cuando se producen estas reacciones pueden ser de dos tipos:

Por fototoxicidad o por fotoalergia (en la que intervienen fenómenos inmunitarios), un determinado medicamento puede producir fotosensibilidad por ambos mecanismos.

La acción espectro de la mayoría de los fotosensibilizantes se encuentra en los límites de UVA, con alguna extensión a UVB.

Se sospechara fototoxicidad cuando se afecten principalmente región facial, cara posterior del cuello, "V" del escote, dorso de manos y en mujeres tercio distal de las piernas.

Mientras que el caso de una reacción fotoalérgica habría todo lo anterior además de encontrar lesiones en áreas no expuestas.

Existen diferencias entre ambas formas de reacción y se menciona que en las del primer tipo (fototoxicidad) hay dependencia de la dosis, aparición de la reacción con primera exposición al fármaco (ya que esta exenta de periodo de sensibilización), aparece en minutos o varias horas, clínicamente se relaciona con la quemadura solar y habrá pigmentación residual. El cuadro histológico es el de un patrón de dermatitis aguda, con espongiosis epidérmica, edema de dermis papilar e infiltrados linfocitarios superficiales y profundos.

Entre los fármacos que pueden causar estos efectos figuran

- 1) Tetraciclinas (como grupo son los mas fototóxicos de todos los medicamentos antibacterianos).

La dimetilclortetraciclina es la que presenta mayores efectos.

Aunque también se menciona a la tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina y clortetraciclina. (52)

La minociclina parece ser la menos fototóxica de todas las tetraciclinas.

Las sulfonamidas, especialmente el sulfametoxazol, a veces se notifica como causa de fotosensibilidad. El mismo efecto es reportado para la griseofulvina. (53)(54)

En cuanto a los AINES, la mayoría de estudios demuestran una acción espectro dentro de los límites de UVA, pero también se ha demostrado la presencia de sensibilidad a UVB desencadenada por estos agentes.

El piroxicam puede producir una reacción tanto con características fototóxicas como fotoalérgicas cuyo patrón clínico se expresa como fodermatitis o eccema dishidrosiforme, esta última predomina en muchos casos.

Otros agentes mencionados incluyen diuréticos de tiazida, agentes antitumorales, antidepressivos tricíclicos, en especial protriptilina, retinoides - con mayor frecuencia cuando se emplea etretinato que isotretinoín - parece que el metabólico del etretinato es el responsable de la toxicidad. (55)(56)(Foto 3.8)



(Foto 3.8 Reacción de fotosensibilidad. Nótese la presencia de múltiples lesiones y fotodistribución de las mismas).

3.9 DERMATITIS EXFOLIATIVA (ERITRODERMIA)

El término se refiere a la erupción eritematosa que invade toda la superficie corporal, que se acompaña de fiebre y mal estado general. Se comenta que puede durar varios días y ser regresiva al cabo de una o varias semanas.

Los medicamentos implicados incluyen a captopril, carbamacepina, cimetidina, pirazonas e isoniácida.

En cuanto a su posible patogenía, no se conoce su mecanismo exacto de producción, pero su naturaleza "eccematosa" sugiere una hipersensibilidad retardada tipo IV (57)(58) (Foto 3.9 y 3.10)



(Foto 3.9 Dermatitis exfoliativa (eritrodermia) .
Presencia generalizada de lesiones en fase
descamativa.



(Foto 3.10 Descamación "en Guante", en
paciente con eritrodermia

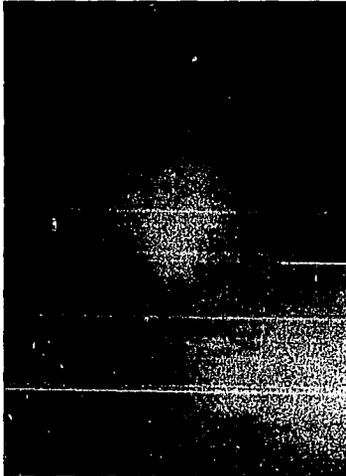
3.10 URTICARIA MEDICAMENTOSA

La urticaria puede deberse a muchos estímulos, pero el mas común es el estado de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE.

Otro mecanismo inmunológico incluye activación de la cascada de el complemento que produce anafilotoxinas que su vez estimulan la liberación de histamina.

Otros factores afectan a la células basofílas y cebadas para que liberen estos mediadores y desencadenen dichos mecanismos.

En estos casos las urticarias son frecuentemente de tipo figurado y afectan predominantemente a niños pequeños, los fármacos responsables incluyen a la penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, cloramfenicol, aspirina y complementos vitamínicos (tiamina). (59)(Foto 3.11)



(Foto 3.11 Urticaria medicamentosa).

3.11 PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS EN LA IDENTIFICACION DE LAS REACCIONES CUTANEAS A FARMACOS.

La evaluación diagnóstica de las reacciones cutáneas a fármacos consiste en varios métodos. El primero es la clasificación morfológica de la farmacodermia.

El problema que se plantea una vez clasificada la reacción es establecer porque mecanismos se presenta la reacción en la piel y si el cuadro puede ser causado por drogas, si la respuesta es afirmativa o si esta posibilidad no puede ser completamente excluida, entonces se debe hacer un esfuerzo por establecer una relación causal entre la utilización del fármaco y la aparición de la reacción cutánea, en orden de establecer e identificar la posible droga causante y poder diferenciar claramente, si los síntomas existentes son atribuibles a una reacción medicamentosa indeseable o si se trata de un proceso no relacionado, en virtud de la posible interrupción o continuación del medicamento.

Finalmente, cada esfuerzo va dirigido a evitar la exposición recurrente con la droga, ya que las consecuencias pueden inferir en mayor severidad y seriedad de las reacciones.

El factor más importante para establecer la relación causal en el proceso, es una historia clínica cuidadosa y dirigida, dado que existe una gran variabilidad de las reacciones de intolerancia a las drogas y en muchos de los casos la patogenia de las mismas es aún desconocida, el diagnóstico por medios de laboratorio dista mucho de ser satisfactorio. La razón es inicialmente atribuible a heterogeneidad de numerosos tipos de reacciones, en que algunas de ellas ocurren en forma simultánea, así como la multiplicidad de determinantes antigénicos, muchos de los cuales aun no pueden ser estudiados por técnicas inmunológicas. Esto significa que no existe un método ideal para demostrar la intolerancia a las drogas.

En el diagnóstico de las reacciones adversas a las drogas hay una frecuente dificultad para equiparar los resultados de laboratorio si mucho margen de error. Los resultados que son negativos frecuentemente se deben a una interpretación incorrecta para asumir que la droga en cuestión puede ser bien tolerada.

Las pruebas cutáneas son apropiadas únicamente en las reacciones de naturaleza alérgica y no es razonable que puedan ser de utilidad en las reacciones en las que no participan mecanismos alérgicos como aquellas por sobredosis, idiosincrasia, o de depósito de la droga en la piel (metales pesados) o depósito de polivinilpirrolidona.

Por otra parte, los hallazgos positivos no siempre son una indicación definitiva de que administración de la droga puede resultar nociva para el paciente, esto se ejemplifica claramente con el hecho de la aparición de anticuerpos hemaglutinina después de la terapia con penicilina, esto ocurre en casi todos los individuos que reciben dicha terapia, sin que la presencia de estos anticuerpos tenga significado clínico y se asocien o no con sintomatología.

Los siguientes procedimientos son de utilidad en la identificación de los agentes implicados en las farmacodermias:

- a) historia clínica
- b) test de eliminación
- c) pruebas cutáneas
- d) pruebas "in vitro"
- e) reexposición

Para los efectos indeseables no alérgicos, las pruebas cutáneas carecen de valor en el diagnóstico, aún en una reacción alérgica o posiblemente alérgica dichas pruebas no son completamente confiables en su determinación. Consecuentemente la historia clínica realizada en forma directa o indirecta se torna de fundamental importancia.

La regresión de los cambios cutáneos después de la interrupción de la medicación es importante para el diagnóstico pero no necesariamente concluyente.

Existe un método de diagnóstico más directo, que es la reexposición, pero esto entraña riesgos que deben ser bien ponderados por su repercusión, además de los cuestionamientos de carácter ético en cuanto a su realización, sin embargo, eventualmente se recurre a la reexposición cuando los resultados son completamente determinantes en la intervención terapéutica.

a.- HISTORIA CLINICA

Una historia clínica precisa de la información más importante en relación a la medicación y su potencial como desencadenante de una reacción a la medicación y su potencial como desencadenante de una reacción indeseable, y se le debe asignar el mayor rango en la metodología de investigación.

En primer lugar, la información concerniente a las reacciones tempranas de intolerancia y sus causas es de gran importancia, así como incidencia y susceptibilidad, (por ejemplo los pacientes con urticaria crónica o asma bronquial no alérgica tienen mayor riesgo de reacciones cuando son tratados con antiinflamatorios no esteroideos y drogas antirreumáticas).

En la mayoría de los casos existe una clara relación temporal entre la administración de una droga y la aparición de un efecto indeseable, por ende es necesario identificar en conjunto todas las drogas que el paciente haya estado utilizando previamente a la aparición de la reacción, la duración exacta de la terapia, dosis diaria y total hasta la aparición de las manifestaciones cutáneas. Es importante aclarar si se estaba utilizando un solo fármaco o bien una combinación de varios, debe aclararse la vía de administración, por ejemplo gotas, supositorios o inyección.

Muchos pacientes no consideran a las vacunas, laxantes, o a los anticonceptivos como medicamentos, así que debe ser aclarado este punto con preguntas directas. Deben repetirse preguntas específicas que puedan aportar información adicional que el paciente haya podido olvidar, el procedimiento deberá adaptarse al nivel de comprensión de cada paciente: realizar una buena historia requiere tiempo y esfuerzo.

La historia debe aclarar la indicación de la medicación y si estuviera utilizando aun, si se suspendió, o el tiempo que se utilizó y si las manifestaciones clínicas aparecieron durante o después de la utilización, también debe aclararse si la droga empleada u otra similar fue utilizada con anterioridad.

Al respecto de este punto es pertinente recordar que las drogas o sus metabolitos pueden ser consumidos involuntariamente en los alimentos que las contienen en trazas o muy bajos porcentajes, como el agua quinada, productos porcinos y lácteos, en donde se han encontrado antibióticos, hormonas, etc. (ver cuadro 3.1) (62)

Cuadro 3.1 Substancias detectadas en los alimentos con capacidad de acción química en el organismo.

- 1.- Aditivos y contaminantes.
 - colorantes
 - tartrazina
- 2.- Conservadores
 - nitritos y nitratos
 - glutamato monosódico
 - Agentes sulfatantes
 - benzoato de sodio
- 3.- contaminantes accidentales
 - metales pesados
 - pesticidas
 - antibióticos
- 4.- agentes farmacológicos endógenos
 - cafeína
 - teobromina
 - histamina
 - tiramina
 - triptamina
 - dopamina
 - norepinefrina
 - serotonina
 - fenilalanina
 - alcohol
 - alcaloides alucinógenos

En una historia clínica cuidadosa deben considerarse las raras y poco comunes vías por las que las drogas pueden ingresar al organismo. Recordar que existen otras vías de entrada por las que pueden producirse efectos sistémicos, por absorción a través de la piel o mucosas por ejemplo, la utilización del dinitrato de isosorbide, nitroglicerina o las preparaciones para aplicación transdérmica (percutánea), las tabletas de nitroglicerina que se absorben a través de la mucosa oral. Existe un gran número de medicamentos que se administran por la vía rectal y vaginal.

Las soluciones a base de yoduro de povidona ya sea para duchas vaginales o para enjuague bucal se asocian con respuesta de hipertiroidismo. (tabla 3.2)

Es importante contar con la colaboración de un familiar del paciente que proporcione información para corroborar o completar los datos que haya proporcionado el paciente, no es raro que en ocasiones se tenga que contactar con el médico que prescribió la medicación original.

Para evaluar la relación temporal debe señalarse que una reacción indeseable aparece a veces después de largos periodos de administración. Esto es particularmente cierto en el caso de granuloma causado por el vehículo adicionado a la polivinil-pirrolidona que aparece hasta meses o años después.

El periodo de latencia, puede en algunos casos extenderse hasta por décadas, como en el caso de la administración de arsénico en diferentes dermatosis y aparición de queratosis arsenicales y tumores malignos.

Tabla 3-2 Situaciones anómalas en la administración de medicamentos(63)

1. Administración (automedicación o prescripción médica) o Ingesta accidental en niños o personas de edad avanzada.
 - rectal
 - vaginal
 - percutánea (parches de nitroglicerina y clonidina, analgésicos en gel)
 - inyectable (incluyendo preparaciones de depósito que hayan sido administradas con anterioridad)
2. Absorción percutánea de componentes activos o aditivos de las drogas o sustancias aplicadas localmente.
3. Absorción de componentes o aditivos a través de las membranas mucosas adyacentes a la piel (por ejemplo gotas nasales u oftálmicas)
4. Ingestión de la medicación a través de la leche materna
5. Ingestión de drogas de fuentes alimentarias, denominadas como residuales que pueden ser encontradas en alimentos como antibióticos, hormonas o agentes sedativos.
6. Inhalación (personal de laboratorio, manufacturación de drogas, etc. particularmente clorpromacina)

Casos de particular importancia se presentan en los niños, que pueden ingerir medicamentos en forma accidental y presentar reacciones en apariencia no atribuibles, por tal caso es importante conocer el antecedente de todos los medicamentos que utilizan los miembros de la familia.

tal caso es importante conocer el antecedente de todos los medicamentos que utilizan los miembros de la familia.

En niños más pequeños, las reacciones pueden presentarse como consecuencia de medicamentos empleados por la madre y ser transferidos - estos o sus metabolitos - a través de la leche materna.

Al administrar el medicamento por la vía oral a la madre suceden varios procesos antes de que el principio activo este biodisponible en la sangre. Si la dosis administrada fue en miligramos, su biodisponibilidad usualmente será en microgramos, o de microgramos se reducirá a nanogramos (la digoxina por ejemplo), la fracción biodisponible para llegar a las células alveolares mamarias, a su vez debe atravesar un buen número de barreras hasta llegar al lumen de los tubulos lácteos, en este último paso emplea como "acarreadores" los propios nutrientes que forman la leche; por secreción apocrina con las micelas proteicas o pinocitosis inversa con los glóbulos de grasa.

La cantidad de principio activo que de esta manera llega a la leche, al ser ingerida por el lactante, va a repetir los mismos pasos que en la madre antes de estar biodisponible en su propia sangre.

Además de los procesos farmacocinéticos, hay tres propiedades de los fármacos que a su vez influyen de manera predominante en la transferencia a la leche: a) su liposolubilidad (entre mas liposolubles mas fácilmente atraviesan las distintas membranas y se adhieren mejor a los glóbulos de grasa). b) su grado de ionización, dependiente de las diferencias de ph del plasma y la leche materna, (7.4 vs. 6.8) que en gran parte determina las distintas concentraciones que el fármaco alcanza en ambos especímenes biológicos; c) el peso molecular del fármaco. Esta última propiedad es de utilidad ya que permite de una manera sencilla, predecir la posibilidad de que un medicamento dado pueda llegar a la leche materna. Como regla general aquellos cuyo peso molecular sea menor a 200 kilodaltons cruzaran mejor las barreras antes mencionadas que aquellos con peso molecular mayor de 200 kilodaltons. (ver cuadro 3.3)

Si se considera estrictamente necesario administrar un medicamento a la madre, se debe valorar juiciosamente el riesgo contra el beneficio, evitar la polimedicación y en todo caso seleccionar el medicamento que represente menor riesgo.

Dado el desarrollo creciente de la industria químico-farmacéutica y la producción de nuevos medicamentos de los que se sabe poco acerca de su comportamiento en el binomio madre-lactante, el medico debe ser cauteloso en su administración y estar alerta para identificar la aparición de efectos indeseables.

Cuadro 3.3 Peso molecular (PM) de algunos medicamentos comunmente empleados. Aquellos con PM menor de 200, potencialmente se pueden concentrar en la leche en mayor proporción que aquellos con PM mayor a 200. (64)

MEDICAMENTO	PM	MEDICAMENTO	PM
Acetaminofen	151.16	cefalotina	396.44
Anfetamina	135.20	Cefotaxima	455.48
Acido ascórbico	176.12	ceftazidina	546.48
		cimetidina	252.34
sulfato ferroso	151.91	clindamicina	424.28
d. penicilamina	149.21	clonazepam	234.74
salicilatos	189.15	dicloxacilina	492.33
aciclovir	225.21	fenitoína	252.26
carbamecepinga	378.42	interferon	13000.0
metronidazol	171.16	ranitidina	314.41
		TMT/SMT	290.32

Es de especial interés, cuando dichas reacciones se presentan en individuos de edad avanzada, contar con información, proporcionada por personas que se hagan responsables del cuidado de estos enfermos (familiar, enfermera, etc.) acerca de la utilización de medicamentos así como sus dosis e indicaciones, o motivo de prescripción.

b) PRUEBA DE ELIMINACION

En muchos casos la desaparición de una reacción indeseable a una droga, después de la suspensión de su uso, da una indicación relevante de su relación causal. Sin embargo hay algunos puntos que limitan la importancia de esta información. Muchas reacciones a medicamentos desaparecen solo después de que ha transcurrido mucho tiempo de discontinuar el medicamento, debido a que algunas drogas o sus metabolitos pueden permanecer en el organismo ejerciendo por mucho tiempo sus efectos tóxicos y alérgicos, por ejemplo la urticaria a la penicilina puede continuar por semanas o aun meses después de la suspensión de la misma.

Las enfermedades atribuibles a drogas, que son ocasionadas por componentes de deposito o sustancias ajenas al organismo o a los tejidos, son regresivas solo después de transcurrir un tiempo de haber suspendido la medicación. Muchos padecimientos aparecen solamente después de algún tiempo prolongado de la administración del medicamento. (la regresión de las manifestaciones cutáneas después e la interrupción la medicación no es

necesariamente una prueba de que la droga es la causante de la manifestación cutánea) La limitación de dichas manifestaciones puede ocurrir por otros motivos, por ejemplo en el caso de regresión espontánea de los exantemas infecciosos.

Existe también un número de reacciones indeseables a las drogas, que son reversibles o regresivas aun cuando continúe la terapia. El ejemplo más demostrativo es la erupción por ampicilina, en esta situación las pruebas de eliminación carecen de valor.

Una prueba de eliminación no tiene valor si la droga se mantiene en el organismo por mucho tiempo a causa de los aditivos, los cuales inducen a una falla en su absorción o eliminación, esto es lo que ocurre cuando se utilizan medicamento de depósito o efecto prolongado.

En las reacciones alérgicas cruzadas, los test de eliminación carecen de utilidad si la droga implicada es reemplazada por otra con semejanza química.

c) PRUEBAS IN VIVO

Los test in vivo son apropiados solo si la naturaleza de la reacción a la droga es de tipo alérgico. Estos test incluyen las pruebas del parche, de la ventana inmunológica y los test intradérmicos.

Sin embargo queda la interrogante de que si las pruebas "in vivo", particularmente la prueba del parche, sea un procedimiento diagnóstico confiable y si las indicaciones son las apropiadas.

Aun sigue siendo motivo de controversia la utilidad de estas pruebas de acuerdo al tipo de reacciones indeseables, y el hecho de que no siempre dan resultados positivos en todos los pacientes.

Pruebas del parche

En las pruebas del parche se aplican las drogas a concentraciones específicas disueltas en petrolato amarillo o blanco con o sin la adición de dimetilsulfoxido a el 30%, u otro solvente, se aplican sobre la piel durante 24, 48 o 72 horas; para valorar si la reacción es positiva, se manifiesta por eritema, pápulas, infiltración, ampolla (DXC) que puede ser demostrada por este medio, dado que la piel en su totalidad, incluyendo el sitio donde se aplicó el parche es sensibilizada y no solamente en área donde se localiza la dermatitis.

En los cambios cutáneos causados por la medicación sistémica, las pruebas del parche tienen una utilidad limitada, solamente una pequeña proporción de reacciones indeseables son causadas por mecanismos de hipersensibilidad tardía (tipo IV), para las cuales, las pruebas del parche son el procedimiento adecuado para su investigación diagnóstica.

Las indicaciones para las pruebas del parche se mencionan a continuación

- 1) Erupciones maculo-papulares
- 2) Eritema pigmentado fijo (la prueba se aplica en el sitio de la lesión)
- 3) Púrpura pigmentaria progresiva
- 4) Dermatitis por contacto eccematosa sistematizada
- 5) Reacciones fotoalérgicas
- 6) Quizá otras dermatosis con exudados inflamatorios erupciones y urticariformes

En la aplicación de pruebas de parche se debe incluir tanto el ingrediente activo como los aditivos, su técnica es simple y de seguridad en su uso, sin embargo debe tenerse cuidado durante su aplicación por el alto grado de sensibilización, dado que aun porcentajes mínimos de la droga pueden absorberse del parche y han sido causa de reacciones severas de anafilaxia. Se dice que uno de cada 26 pacientes a quienes se les aplica dicha prueba desarrollan una reacción urticariana de contacto, en todos estos pacientes se corroboró el dato de reacciones anafilácticas a la pirazolona y derivados, así mismo se han reportado datos similares como el uso de penicilina y aminoglicosidos, (Maucher y Fuchs) (65)(66)

d) PRUEBAS CUTÁNEAS

Esta categoría se incluyen entre otras a la prueba intradérmica, esta prueba se considera positiva cuando entre los 10 y 20 minutos posteriores a la aplicación aparece una roncha en el sitio de aplicación. Su indicación es en las reacciones tipo I (respuesta inmune inmediata) y es más útil en las reacciones urticarianas y edema angioneurítico, en aproximadamente un tercio de los pacientes con reacción tipo maculopapular, y solo en casos excepcionales es positivo en pacientes con reacciones tipo III (tipo arthus), por ejemplo vasculitis alérgica.

En este tipo de prueba se utilizan las drogas como sustancias puras, con sustancias de alto peso molecular (antígenos completos) por ejemplo globulinas, vacunas, insulina, no son realizables para componentes de bajo peso molecular, cuando se conjugan con una molécula polipeptídica, la posibilidad de diagnóstico es altamente significativa, por ejemplo un conjugado polilisinaspeniciloil o polilisinaspirinil.

No tienen indicación en reacciones no alérgicas, particularmente las reacciones anafilactoides consecutivas al uso de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroides, los medios radiográficos de contraste y los liberadores directos de histamina. Estos procedimientos pueden acompañarse de incidentes severos, (inclusive shock anafiláctico) dada su alta especificidad.

e) Prueba de Prausnitz - Küstner

A pesar de que el test de Prausnitz-Küstner (transferencia pasiva) tiene una confiable especificidad, no se usa en forma extensa, ya que acarrea riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas (en particular hepatitis B).

El test consiste en la transferencia pasiva de suero que contiene anticuerpos específicos de tipo IgE e IgG de la piel de un voluntario sano, y 48 horas después se corrobora el sitio sensibilizado con el hapteno o el antígeno completo. La reacción positiva consiste en aparición de una roncha (tipo urticariano) y eritema, dicho test también puede ser realizado en primates, pero en estos casos es 10 veces menos sensible que en la piel humana.

f) Pruebas In vitro

Existe una serie de pruebas "in vitro" para reproducir los mecanismos implicados en la hipersensibilidad a drogas; la mayoría de las mismas consisten en procedimientos de laboratorio muy sofisticados, lo que reduce sensiblemente su utilidad.

Dado que los test "in vitro" duplican ciertos componentes de la reacción inmunológica bajo condiciones de estimulación, la habilidad productora de dichas técnicas debe ser valorada objetivamente, debe tenerse en cuenta que cada individuo mantiene un equilibrio entre la producción y la utilización de anticuerpos. Lo cual significa que hay elaboración de anticuerpos, pero que también son incorporados por la droga o los metabolitos (los que permanecen en el organismo por lapsos prolongados). En esta circunstancia, los test para anticuerpos libres pueden dar una respuesta falsa negativa. Para evaluar la validez de los resultados de estas pruebas "in vitro", es importante conocer el tiempo preciso de la toma de la muestra, porque los títulos de anticuerpos tienen una vigencia determinada, esto es de particular de importancia en el caso de la detección de anticuerpos de penicilina. (67)(68)

g) Prueba Radio Alergoabsorbente (RAST)

Esta técnica es útil en las reacciones mediadas por IgE; con la que se detecta la presencia de anticuerpos específicos circulantes en el suero del paciente alérgico. Estos métodos in vitro son sensibles para anticuerpos IgE que son dirigidos contra moléculas de alto peso molecular. En el momento actual estas pruebas son específicas solo para anticuerpos IgE contra peniciloil G, peniciloil V, Insulina (bovina, porcina) y ACTH. Por razones técnicas, la prueba de RAST se limita únicamente a aquellas drogas de naturaleza proteica o que se unen a proteínas y no puede ser utilizada con moléculas de bajo peso molecular.

h) Prueba de Eliminación de Histamina

El principio de esta técnica se basa en el hecho de que cuando se produce una IgE específica por estímulo alérgico, no solamente se encuentra libre en la circulación, sino una

porción de anticuerpos se fija a la célula secretora, específicamente a los basófilos y mastocitos, si dos moléculas de IgE vecinas reaccionan a este nivel con un antígeno, por ejemplo bencil-penicilina, la membrana de la célula se torna permeable y se libera histamina de los gránulos intracelulares la cual puede ser medida. La realización del test se simplifica con la utilización de un autoanalizador, su complejidad técnica y su alto costo limitan su uso y solo se recomienda por el momento para investigar la reacción por bencilpenicilina y peniciloil polilisina.

El uso rutinario del test no es posible para el diagnóstico de reacciones por drogas, no puede detectar la hipersensibilidad a drogas que es medida por IgE, pero si en las que intervienen IgG y complemento.

A este respecto la técnica de liberación de histamina es superior a la de RAST.

i) Prueba de Degranulación de Basófilos

Esta prueba, al igual que la anterior, sirve para identificar anticuerpos IgE específicos y puede realizarse en forma directa o indirecta y se basa en la evaluación morfológica de los basófilos que han perdido sus gránulos.

En el test de degranulación basofílica directa, la sangre del paciente se mezcla con la droga en cuestión y después de concentrar los granulocitos, se evalúan los basófilos, sin embargo el escaso número de basófilos en sangre periférica hace complicada la evaluación, por esta razón, la técnica de degranulación basofílica indirecta resulta mas adecuada, en esta se deposita una gota de sangre de conejo con concentrado leucocitario, se agrega una gota de la droga a la solución y una gota de suero del paciente y se verifica la degranulación de los basófilos. Son muy frecuentes los resultados tanto falsos positivos como falsos negativos, por lo que su valor es limitado y no puede ser recomendada esta técnica como prueba rutinaria.

j) Prueba de Hemaglutinación pasiva

Esta prueba es útil en las reacciones mediadas por IgE e IgM, para su realización se requiere la preparación de alergenios adicionados a eritrocitos, utilizados sobre todo para detectar la presencia de anticuerpos específicos para penicilina. Esta técnica es muy compleja pero extremadamente sensible lo que la hace útil en los casos de reacciones cruzadas con sustancias químicamente similares.

k) Prueba de Transformación Blástica de Linfocitos.

Este método ha sido ampliamente utilizado para detectar la alergia a drogas. Se realiza utilizando una concentración adecuada de la droga en cuestión o sospecha a una suspensión de linfocitos del paciente, en presencia de linfocitos sensibilizados, teniendo lugar una reacción antígeno-linfocito, la cual es seguida por inducción de blastogénesis y transformación de algunos linfocitos en linfoblastos, morfológicamente identificables,

cuantifica el porcentaje de linfocitos que se han transformado en formas blásticas, determinando la proporción de blastos por la incorporación de timidina H3, que refleja el incremento de la síntesis de DNA.

El cultivo con fitohemaglutinina (PHA) y concavalina A, sirve como control positivo para la estimulación máxima potencial de linfocitos. Un control negativo consiste en un cultivo similar de linfocitos, pero con adición de la droga.

Los campos de utilidad de esta prueba son: Reacciones tipo III, como es el caso de las vasculitis y los rash medicamentosos, en los que se puede evidenciar el fármaco implicado en un 30% a 50% de los casos; en las reacciones tipo II (citotóxicas), sin embargo en donde tienen su principal indicación es en las reacciones tipo IV, los resultados positivos se observan fundamentalmente con Isoniacida, sulfonamidas, estreptomocina, fenobarbital, penicilina y furosemda.

Es posible una estimulación no específica, esto debe ser considerado al evaluar la prueba, la cual resulta un procedimiento complejo y su correlación con los datos clínicos no es perfecta, por lo que su interpretación debe hacerse en forma cautelosa.

l) Prueba de Producción de Linfocinas (MIF)

Esta prueba se basa en el hecho de que los linfocitos sensibilizados al ser estimulados por el antígeno, liberan una serie de factores solubles(linfocinas) responsables de los cambios que tienen lugar en la reacción alérgica tardía. Las células presentes en la suspensión producirán el factor de inhibición de la migración (MIF) y los monocitos polimorfonucleares se verán inhibidos en su migración, esto se compara con linfocitos que no han sido enfrentados con el fármaco y han podido migrar libremente. La técnica es compleja y no se puede emplear en forma rutinaria.

Existe un grupo de medicamentos (sulfonamidas, estreptomocina, fenotiacina) que dificultan la migración de macrófagos y leucocitos no específicos y reduce considerablemente la utilidad de la prueba, además algunas drogas son solubles únicamente en medios ácidos, en los cuales no pueden sobrevivir los macrófagos, limitando aún más su utilidad. (69)(70)

m) Índice Trombocitopenico

La prueba incluye el diagnóstico por medio de reexposición a la droga, y por lo tanto entraña riesgos para el paciente, por lo que solo se usa excepcionalmente y nunca en forma rutinaria.

El procedimiento se realiza contabilizando el número de trombocitos en sangre a los 30, 60 y 90 minutos después de administrar el fármaco en cuestión. Un conteo de menos de 20% en la cifra de trombocitos se considera como positivo y sugiere relación causal entre la droga sospechada y la reacción de hipersensibilidad. Dichos resultados han sido observados en las reacciones inmunológicas por drogas tipo I, III y IV.

n) Otras Pruebas

Existe un numero de pruebas empleadas para la identificación de las drogas implicadas en las reacciones cutáneas, pero que no pueden ser consideradas como procedimientos de rutina, uno de estos es el test de adherencia de los leucocitos a una superficie de cristal en presencia de un alergen.

En un 50% de los pacientes con rash maculopapular se observa una marcada disminución de la capacidad de adherencia de los leucocitos. En los pacientes con reacciones a drogas tipo III y I esta prueba puede dar resultados positivos.

En el test de las rosetas, se observan las células activadas alrededor de un antígeno unido a eritrocitos, circundándolo en disposición de roseta. La utilidad de esta, relativamente simple prueba, es limitada, por el hecho de que para ser efectiva las drogas empleadas en la misma deben tener afinidad natural por la superficie del eritrocito o en su defecto unirse al mismo. El resultado se obtiene en 4 a 6 horas.

Existen otros test dentro de los que se menciona de inhibición bacteriófaga y el Coombs modificado. El valor de los mismos en el diagnóstico de alergia a las drogas no ha sido sustentado.

o) Pruebas de Provocación

En la ultima instancia son los procedimientos que aportan datos mas demostrativos pero al mismo tiempo entrañan mayor riesgo para el enfermo, sus indicaciones son muy limitadas.

La re-exposición con propósitos diagnósticos se justifica únicamente si la medicación implicada en la reacción no puede ser identificada por otros métodos diagnósticos y si su identificación es absolutamente esencial por razones terapéuticas y el paciente no será sometido a un riesgo grave.

La magnitud del riesgo potencial y la ponderación del riesgo-beneficio del procedimiento diagnóstico debe evaluarse cuidadosamente en cada paciente. Los riesgos de accidentes desafortunados son mayores en los casos de urticaria, shock anafiláctico, Síndrome de Lyell y trombocitopenia alérgica todos estos cuadros son contraindicación absoluta de las pruebas de reexposición.

Se dice que la reacción que se desencadena por este procedimiento debe ser de la misma magnitud o incluso de menor cuantía a la desencadenada originalmente, las variaciones están sujetas a un numero de mecanismos regulatorios en el organismo.

Dichos procedimientos se llevaran a efecto en el hospital, contando con todas la facilidades para manejar una reacción severa a manera que sea posible revertirla en forma inmediata. En muchos de los casos se llega al diagnostico etiológico solo por exclusión. (71)(72)

CAPITULO 4: REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

El termino fotodermatosis alude a aquellas reacciones patológicas inducidas por acción de radiaciones no ionizantes, especialmente la radiación ultravioleta, que tiene fundamentalmente expresión cutánea.

La fotosensibilidad puede estar condicionada por factores ambientales y factores químicos exógenos que pueden modificar las reacciones normales del organismo frente a la radiación lumínica.

Es importante considerar los factores que intervienen en las acciones fotobiológicas, que por otra parte, comprende el factor radiación electromagnética, radiación lumínica (ultravioleta y visible) y el sustrato cutáneo de la reacción (DNA, RNA, proteínas, enzimas, etc.) o bien otra serie de sustancias de procedencia exógena localizadas en dichas estructuras.

El hecho de la interacción de ambos factores da como resultado la reacción fotobiológica, si esta se produce en condiciones anormales dará lugar a una fotodermatosis.

4.1 RADIACION LUMINICA

La radiación lumínica tiene dos componentes principales; la radiación ultravioleta (UV) y la radiación visible, que pueden proceder de dos fuentes: luz natural y luz artificial.

La radiación ultravioleta (UV) es la parte del espectro electromagnético situada entre los rayos X y la luz visible y se ha dividido artificialmente en 3 bandas, UV-B (280-320 nm) y UV-C (200-280nm).

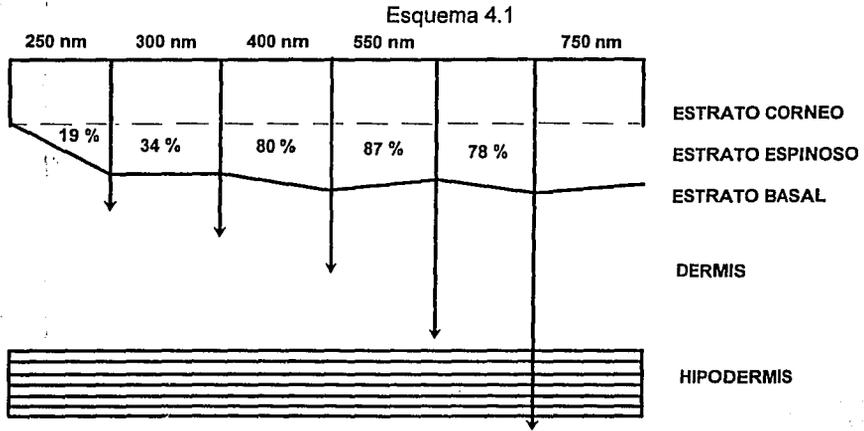
La radiación visible se encuentra comprendida entre 400 y 700 nm y pasa a través de las estructuras ópticas del ojo humano.

Las radiaciones UV tienen importancia por su gran incidencia biológica.

La radiación visible pese a que también penetra a través de las estructuras no produce una acción biológica que se relacione con reacciones patológicas.

Casi el 50% de las UV-B se reciben entre las 11 y 13 horas. Las radiaciones UV.A se extienden en forma mucho mas uniforme por todo el día. Las radiaciones UV-B pero no las UV-A se filtran por los vidrios de las ventanas.

Es importante conocer la cantidad de radiación que alcanza cada uno de los estratos y que queda disponible en ellos para ser absorbida y desarrollar una posible acción biológica. (esquema 4.1) (73)



(Fuente: Tratado de las Dermatitis Profesionales, García Antonio. EUDEMA S.A. 1987)

4.2 SUSTRATO CUTANEO Y PROPIEDADES OPTICAS

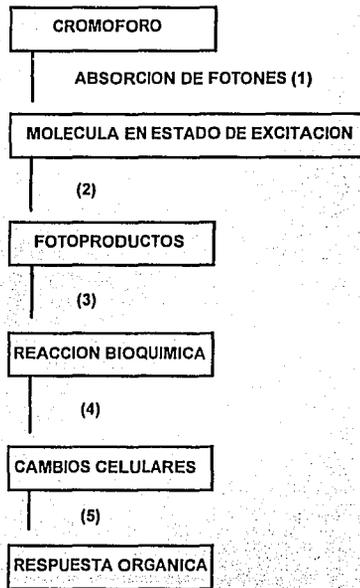
Se ha comprobado que en cada uno de los estratos de la epidermis y el dermis se producen cuatro fenómenos básicos de carácter óptico:

- a) Reflexión
- b) Dispersión
- c) Asorción
- d) Transición

La radiación alcanza cada uno de los estratos y permanece en los mismos y entonces se desarrolla una acción biológica.

El efecto biológico derivado de esta absorción resulta inducido por una banda de radiación determinada. La relación entre la longitud inductora de un efecto biológico y su intensidad da lugar a la llamada acción espectro, básica en el estudio de los efectos biológicos.

En la figura 4.2 se ilustran los pasos de la respuesta biológica inducida por la luz. (74)



(Fuente: *Photobiology Basic Science, Photosensitivity Diseases*. Kochever Y. *Dermatologic Clinics* 1986.- 4:2)

En el primer paso se absorbe la radiación mediante moléculas en la piel, como el DNA, RNA, proteínas (queratina, colágena, elastina), porfirina y otras. Una molécula lumino-absorbente es designada como cromóforo. Cada respuesta fotobiológica se inicia con la absorción de la energía luminica como cromoforos específicos. Después de la absorción de energía de la radiación, la molécula permanece en estado de excitación, estas reacciones son altamente inestables y solo duran una fracción de segundo, cuando ocurre el cambio químico en las moléculas en estado de excitabilidad se presenta la formación de fotoproductos.

Este proceso se designa fotoquímico. Las reacciones fotoquímicas pueden cambiar moléculas en las células con la participación de cromóforos desencadenando cambios en el DNA celular, así como en proteínas y lípidos, consecuentemente se inician los complejos procesos bioquímicos como reparación enzimática, generación de flujos iónicos inducción e inactivación enzimática e iniciación de la replica de el DNA.

Las respuestas bioquímicas culminan con los efectos celulares como proliferación, mutagénesis, pérdida de marcadores de superficie y toxicidad y en el paso final de la

respuesta biológica ocurren efectos biológicos observables: eritema en la piel, aparición de hiperplasia e inducción de formación de tumor y otros efectos más.

Las vías no se han establecido en forma completa para muchas respuestas dermatológicas, por ejemplo los cromóforos para la quemadura solar no han sido determinados, pero se conocen mediadores de la inflamación que están altamente involucrados en la respuesta celular y que han sido descritos adecuadamente.

Los fotoproductos detectados en la piel después de exposición a radiaciones UVB incluyen dímeros de pirimidina en el DNA radicales libres de oxígeno y lípidos oxidados. Las respuestas bioquímicas en la irradiación UV-B en la piel incluyen algunos cambios dependientes del tiempo en relación a su exposición, estos se han detectado a nivel de la síntesis de DNA, RNA, proteínas, incremento en la actividad enzimática. disrupción de lisosomas y generación de mediadores de la respuesta inflamatoria.

Pese a estas observaciones detalladas no se ha logrado identificar la relación causal entre las vías de la respuesta biológica y la absorción de UV-B y la resultante inflamación (quemadura solar).

La radiación ultravioleta produce una serie de reacciones a nivel cutáneo, sobre todo las bandas UB-B y UV-C.

La acción espectro de la mayoría de los fotosensibilizantes se encuentra dentro de los límites de UV-A, con alguna extensión a los UV-B.

Las bandas UV-B y UV-C pueden lesionar directamente varios de los constituyentes biológicos como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y estructuras celulares, como consecuencia se desencadena una respuesta inflamatoria conocida como eritema solar, reacción eritematosa característica, que sigue a la exposición solar. Se menciona que las radiaciones UV-C son absorbidas por la capa de ozono.

Estos aspectos poseen cierto valor en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento de la fotosensibilidad a los fármacos.

En forma análoga se producen otros fenómenos, a saber, formación de vitamina D y se ponen en marcha fenómenos de protección o adaptación como engrosamiento epidérmico y la pigmentación.

A largo plazo, el acumulo de reacciones frente a la radiación lumínica produce envejecimiento en zonas expuestas y aparición de lesiones precancerosas e incluso cáncer cutáneo.

El daño solar sobre la piel se puede originar de manera directa o indirecta. En el primero de los casos se atribuye el daño a la radiación lumínica por sobre exposición en forma aguda o crónica.

El daño indirecto se presenta cuando existe alguna otra alteración que al recibir el estímulo solar dará como resultado la aparición o exacerbación de una dermatosis preexistente. (75)(76)

4.3 FOTSENSIBILIZACION

Este tipo de reacciones se producen por modificación de la respuesta del sustrato frente a la radiación lumínica por efecto de sustancias químicas exógenas como en el caso de uso de medicamentos.

Pueden implicarse varios mecanismos, como la modificación del hapteno, induciéndose por la luz una mayor afinidad del mismo para ligarse a una proteína transportadora.

Se han clasificado a estas reacciones como fototóxicas y fotoalérgicas por Habert y colaboradores en 1982.

Si bien no siempre es posible diferenciar una reacción fotoalérgica de una fototóxica se han hecho las siguientes observaciones:

4.4 REACCIONES FOTOTOXICAS

Se han propuesto dos grandes grupos de sustancias capaces de desencadenar reacciones fototóxicas como aquellas reacciones en las que se requiere la presencia de oxígeno o no. En el primero de los casos se produce una reacción fotodinámica, mientras que en el segundo una reacción no fotodinámica.

Las sustancias susceptibles de producir reacciones en presencia de oxígeno (fotodinámicas) actúan por dos diferentes mecanismos:

En la reacción tipo I, la sustancia sensibilizaste en estado de una triple molécula se une al oxígeno par formar radicales libres que prolongan la reacción sobre las moléculas de las estructuras cutáneas.

En la reacción tipo II se produce la transferencia de la energía desde las moléculas de sustancias fototóxica en estado triple hasta las moléculas de oxígeno, quedando el oxígeno en forma unimolecular o radical superóxido, que actúa como potente oxidante sobre los distintos componentes de las estructuras cutáneas.

En estos casos las estructuras afectadas suelen ser los ácidos nucleicos y algunos componentes de las membranas celulares y lisosomales.

Las sustancias fototóxicas, independientemente del mecanismo de acción tienen capacidad para reaccionar con mas de una molécula en un sistema biológico. Es por este motivo que hay que determinar cual de las posibles reacciones en la responsable de el efecto fototóxico "in vivo".

Diversos estudios han determinado que en una reacción fototóxica puede además producirse activación del complemento en especial las fracciones C3a y C5a, como consecuencia se produce edema y acúmulos locales de polimorfonucleares así como liberación de enzimas lisosomales, dichos factores pueden actuar de manera sinérgica con las reacciones fotodinámicas.

a) MANIFESTACIONES CLINICAS

Se menciona que las reacciones fototóxicas son de las mas comunes en cuanto a fotosensibilidad y que se requiere una dosis suficiente de la droga administrada en combinación con exposición solar, ocurre dentro de las primeras 5 a 20 horas de su administración, aunque pueden transcurrir días y se manifiestan como eritema, edema, ocasionalmente existe formación de vesículas o ampollas con un carácter eczematoso seguido de descamación e hiperpigmentación. Las lesiones solo se presentan en las regiones expuestas a la radiación lumínica, puede existir foto-oncolisis.

El cuadro puede iniciarse a los pocos minutos de exposición o al transcurrir de varias horas y tras una respuesta eritematosa inicial se produce la estimulación de la melanogenesis e hiperpigmentación puede acompañarse de síntomas subjetivos como quemazón o sensación urente.

Dentro de los fármacos ampliamente reconocidos como inductores de este tipo de reacciones figuran el grupo de las tetraciclinas, fenotiacina y derivados, sulfonamidas, furosemida y AINES incluyendo a piroxicam.

El cuadro histológico se caracteriza por necrosis epidérmica, si el cromóforo se encuentra a este nivel, pero si alcanza la piel a través de la circulación, las alteraciones básicas pueden ubicarse a nivel dérmico.

Se trata fundamentalmente de cambios vasculares que pueden llegar a ser marcados de un infiltrado inflamatorio que puede ser discreto.

4.5 REACCIONES FOTOALERGICAS

Este tipo de reacciones presupone mecanismos mas complejos que en las de tipo fototóxico, puesto que constituyen una modalidad de respuesta inmunológica y se menciona que su frecuencia es en menor porcentaje.

El mecanismo de la reacción fotoalérgica requiere de la presencia de una sustancia química que absorbe fotones, convirtiéndose en una molécula foto-modificada estable o inestable. Dicha molécula tiende a unirse con proteínas solubles o ligarse a membranas celulares, dando lugar a un complejo antigénico, que después de una previa sensibilización, puede originar una respuesta de hipersensibilidad retardada con las características de la dermatitis por contacto alérgica.

El mecanismo íntimo de este tipo de respuesta ha sido investigado a través de la inducción de reacciones fotoalérgicas a nivel de experimentación. Dicha reacción se desencadena por la acción de UV-A sobre las moléculas sensibilizantes y una vez producida, puede ser transferida pasivamente, mediante linfocitos a animales no sensibilizados. Este tipo de experimentos indican claramente que su naturaleza estriba en una hipersensibilidad mediada por células.

Bajo el efecto lumínico, el fármaco administrado o bien su metabolito, se convierte en hapteno, que a su vez formará un enlace covalente con alguna proteína molecular y se torna en antígeno completo.

Es también posible que la luz no influya en la formación del hapteno, pero sí que favorezca la unión del mismo con las proteínas. No obstante, el mecanismo por el cual llegue a realizarse la formación del antígeno completo (fotoantígeno), se verá eventualmente relacionado con la inducción de anticuerpos, que se unen a las células o de linfocitos sensibilizados, que más tarde ante una nueva reexposición a la droga, dará lugar a una reacción antígeno-anticuerpo, en este caso mediada por células con la reacción inflamatoria resultante. Por lo tanto la reacción clínica fotoalérgica requiere un periodo de sensibilización previo, libre de sintomatología, y las manifestaciones cutáneas aparecen como resultado de una segunda administración de la droga, posterior a la administración inicial.

a) MANIFESTACIONES CLINICAS.

El cuadro clínico puede ser el de una dermatitis aguda o eccematosa; eritema, pápulas, vesículas, pequeñas ampollas, áreas exudativas, exfoliación, erosiones, con una variabilidad en sus manifestaciones.

En general, las lesiones más pruriginosas se limitan a áreas expuestas, pero es común una diseminación secundaria que tiende a ser bilateral con una respuesta inflamatoria en áreas no expuestas a la luz. Este se considera como un dato relevante y en contraposición a la reacción fototóxica, en la cual se dice que las lesiones aparecen solo en las áreas foto expuestas.

En general, para desencadenar una reacción fotoalérgica es necesaria una menor cantidad de energía lumínica que para la fototóxica. Se asume que una vez que se interrumpe la utilización del fármaco y la exposición solar, los síntomas tienden a ser regresivos en un lapso de días o semanas, pero reaparecen con la administración del medicamento, aun con pequeñas dosis del mismo; esto también se considera como una diferencia con la reacción fototóxica, en donde la reparación de las lesiones va en relación con el porcentaje de la droga administrada.

Se han llegado a distinguir dos tipos de reacción fotoalérgica una reacción inmediata, edematosa, urticariforme y otra retardada o papuloescamosa que se relaciona directamente con la reacción individual, dependiente de una respuesta de anticuerpos circulantes o de hipersensibilidad mediada por células.

En los casos severos, la curación puede acompañarse de una pigmentación reticular azulada o bien, cafe-rojiza que puede persistir en forma prolongada y puede simular una livedo reticularis.

Las reacciones cruzadas con sustancias químicamente relacionadas son posibles en las reacciones fotoalérgicas (Menghini y Angelini), también puede existir fotoreacción persistente como tendencia a las recidivas después de la exposición solar, aun en ausencia de administración del fármaco desencadenante de la reacción.

Aquellas sustancias que cambian su estructura por la exposición solar son consideradas como productores potenciales de fotoalergenos.

Las reacciones fotoalérgicas se corroboran al observarse un patrón local de fotodermatitis de contacto con la aplicación tópica de una serie de fotoalergenos, que reproduce una reacción tipo IV.

Los fármacos administrados por vía sistémica juegan en estos casos el papel de fotoalergenos.

Estos efectos pueden presentarse particularmente con clopromacina, prometacina, sulfonilurea, así como el grupo de los AINES, incluido el piroxicam.

En el cuadro 4.1 se mencionan las principales diferencias entre las reacciones fotoalérgicas y fototóxicas. (77)(78)(79)(80)

CUADRO 4.1 DIFERENCIAS ENTRE REACCIÓN FOTOALERGICA Y FOTOTOXICA)
(Fuente: Fotosensibilidad por Medicamentos. Smith A.G. Carta Terapéutica 1989; 9:5)

CARACTERISTICA	FOTOTOXICA	FOTOALERGICA
incidencia	elevada proporción	generalmente baja proporción
dependencia de la dosis (fármaco y luz)	+	-
latencia después de la exposición	minutos a varias horas	de uno a varios días
reacción a la primera exposición	+	-
reacción cruzada con sensibilizantes afines	-	+
características clínicas	se parece a la quemadura solar, con prurito y ardor pasando a eritema edema vesículas. Bien localizadas a regiones expuestas al sol	morfología mas variable eczematososa o papular o raramente liquenoide menos bien localizadas lesiones en áreas no expuestas al sol
pigmentación ulterior	++	+
ligera reacción persistente	-	++
histología	necrosis epidérmica separación dermoepidérmica de conexiones infiltrado linfocitario superficial	espongiosis epidérmica edema en dermis papilar infiltrado linfocítico superficial y profundo.

4-6 HALLAZGOS HISTOLOGICOS

En cuanto a los hallazgos histológicos se menciona un patrón de dermatitis aguda, caracterizado por la presencia de espongiosis y ampolla espongíotica a nivel de la epidermis, excoriatosis, edema en dermis papilar e infiltrados linfocíticos profundos y superficiales.

CUADRO 4.2 CARACTERISTICAS FISIOPATOLOGICAS, CLINICAS E HISTOLOGICAS DE LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR MEDICAMENTOS.

FOTOALERGIA	FOTOTOXICIDAD
<p>REPRESENTA UNA REACCION ALTERADA DE INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS. SE REQUIERE LA PARTICIPACION DE LA LUZ PARA QUE OCURRA LA REACCION ALERGICA.</p>	<p>DAÑO DIRECTO</p>
<p>LA PARTICIPACION DE LA LUZ CONSISTE EL ALTERAR EL HAPTENO POR SI MISMO O BIEN LA HABILIDAD CON LA QUE EL HAPTENO SE COMBINA CON UN TRANSPORTADOR PROTEICO PAR FORMAR UN ANTIGENO COMPLETO.</p>	<p>SI SE ADMINISTRA EN DOSIS SUFICIENTE ELEVADAS, CIERTAS DROGAS EN RELACION CON LA LUZ SOLAR PUEDEN PRODUCIR DERMATITIS POR FOTOTOXICIDAD LO CUAL SE REPRESENTA POR LA APARICION DE QUEMADURA SOLAR INTENSIFICADA QUE NO PRODUCE PRURITO.</p>
<p>UNA ERUPCION FOTOALERGICA POR DROGAS CAUSA UNA FOTODERMATITIS POR CONTACTO EN SITIOS FOTO EXPUESTOS Y AUN A DISTANCIA, COMO ES UNA DXC ALERGICA CURSA CON PRURITO.</p>	
<p>HISTOLOGIA: SEMEJANTE A UNA dxc:</p>	<p>HISTOLOGIA: NECROSIS EPIDERMICA</p>
<p>ESPONGIOSIS EPIDERMICA FORMACION DE VESICULAS O AMPOLLAS ESPONGIOTICAS INFILTRADOS DERMICOS LINFOCITARIOS</p>	<p>SEPARACION DERMOEPIDERMICA DE CONEXIONES INFILTRADO LINFOHISTIOCITARIO SUPERFICIAL EXOCITOSIS</p>

CAPITULO 5 REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD CAUSADAS POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) comparten como grupo un efecto secundario común - fotosensibilidad - este hecho reviste interés debido a que:

- A) por ser efecto reportado muy frecuentemente; incluso en forma comparativa con otros grupos de fármacos fotosensibilizantes.
- B) por se un efecto paradójico ya que dichos agentes se emplean para interferir con la inflamación y sus procesos desencadenantes y es llamativo el hecho de que sean productores de efectos inflamatorios con participación de mecanismos lumínicos.

Ahora bien, se ha tratado de dilucidar se dicha reacción ocurre de manera fortuita o bien existe un mecanismo específico común desencadenante, que pueda relacionarse con dichos efectos.

La mayoría de estos agentes que causan fotosensibilidad son derivados del ácido fenil propiónico; benoxaprofen, carprofen, ketoprofen, ácido tiaprofenico, naproxen y nabumatone.

Mención especial, de acuerdo a su particular dinámica en la producción de estos efectos, la tiene el piroxicam, derivado no ácido fenil propiónico muy frecuentemente invocado como causante de reacciones de fotosensibilidad.

Para entender los mecanismos implicados en la producción de fotosensibilidad por estos fármacos se ha postulado que dichos efectos, son desencadenados por fototoxicidad o fotoalergia.

En primer término hay que considerar que el agente debe absorber a un rango de longitud de onda disponible en el medio ambiente y que penetre significativamente a nivel de la epidermis. y/o dermis, usualmente mayores al rango de 300 nm. El benoxaprofen, carprofen, ketoprofen, ácido tiaprofenico, nabumatone y posiblemente el metabolito del piroxicam absorben radiación UV en rangos que son mayores a los 310nm. Por el hecho de que poseen porciones heterobíclicas en su estructura química, así que una de las razones que explican el potencial fototóxico del grupo de los AINES, es que su estructura química absorbe radiación disponible en el medio ambiente que penetra en las capas de la piel.

Un segundo requerimiento para la aparición de fotosensibilidad es que después de la absorción de la radiación UV, la droga foto excitada produzca, ya sea por medio de una reacción química o por transferencia de energía a otra molécula (particularmente oxígeno), un molécula en estado excitado-radical libre de oxígeno- Esto se ha podido comprobar en el caso de benoxaprofen, naproxen y piroxicam que generan dichas moléculas cuando son expuestas a radiación UVA.

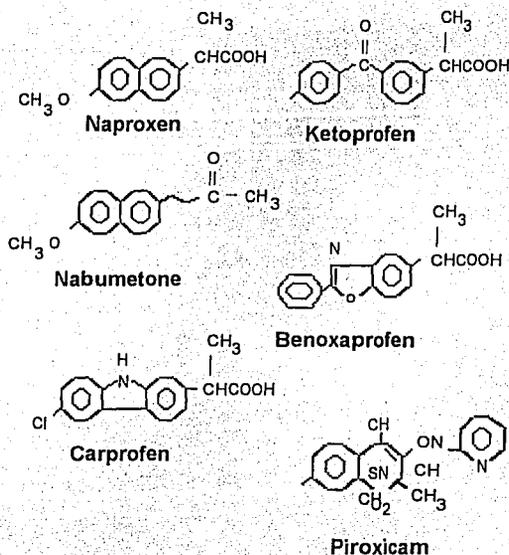


Fig. 5.1. Estructura Química de los Agentes Antiinflamatorios no Esteroides que se asocian con reacciones de fotosensibilidad.

Los fármacos derivados del ácido fenilpropionico sufren fotodescomposición y producen radicales que pueden tener un papel importante, en el mecanismo de fototoxicidad.

La mayoría de los estudios indican que como efectos inmediatos de fototoxicidad, se produce daño primario a nivel de las membranas plasmáticas y organelos celulares.

Otro punto importante en el análisis de la aparición de fototoxicidad, radica en el hecho de que deben existir niveles suficientes de la droga en la piel, durante la exposición a la radiación UV.

En el caso de las reacciones fototóxicas, se requiere que las moléculas de las drogas implicadas, absorban energía bajo la influencia de la exposición directa a la radiación ultravioleta y que al llegar a los tejidos produzca, como efecto, daño tisular. Dichos sustancias desarrollan sus propiedades tóxicas en la piel solo después de la absorción de la energía lumínica.

Su capacidad tóxica radica - entre otros fenómenos - en la absorción de radicales libres de oxígeno. En el caso de los AINES* se plantea si existe un fenómeno que involucre a un mecanismo farmacológico habitual, que los relacione con la aparición de fotosensibilidad, en particular con las reacciones de origen fototóxico.

Si se revisan los mecanismos de la actividad terapéutica de los AINES*, esta parece depender básicamente de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y a veces de la lipooxigenasa con el consiguiente bloqueo de la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas.

Otros efectos atribuibles a este tipo de fármacos, incluyen la inhibición de ciertas funciones leucocitarias como la agregación de neutrófilos, generación de radicales libres de oxígeno, liberación de enzimas lisosomales, alteración de las funciones inmunológicas y aumento en los niveles celulares de AMP cíclico.

Como bien se ha establecido, la vía de la ciclooxigenasa esta presente en la piel, sobre todo en la epidermis y se ha podido comprobar que suspensiones de queratinocitos humanos también producen prostaglandinas, así como el hecho de que la lipooxigenasa tiene actividades en la epidermis humana, esto se comprueba por la síntesis de ácidos monohidroxiicosatetranoicos (HETE) incluyendo al 1-2--HETE y el leucotrieno B4. (81)

Por otra parte, son bien conocidas las interacciones de los AINES* con algunos padecimientos dermatológicos preexistentes y el aumento en la frecuencia de efectos adversos cutáneos que presentan estos fármacos.

Con respecto a este último punto, se refiere que dichas reacciones - después de los efectos gastrointestinales - establecen un criterio para la interrupción de la terapia con los mismos.

En una serie de 38 pacientes estudiados por Diffey y Brown con reacciones de fotosensibilidad, llegaron a las siguientes conclusiones:

- a) influye la masa del medicamento ingerido normalmente
- b) influyen las características de absorción espectral del fármaco.
- c) influye la cantidad y la cualidad espectral de la radiación a la cual el paciente es expuesto.

Considerada en su totalidad, toda la información sobre fotosensibilidad por fármacos no relacionados estructuralmente y que comparten el mismo mecanismo de acción, ha llevado a algunos investigadores a pensar, en la existencia de un factor fotosensibilizante común probablemente ligado a su acción farmacológica.

Cuando se presta atención a la vida media de los AINES, se aprecia que son aquellos con vida media mas prolongada, independientemente de su estructura molecular o sus mecanismos de acción, quienes se han involucrado en reacciones de fotosensibilidad con mayor frecuencia, esto pone de manifiesto que cuanto mas larga la vida media, mas importantes y persistentes serán las alteraciones de la homeostasis cutánea y mayor la probabilidad de recibir luz solar estando bajo los efectos farmacológicos de los AINES*.

Se conoce también que diversos mediadores como las quininas, enzimas lisosómicas y derivados del ácido araquidónico, están implicadas fisiopatologicamente en la reacción inflamatoria subyacente a la quemadura solar. Se puede proponer, que la interacción entre la radiación lumínica y los AINES, condiciona la acumulación de mediadores cualitativa o cuantitativamente anormales a nivel cutáneo, que podrían ser responsables de la fototoxicidad y que hay suficientes argumentos para suponer que estos fármacos tienen en

individuos susceptibles un potencial fotosensibilizante común, probablemente relacionado con su acción farmacológica.

Por otra parte, se ha sugerido que la fotodescomposición de estos productos, puede, en ciertos casos, en individuos susceptibles, dar origen a ciertas fotoreacciones atípicas; quizá esto podría explicar el hecho de que en algunos casos de reportes de fotosensibilidad a piroxicam, (fármaco derivado del ácido enólico, no relacionado estructuralmente con los antiinflamatorios de la clase de los derivados del ácido fenil-propiónico), las reacciones aparecen a los pocos días de ingerido, han sido descritas como de gran severidad ocasionalmente de naturaleza vesículo-bulosa, con características no observadas comúnmente en las reacciones de origen fototóxico.

Si bien cierta clase de antiinflamatorios no esteroideos, son capaces de producir reacciones de fototoxicidad, otros pueden- presumiblemente provocar reacciones de fotosensibilidad por otros mecanismos. (82)(83)(84)

5.1 FARMACOLOGIA DEL PIROXICAM

El piroxicam es un derivado oxicam, una clase de ácidos enólicos que poseen un a actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, en las dosis recomendadas tiene la potencia equivalente a la aspirina, la indometacina o el naproxeno para el tratamiento prolongado de la artritis reumatoide o la osteoartritis, su formula estructural es la siguiente:

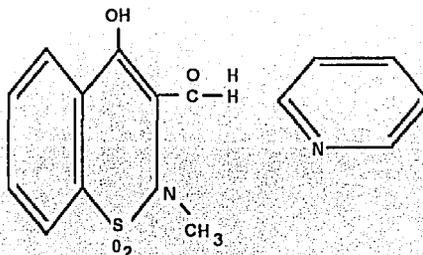


Fig 5.2 Piroxicam

(Fuente: De la Cuadra J. *Contac Dermatitis* 1989; 21:349 - 357)

En cuanto a sus propiedades farmacológicas, tiene una potencia casi igual a la indometacina como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, también puede inhibir la activación de los neutrófilos, aún cuando estén presentes los productos de la ciclooxigenasa y como otras drogas tipo aspirina puede producir irritación gástrica y prolongar el tiempo de sangrado..

El piroxicam se absorbe por completo después de su administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2-4 horas, esta altamente ligado a proteínas y se tiene circulación enterohepática; es inactivado en el hígado. Su vida media de eliminación es de unos 3 días, en promedio 50 horas y es de las mas prolongadas de los AINES* que figuran en el mercado.

Después de su absorción se une en forma extensa - hasta en un 99% a las proteínas plasmáticas. Esto significa que una posología diaria, no representaría concentraciones plasmáticas constantes del fármaco antes de dos semanas o mas. Menos del 5% se excreta sin modificar por la orina.

La hidroxilación del anillo piridilo es la transformación metabólica más importante en el hombre este metabolito inactivado y su conjugado glucurónico constituye cerca del 60% de la droga excretada por la orina y heces.

Algunas comunicaciones sugieren que los AINES* con una vida media plasmática muy prolongada, son mas tóxicos que aquellos con vida media mas corta.

5.2 EFECTOS TOXICOS

Los efectos adversos reportados en personas que utilizan el piroxicam, son de aproximadamente un 20%, cerca del 5% suspenden el fármaco por esta causa. Al parecer las reacciones gastrointestinales son las mas comunes. En relación a la úlcera gástrica, se habla de una incidencia de menos del 1%.

Han sido también comunicados efectos colaterales semejantes a los de la aspirina, y se mencionan alteraciones de la función plaquetaria y precipitación de broncoconstricción.

En cuanto a las reacciones dermatológicas, se mencionan prurito, erupción eritematosa y lo que a partir de 1982 empezó a llamar la atención en cuanto a la presentación de manifestaciones en la piel; los efectos de fotosensibilidad.

La concentración máxima observada después de una dosis oral de 20mg de piroxicam es de 2000 ng/ml y se alcanza a las pocas horas. La mayor parte del fármaco se recupera en forma 5-hidroxilada o conjugada y solo se encuentran algunos restos del fármaco sin metabolizar.

El piroxicam es un antiinflamatorio muy potente y su gran potencia es la causa, por la que debe prestarse una particular atención a posibles sobredosificaciones, asociadas a hemorragia digestiva, así como su potencial inductor de reacciones de fotosensibilidad.

Su efecto analgésico y acción antiinflamatoria que se manifiestan a nivel de la articulación artroscópica, que puede atribuirse a acumulación de microcristales en el seno de la misma, y por ello su principal indicación es el tratamiento prolongado de la artritis reumatoide o de la osteoartritis. Al parecer no solo reduce dolor e inflamación, sino que acorta la tumefacción articular matinal o posterior a periodos de inactividad, pero no influye sobre la historia natural de la enfermedad. (85)(86)

5.3 PIROXICAM Y REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

Es indudable que en la actualidad los antiinflamatorios no esteroideos, ocupan un lugar preponderante en la terapéutica de los padecimientos osteoarticulares degenerativos y otros padecimientos inflamatorios, su uso es amplio y generalizado día a día surgen nuevas sales que aumentan el arsenal de dichos compuestos.

A partir de 1981 se introdujo el piroxicam para su uso clínico en el tratamiento de las artropatías inflamatorias y degenerativas.

El fármaco pertenece al grupo de los antiinflamatorios ácidos no fenilpropiónicos denominados -oxicam-; pertenece a esta misma familia, de mas reciente introducción, el tenoxicam y droxicam, con vida media farmacológica más prolongada que la del piroxicam.

A partir de 1982 se empezó a poner atención en las reacciones cutáneas provocadas por este fármaco, que se presentan de acuerdo a algunas series, hasta de un 2.4% de los pacientes, mas de dos tercios de los enfermos afectados presentan fotosensibilidad, que es una reacción cutánea común, y que como quedo asentado en paginas anteriores - es un efecto secundario reportado para todos los subgrupos de AINES -, en este sentido es probable que el piroxicam constituya el agente causal mas frecuente.

El problema de la fotosensibilidad provocada por el piroxicam reviste interés no solo por su incidencia, sino además por el patrón clínico y la dinámica particular de su mecanismo de producción. (87)(88)

5.4 FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM, MECANISMOS IMPLICADOS

El mecanismo intrínseco de la reacción sigue siendo un problema que no esta aclarado o completamente resuelto.

El mecanismo de acción del piroxicam se basa en su capacidad de inhibición selectiva y reversible de la ciclooxigenasa, la enzima que convierte el ácido araquidónico en un endoperoxido cíclico a partir del cual se sintetizan las prostaglandinas (Wiseman 1978), estudios mas recientes señalan que una parte importante de la acción antiinflamatoria del fármaco, se debe a su capacidad de inhibición de la activación de los granulocitos, dicha activación constituye el paso que desencadena la reacción inflamatoria.

Por otra parte, se ha comprobado que la radiación ultravioleta induce síntesis de radicales altamente reactivos (superóxido) que provocan lesión de las membranas lisosomales. El endotelio vascular también secreta un radical libre, el óxido nítrico (NO*), que inhibe la agregación plaquetaria y la adherencia de los neutrófilos y es un poderoso vasodilatador.

Se señala que cuando se encuentran dos radicales libres se da como resultado la formación del ONOO - (peroxinitrito) que puede ser citotóxico por si mismo. Es posible que se presente daño a las células con altas concentraciones de peróxido de hidrógeno mediante mecanismos que involucran daño al DNA y proteínas, causado por los radicales libres, así como un incremento de la concentración de iones libres de calcio intracelular.

La exposición del endotelio al peróxido de hidrógeno (por ejemplo el que producen los neutrofilos que se adhieren al endotelio), podría contribuir a producir incremento en la permeabilidad vascular, la síntesis del factor activador de las plaquetas y del activador de el plasminógeno tisular y la adhesión de mas neutrofilos al endotelio.

En relación a la síntesis de radicales superóxido se desencadenan dos reacciones: liberación de enzimas, entre ellas fosfolipasa. A que libera ácido araquidónico de los fosfolipidos de membrana, así como reacciones que conducen a la liberación de prostaglandinas y endoperóxidos. (89)

Los niveles cutáneos de prostaglandinas se elevan después de la exposición a la irradiación ultravioleta. (90)

De los efectos antes señalados se plantea que en los efectos de fotosensibilidad, la droga sea en parte, metabolizada en la piel y haya interferencia con procesos, como el de la vía de la ciclo-oxigenasa, que como es sabido se encuentra presente en la piel normal, sobre todo a nivel epidérmico, además se ha demostrado que suspensiones de queratinocitos normales también producen prostaglandinas y que la lipooxigenasa tiene actividad en la epidermis humana.

Las reacciones ocurren tempranamente, en algunos casos, días después de iniciada la terapia, y se ha propuesto que puede expresarse de acuerdo a una reacción de fototoxicidad, sin embargo esto no siempre se relaciona con los resultados de las pruebas "in vivo" e "in vitro", donde no es posible en la mayoría de los casos demostrar el potencial de fototoxicidad del piroxicam.

Kochever y Cols proponen que las reacciones son de origen fototóxico y que son inducidas por un metabolito, lo cual podría explicar la negatividad para los resultados de algunos estudios.

Ellos han investigado el mecanismo de fototoxicidad de este metabolito (2-metil.4 oxo-2H,1,2 benzotiacina 1-1-dioxido), cuya frecuencia de descomposición es más alta que la del piroxicam. (91)

Comentan que el mecanismo mas importante para sustentar esta hipótesis de fototoxicidad "in vitro" de ese metabolito descansa en la formación de radicales libres de oxígeno.

Estudios de fotólisis mas recientes demuestran que el piroxicam no es fotoestable y que su irradiación en condiciones aeróbicas genera fotoproductos, dos de los cuales han sido bien caracterizados.

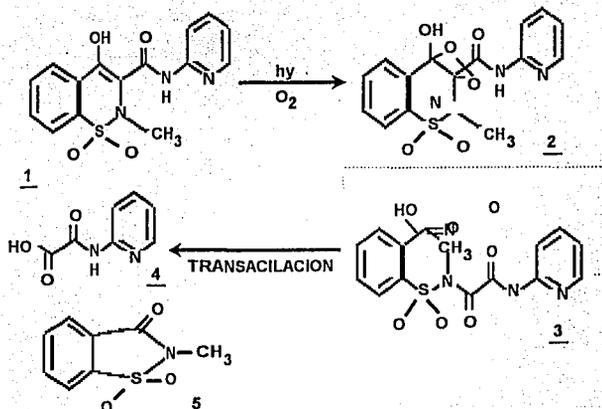


Fig. 5.3 Fotodegradación del Piroxicam en un medio oxigenado. Los fotoproductos finales son: N - (2 piridil) oxalamida y N - metilsacarina

Fuente: Serrano et al. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:545 - 548

Sin embargo Serrano y Cois. no han encontrado positividad para las pruebas del parche mediante estos fotoproductos conocidos, en pacientes con fotosensibilidad al piroxicam, esto indicaría que quizá otros fotoproductos menores no identificados son responsables de la reacción.

Estudios realizados por De Castro y colaboradores han tratado de demostrar de que manera participa el piroxicam en reacciones fotoquímicas, estando en presencia de otras moléculas en una solución irradiada y establecer cual de los eventuales fotoproductos formados pueden inducir dermatitis por contacto por mecanismos alérgicos en pacientes con parches positivos al piroxicam. (92)

Para sustentar la teoría de un mecanismo fotoalérgico, se ha propuesto que fotoproductos intermedios, puedan quedar atrapados por grupos nucleofílicos presentes en las proteínas cutáneas y participen en la formación de un fotoantígeno reactivo que participa en esta respuesta anormal del hipersensibilidad. Este planteamiento puede relacionarse con otros hallazgos, en los que por medio de espectrografía de resonancia magnética nuclear, se revela, que altas dosis de UV-A inducen fotodescomposición del piroxicam, generándose otros productos químicos diferentes; el hapteno resultante de esta reacción, no es estable en ausencia de transportadores protéicos.

5.5 REACCION CRUZADA CON TIOMERSAL

Una posible clave para entender este aparente enigma puede estar en la presentación de reacciones cruzadas entre un fotoproducto, formado por la irradiación del piroxicam y otra u otras drogas, con la cual los pacientes pudieron sensibilizarse previamente. Este hecho puede sustentar el porqué de que las reacciones al piroxicam se observen en forma tan temprana, cuando el lapso entre la iniciación de la terapia es tan corto como para que ocurra una sensibilización inmunológica.

Se ha señalado que el piroxicam presenta reacción cruzada con el tiomersal, el hecho se apoya en las siguientes observaciones:

En diversas series como la de Mckerrow y Grieg en 1986, reportan a 11 pacientes con cuadros de fotosensibilidad inducida por piroxicam, 6 de los cuales presentaron pruebas positivas tanto para piroxicam como para tiomersal.

Estos fenómenos han sido corroborados por otros autores como De castro y colaboradores, que han tenido resultados semejantes en 8 a 11 pacientes estudiados, sin el antecedente de ingesta previa de piroxicam.

Sin embargo no sabemos aún cual es la trascendencia real de este hecho se sugiere una relación entre la sensibilidad a l tiomersal y fotosensibilidad al piroxicam, la diferencia estructural entre las dos moléculas (ver esquema 5.4) no contradice necesariamente esta teoría ya que para que ocurra la reacción cruzada es necesario irradiar la molécula de piroxicam, lo cual puede resultar en uno o varios fotoproductos químicamente similares con el tiomersal.

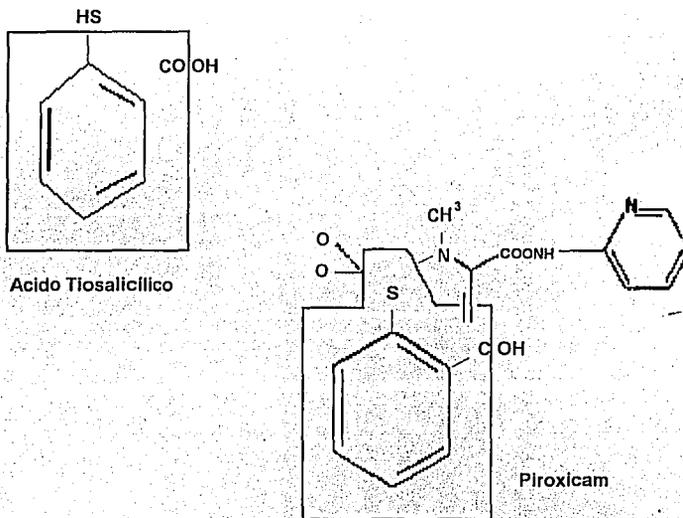
Estudios de De la Cuadra y Serrano han llegado mas lejos al establecer con mas especificidad estas cuestiones, estableciendo, que es la molécula de ácido tiosalicílico la responsable de la reacción cruzada con el piroxicam.

Muchos pacientes alérgicos al tiomersal sin historia de ingesta de piroxicam han presentado fotoparches positivos a la droga, en contraste con un grupo control de voluntarios sanos, con negatividad a los mismos, esto apoya la idea de que dichos pacientes con fotosensibilidad al piroxicam, se sensibilizan previamente con el tiomersal.

El tiomersal es un compuesto formado por dos radicales: ácido tiosalicílico y mercurio orgánico, que se usa en forma amplia como conservador en medicamentos, cosméticos, vacunas y otras soluciones antigénicas, en soluciones oftálmicas para lentes de contacto y también como antiséptico quirúrgico y de uso doméstico.

El tiomersal es utilizado como preservativo en muchas vacunas a base de toxoides, en concentración al 0.01% en preparaciones biológicas, pudiendo producirse sensibilización experimental. Osawa y sus colaboradores sugieren que el tiomersal en las vacunas, puede sensibilizar a los niños y explican que la hipersensibilidad al tiomersal es causada por el componente tiosalicilato de la molécula, correlacionándose posteriormente con fotosensibilidad al piroxicam.

La hipersensibilidad al tiosalicilato inducida por inoculación en las vacunas, puede explicarse en base a una actividad de inmunomodulación; dado que el tiosalicilato es un sulfidrilo y que muchos de estos son causa de hipersensibilidad bien identificados a nivel cutáneo, similares a aquellas reacciones injerto contra huésped.



(Fig. 5.4 Esquema representativo del piroxicam y ácido tiosalicílico)
(Fuente: De la Cuadra J: Contac Dermatitís 1989; 21:349 - 357)

Considerando las notorias diferencias entre la molécula de piroxicam y ácido tiosalicílico y el hecho de que las posibles reacciones cruzadas ocurren solo después de irradiar la molécula de piroxicam, se establece que existe un fotoproducto involucrado en esta reacción, en relación a esta hipótesis Ohtsu sugiere que el piroxicam se liga a la epidermis a través de su anillo pirídico y que su anillo tiosalicílico es roto por las UV-A, produciéndose de esta manera una molécula "tiosalicilato like" con la fotoalergia resultante.

Es factible que existan otros fotoproductos no identificados, que induzcan una reacción cruzada entre piroxicam y ácido tiosalicílico.

La reacción cruzada del hapteno generado por estímulo de la irradiación UV-A forma un antígeno completo, en presencia de transportadores proteicos y entonces ocurre la reacción cruzada con la fracción tiosalicilato del tiomersal, con la participación de linfocitos sensibilizados, sin embargo la identidad de este hapteno inductor de la reacción cruzada es aún desconocida.

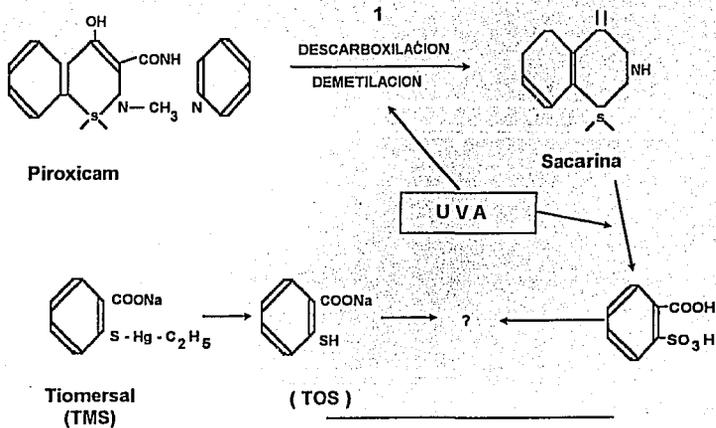


Fig. 5.5 Esquema especulativo de la reacción cruzada entre las moléculas de Tioimersal, Tiosalicilato y Piroxicam

Fuente: Serrano et al. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:545 - 548

En la figura 5.5 se esquematiza el mecanismo especulativo de la formación del metabolito del piroxicam, cuya relevancia se considera fundamental en esta reacción cruzada entre tioimersal (TMS)/Tiosalicilato (TOS) y piroxicam.

Los estudios más recientes van encaminados a la elaboración de anticuerpos monoclonales anti-hapteno contra conjugados producidos por piroxicam, bajo radiación UV-A dirigidos contra los conjugados del tiosalicilato.

5.6 REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM

MANIFESTACIONES CLINICAS

En el caso de las reacciones desencadenadas por el piroxicam, nosotros en el CDP hemos observado tres diferentes cuadro de presentación:

- A) Fotodermatitis
- B) Dermatitis Dishidrosiforme
- C) Fotodermatitis + Dermatitis dishidrosiforme

Las manifestaciones varían en su expresividad y severidad, siendo posible observar en algunos pacientes eritema y pápulas en áreas expuestas con las características propias de la quemadura solar, mientras que en otros casos las manifestaciones son mas aparatosas con aparición de eritema, pápulas, vesículas, edema e incluso ampollas, con afectación de

con aparición de eritema, pápulas, vesículas, edema e incluso ampollas, con afectación de sitios expuestos y ocasionalmente en sitios no expuestos, con un patrón eccematoso que hace pensar en fotoalergia.



Foto 5.1 Fotodermatitis por Piroxicam. Obsérvese la distribución a las áreas fotoexpuestas.



Foto 5.2 Acercamiento de las lesiones, presencia de eritema y pápulas con fotodistribución.

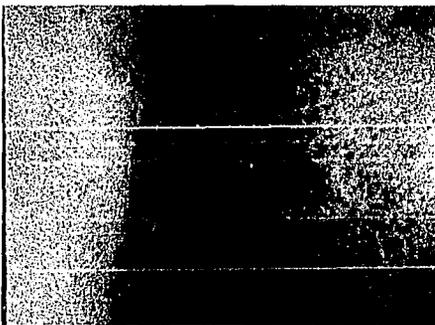


Foto 5.3 Afectación de las caras externas de antebrazos con pápulas y eritema en forma difusa.



Foto 5.4 Reacción de fotosensibilidad con patrón mixto, de gran severidad, nótese la fotodistribución de las lesiones.

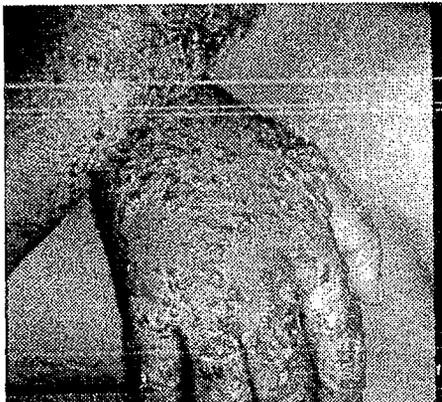


Foto 5.5 Reacción severa por piroxicam, nótese la confluencia de vesículas y ampollas en dorso de las manos así como las áreas "eccematosas" ocasionadas por la enucleación de las lesiones



Foto 5.6 Acercamiento de las lesiones, observándose la confluencia de vesículas y ampollas y algunas exulceraciones.



Foto 5.7 Patrón de fotodermatitis con carácter "eccematoso".

En cuanto al patrón dishidrosiforme, este puede presentarse como única manifestación o bien conjuntamente con la fotodermatitis, en estos casos observamos la afectación palmar y en ocasiones también dorso de manos, con presencia de múltiples vesículas confluentes que pueden acompañarse de ampollas, que al sufrir erosión dejan costras y áreas de exulceración. Este cuadro es característico de la reacción a piroxicam y se observa con mucha frecuencia.

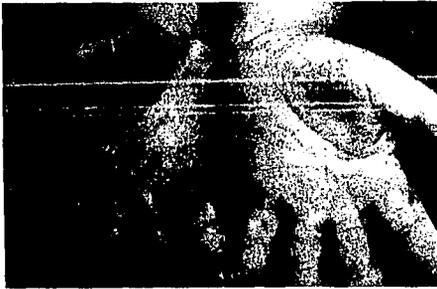


Foto 5.8 Patrón dishidrosiforme con afectación palmar discreta.

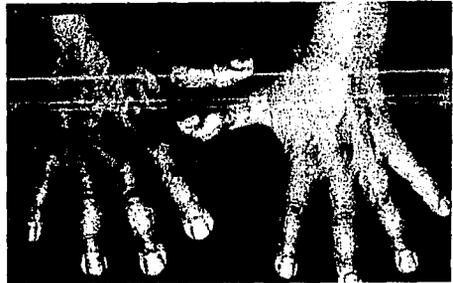


Foto 5.9 Patrón dishidrosiforme. Lesiones aisladas y formación de ampolla tensa y de gran tamaño en dedo pulgar de la mano izquierda.



Foto 5.10 Acercamiento de la lesión, ampolla tensa y escasas vesículas.

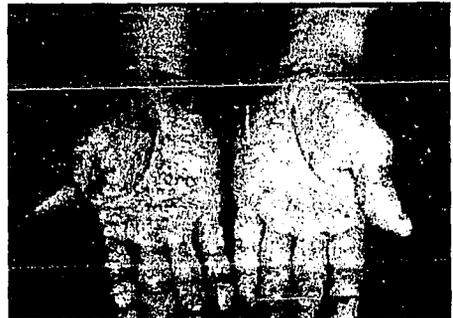


Foto 5.11 Patrón dishidrosiforme, imagen característica.

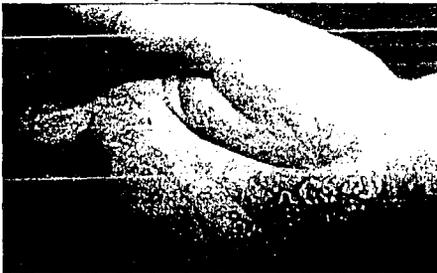


Foto 5.12 Acercamiento de lesiones, obsérvese distribución característica



Foto 5.13 Manifestaciones de patrón dishidrosiforme en donde alternan lesiones en diferentes estadios.



Foto 5.14 Acercamiento del anterior, nótese áreas de exulceración.



Foto 5.15 Patrón dishidrosiforme característico.

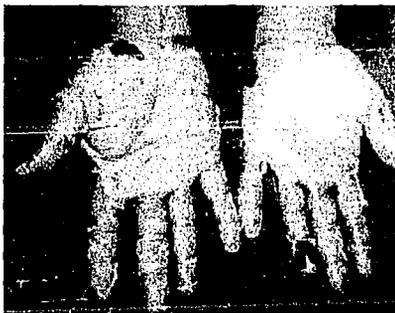


Foto 5.16 Fase evolutiva más tardía en la que se presenta áreas descamativas y costras sanguíneas.

Es difícil clasificar la reacción de acuerdo a parámetros clínicos, ya que resulta en muchos casos muy complicado establecer, si las manifestaciones son de naturaleza fototóxica o fotoalérgica, sin embargo es muy posible que el piroxicam sea capaz de desencadenar las reacciones por cualquiera de los dos mecanismos, ya que en muchos casos las características clínicas se acercan más al extremo de fototoxicidad, pero en muchos otros al de fotoalergia, si se revisan los mecanismos fisiopatológicos implicados en general, en la fotosensibilidad inducida por drogas, llegamos invariablemente a la conclusión. (ver esquema 5.6) (95) de que faltan mas elementos de estudio, y tiempo de observación de pacientes, para aclarar este punto.

Fig 5.6 FISIOPATOLOGIA DE LA FOTOSENSIBILIDAD POR DROGAS.



(Fuente: Haber L. Responses to ultraviolet radiation; Drug Induced Photosensitivity. Fitz Patrick T, Dermatology in General Medicine. 1993: 1678).

Existen dos mecanismos mayores para explicar las reacciones de fotosensibilidad inducida por drogas; fototoxicidad y fotoalergia, tienen en común que ambas son inducidas por absorción de fotones específicos, de energía en el rango de luz ultravioleta. No es sorprendente que una misma substancia química pueda inducir eventualmente a la generación de respuestas tanto fototóxicas como fotoinmunológicas,

En términos generales, la apariencia morfológica en la respuesta fototóxica es la aparición de eritema intenso y edema, que semeja o se relaciona con la reacción a un irritante primario, en contraste, la apariencia morfológica en la reacción fotoalérgica, es vesicular y eczematososa que se semeja a la reacción de contacto ordinaria y es frecuentemente pruriginosa. (ref. 95)

5.7 DINAMICA DE LA RPRESENTACION DE LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD AL PIROXICAM

La fotosensibilidad - como efecto indeseable - es un dato frecuentemente reportado por el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, pero en el caso de piroxicam, reviste características que lo hacen ser de particular importancia.

PERIODO DE LATENCIA

El período de latencia, es decir, el lapso comprendido entre la utilización del fármaco y la aparición de las manifestaciones cutáneas es de 2 a 4 días, sin embargo se han comunicado casos de latencia tan corta como de 12 horas y otros hasta de 7 días.

Esta descrito en la mayoría de los cuadros de reacciones cutáneas desencadenadas por medicamentos, la atenuación o tendencia a la desaparición de las mismas con la interrupción del medicamento, pero en el caso de las reacciones provocadas por el piroxicam, no se observa este fenómeno, antes bien se ha observado la persistencia de la sintomatología, en ocasiones en forma severa, que puede prolongarse indefinidamente, aun cuando se hayan empleado dosis bajas del medicamento, inclusive con una sola dosificación.

5.8 PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS EN LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD AL PIROXICAM

Como se ha establecido en todos los casos de estudio de las reacciones cutáneas desencadenadas por medicamentos, la realización de una historia clínica acuciosa, detallada y orientada, resulta de un valor inapreciable y de importancia fundamental en el esclarecimiento de la etiología de dichas reacciones. (ver Fig. 5.8).

Por otra parte, y con la intención de establecer los mecanismos involucrados en las reacciones de fotosensibilidad causados por el piroxicam se han implementado las llamadas pruebas del parche y fotoparche.

METODOLOGIA

Las técnica de Fotoquimioterapia, que fue introducida en 1978, consiste en la aplicación de una substancia fotosensibilizante, que actúa como cromóforo y la exposición a irradiación lumínica adecuada y bajo control, para de esta manera identificar por un lado al agente etiológico de una determinada reacción en la que intervienen mecanismos luminoso y por otra, el tipo de reacción que esta involucrada.

PRUEBAS DE FOTOPARCHE

Orientan el diagnostico hacia fotoalergia o fototoxicidad y permiten además identificar el alergen.

En la técnica de fotoparche, se colocan los parches impregnados con el antígeno sospechoso en la piel de la espalda, muslos o antebrazos, donde permanecen durante 24, 48, 72 o 96 horas.

La prueba se realiza en ambos antebrazos, irradiando uno solamente, mientras que el contralateral se cubre y no se irradia (se utiliza UV-A), permaneciendo ocluidos hasta la realización de la lectura, la cual se realiza 48 horas después (1a. lectura), se cubre nuevamente, en esta ocasión solo con cartón oscuro y se lee por segunda ocasión 96 horas después (lectura tardía).

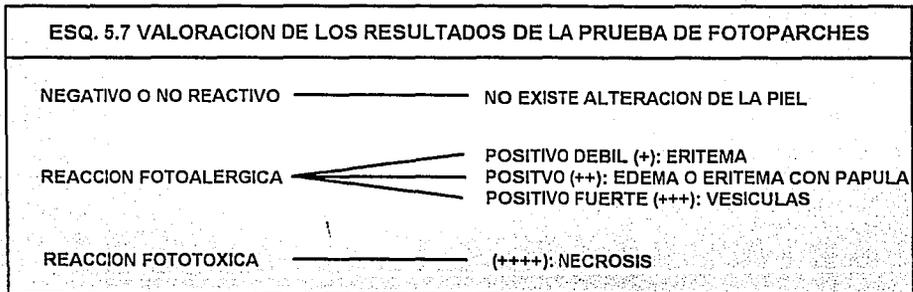
En el caso de la investigación de fotoalergia al piroxicam, se aplica el parche conteniendo tiomersal al 0.1% (con el cual reacciona en forma cruzada) y piroxicam al 5% en alcohol, o bien el gel al 5%. Esto último es discutible, ya que genera la duda de si la respuesta es la piroxicam o el vehículo o a ambos.

La lectura se evalúa de acuerdo a la Convención Internacional de Dermatitis por Contacto.

INTERPRETACION

En el caso de positividad en ambos brazos (irradiando y no irradiando) se interpreta como dermatitis por contacto a los antígenos; caso dado de ser solo positivo en el irradiado, entonces se establece el diagnostico de fotoalergia (Ver esquema de valoración de resultados de los fotoparches)

Existen otras variantes de estas pruebas, en las que se aplica el fotoparche y se irradia hasta 48 horas después, entre otras modalidades



(Fuente: Bickers D et al. Evaluation of the Photosensitive Patient; Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnosis and Treatment. 1989: 2308)

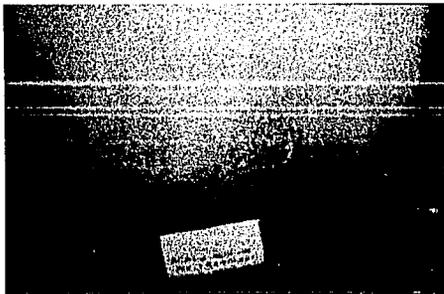


Foto 5.17 Positividad para el fotoparche al tiomersal en brazo no irradiado.

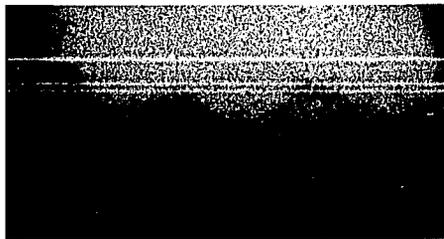


Foto 5.18 Positividad para fotoparches de tiomersal y piroxicam en dos diferentes vehículos en brazo irradiado, que se interpreta como fotoalergia.

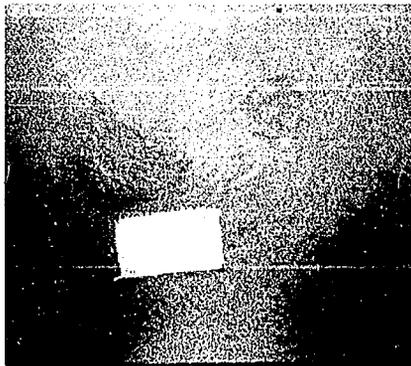


Foto 5.19 Positividad para fotoparche de tiomersal y piroxicam (fotoalergia).

Otras pruebas empleadas en el diagnóstico de estas reacciones, incluyen la de degranulación basofílica y transformación blastoide. Sin embargo, como quedó asentado en párrafos anteriores, el diagnóstico de las reacciones de fotosensibilidad (FTS) al piroxicam (PXM) debe fundamentarse principalmente sobre bases clínicas. El algoritmo propuesto por Kramer y colaboradores puede ser de utilidad en el diagnóstico.

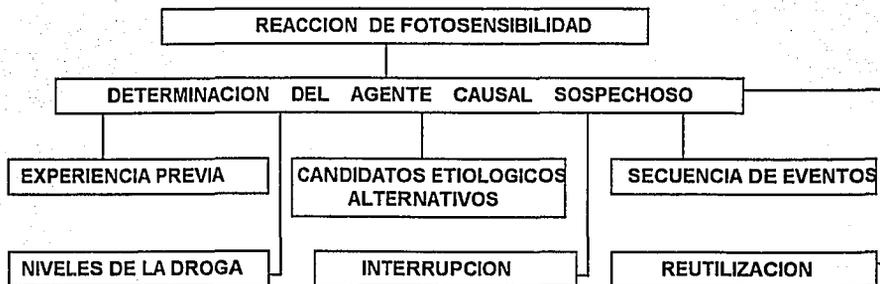


Fig. 5.8

(Fuente: Kramer M, et al. *And Algorithm for the Operational Assessment of Adverse Drug Reactions. JAMA 1979 ; 242 : 623*).

- 1) **EXPERIENCIA PREVIA:** A través de la experiencia de otros clínicos, se establecen tablas relativas de frecuencia.

Tomando en cuenta los reportes de fotosensibilidad, los AINES* figuran como agentes causales sumamente frecuentes, ahora bien, el PXM* constituye la causa más frecuente de FTS por AINES*.

Cuadro clínico específico: Fotodermatosis, dermatitis con patrón dishidrosiforme o ambos. (punto peculiar este último en la FTS-PSM)

2. **¿EXISTEN OTRAS POSIBILIDADES DE FARMACOS EMPLEADOS CON POTENCIAL FOTOSENSIBILIZANTE?** por ejemplo tiazidas, griseofulvina, sulfas, tetraciclina, etc.
3. **SECUENCIA DE EVENTOS:** Que la ingesta del medicamento anteceda a la aparición del cuadro clínico.

El análisis de el periodo de latencia cuyas características en el caso de PXM ya han sido mencionadas.

4. - **NIVELES DE DROGA:** En algunos casos de Fototoxicidad se puede establecer una relación dosis-respuesta, o aparición de efectos dosis-dependientes, lo cual puede estar vinculado con la potencia de daño en los cuadros de fototoxicidad.
5. - **INTERRUPCION:** La desaparición del efecto medicamentoso a nivel de la piel se presenta con la interrupción del medicamento. fenómeno observado en los casos de farmacodermias, en los casos de FTS por PXM la interrupción de la medicación no se asocia con la involución de la dermatitis.

6. - **REUTILIZACION:** Pese a que se ha propuesto como método diagnóstico, en términos generales no se recomienda exponer al paciente nuevamente al efecto tóxico del medicamento implicado, no obstante, el paciente puede referir historia previa de uso del medicamento con asociación a cuadros clínicos similares al actual o bien la exposición involuntaria o posterior al medicamento.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAPITULO 6: PIROXICAM COMO AGENTE PRODUCTOR DE REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD EN EL C.D.P

6.1 INTRODUCCION

El estudio de las reacciones medicamentosas expresadas en piel, forma parte de un capitulo de importancia indiscutible dentro de las llamadas dermatitis reaccionales.

La observación de cuadros cutáneos con manifestaciones de fotodermatosis constituye un motivo de consulta frecuente en el C.D.P.* y dentro de las causas de estos cuadros debe mencionarse al piroxicam como agente etiológico sumamente frecuente.

6.2 JUSTIFICACION

Dada la gran frecuencia de presentación de esta dermatosis en la clínica de Dx C del C.D.P. surgió la inquietud de realizar un estudio detallado de estos pacientes, determinando algunas características de interés.

Por otra parte, pese a ser, en el momento actual, éste un cuadro clínico al cual el especialista de enfermedades de la piel, está muy familiarizado, es necesario difundir el conocimiento de esta farmacodermia entre los no dermatólogos, quienes sin en ultima instancia los que prescriben el medicamento en cuestión.

6.3 OBJETIVOS

— *Objetivo General.* - Establecer un protocolo de estudio de los pacientes con fotodermatitis por Piroxicam.

A) Variables Primarias:

- Establecer el grupo de edad más afectado, así como si existe predominio por sexo.
- Establecer los cuadros clínicos de presentación más frecuentes.
- Identificar, de acuerdo a parámetros clínicos, las reacciones que correspondan a fototóxicidad o a fotoalergia.
- Establecer la dinámica de presentación de esta farmacodermia de nuestra casuística. (latencia, número de dosis que desencadenaron el cuadro, etc.)
- Establecer si existe relación entre la dosis administrada y la magnitud de la reacción
- Establecer si existe relación entre la dosis administrada y la persistencia de la reacción.
- Determinar la frecuencia de positividad al fotoparche, a piroxicam y tiomersal en la población estudiada.

B) Variables Secundarias

- Identificar los factores asociados a la utilización del fármaco (motivo de prescripción, posología, utilización de otros medicamentos).
- Estimar el grado de conocimiento de este cuadro clínico por los médicos de primer contacto a través del diagnóstico de envío.

6.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, abierto.

A) Criterios de Inclusión:

- Ambos sexos
- Todas las edades
- Pacientes de la consulta del C.D.P., que presentan cuadro clínico de fotodermatosis y que refieran antecedentes de utilización de piroxicam, por vía sistémica.

B) Criterios de Exclusión:

- Aquellos casos en los que no pueda demostrarse en forma concluyente la utilización de piroxicam.

6.5 SELECCION DE LA MUESTRA

Se seleccionaran pacientes vistos en la consulta del C.D.P. que cumplan con los criterios de inclusión.

6.6 METODO DE ESTUDIO

- Elaboración de cédulas de registro de datos.
- Evaluación clínica de los pacientes con clasificación de la reacción.
- Aplicación de fotoparches para tiomersal al 0.1 % y piroxicam al 5 % y lectura a las 48 y 96 horas.
- Tabulación de los resultados obtenidos.

6.7 EVALUACION DE LOS RESULTADOS

PIROXICAM COMO AGENTE INDUCTOR DE FOTOSENSIBILIDAD EN EL C.D.P

Se estudiaron un total de 61 pacientes, de los cuales el 32 son del sexo masculino y 29 femeninos. (Ver gráficas 6.1).

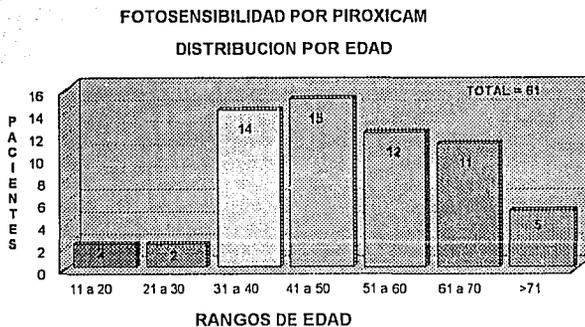
En cuanto a la edad, se clasificó en 7 rangos de 11 a 71 o más años, distribuyéndose de la siguiente manera:

11 a 20 : 2
 21 a 30 : 2
 31 a 40 : 14
 41 a 50 : 15
 51 a 60 : 12
 61 a 70 : 11
 > 71 : 11



(Gráfica 6.1)

La mayoría de los casos correspondieron al rango comprendido entre los 31 a los 70 años con ligera tendencia a ser mayor en el rango de 41 a 50. (Ver gráficas 6.2).

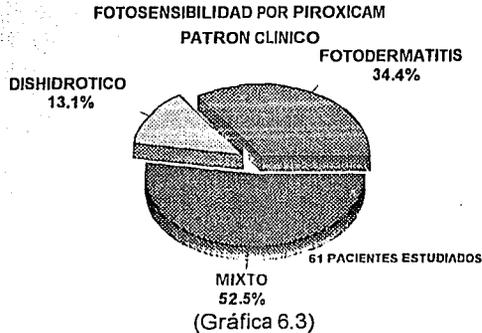


(Gráfica 6.2)

En los 61 pacientes estudiados se clasificaron de acuerdo a los cuadros de presentación en 3 variantes o patrones clínicos. (Ver gráfica 6.3)

- | | |
|--|--------|
| 1.- Fotodermatitis para los que correspondieron 21 casos | 34.4 % |
| 2.- Patrón dishidrótico para los que correspondieron 8 casos | 13.1 % |
| 3.- Patrón mixto para los que correspondieron 32 casos | 52.5 % |

Se demostró un franco predominio del patrón mixto como cuadro clínico de presentación.



Hasta el momento no es posible establecer el mecanismo desencadenante de la reacción de manera concluyente, ya que los parámetros clínicos son insuficientes y frecuentemente contradictorios en cuanto a su interpretación y a su correlación con los resultados de las pruebas "in vivo".

Sigue siendo válido pensar que la reacción de fotosensibilidad ocasionada por el piroxicam puede ser desencadenada por cualquiera de las dos posibilidades (fotoalergia o fototóxicidad).

En cuanto a la latencia (periodo comprendido entre la administración del medicamento y la aparición de reacciones) se señala que esta fue mayormente observada de 1 a 3 días, rango en el que se presentaron las manifestaciones en 41 de los 61 pacientes estudiados (Ver cuadro 6.1).

FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM

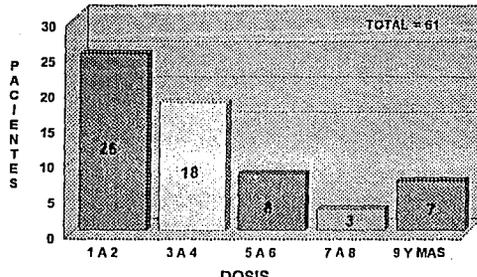
LATENCIA

• 2 HORAS	3
• 12 HORAS	5
• 24 HORAS	11
• 36 HORAS	5
• 2 DIAS	12
• 3 DIAS	13
• 4 DIAS	4
• 5 DIAS	5
• 6 DIAS O MAS	3

(Cuadro 6.1)

En cuanto al número de dosis que desencadenaron la reacción, 43 de los pacientes la presentaron con un número de 1 a 4 cápsulas, presentándose el mayor número de los casos (25) con la administración de 1 a 2 dosis (Ver gráfica 6.4).

FOTSENSIBILIDAD POR PIROXICAM
No. DE DOSIS PREVIAS A LA REACCION

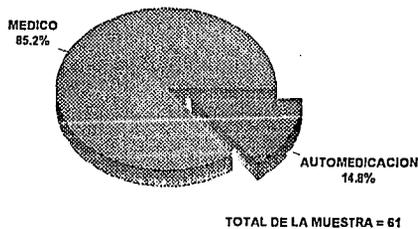


(Gráfica 6.4)

No existió relación entre la dosis administrada y la magnitud de la reacción tampoco entre la dosis y la persistencia del efecto.

En cuanto a los factores asociados a la utilización del fármaco este se utilizó por prescripción médica en el 82.5 % de los casos, mientras que en el 14.8 % fue utilizado por automedicación (ver gráfica 6.5).

FOTSENSIBILIDAD POR PIROXICAM
PRESCRIPCION

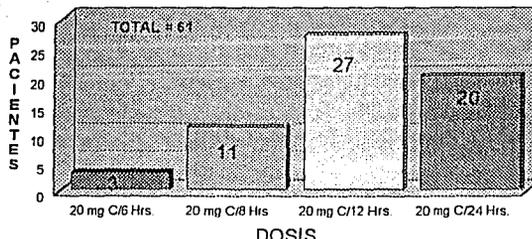


(Gráfica 6.5)

De los 61 pacientes estudiados 27 pacientes recibieron el fármaco a dosis de 20 mg c/12 hrs., 20 a la dosis recomendada para el producto que es de 20 mg. c/24 hrs. y 14 a dosis tan elevadas como 20 mg. c/6 a 8 hrs. (ver gráfica 6.6).

FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM

POSOLOGIA



DOSIS
(Gráfica. 6.6)

En relación a la indicación del medicamento, 31 de los 61 pacientes lo recibieron por enfermedades osteoarticulares degenerativas y padecimiento afines; que resulta la indicación precisa del fármaco; sin embargo en 30 de los mismos se empleó con fines diferentes, como antiinflamatorio, en traumatismos y en 10 de los 20 pacientes restantes se utilizó en padecimientos no relacionados o que no resultan indicación del medicamento (por ejemplo: torticolis, espolón calcáneo, vaginitis, etc.). En 3 de los casos se utilizó combinado con antibióticos para procesos infecciosos del tracto respiratorio superior que cursaban con odinofagia. (Ver cuadro 6.2).

FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM

MOTIVO DE PRESCRIPCION

• ENFERMEDADES OSTEOARTICULARES DEGENERATIVAS Y PADECIMIENTOS AFINES	31
• ANTIINFLAMATORIO	6
• TRAUMATISMOS	4
• OTROS	20

(Cuadro 6.2)

En relación al diagnóstico inicial, con este objetivo se trató de estimar el grado de conocimiento de este cuadro clínico por los médicos de primer contacto, en base al diagnóstico de envío a la clínica de Dx.C. Clasificándose de la siguiente manera:

Diagnósticos realizados en el C.D.P.

En 21 de los 61 pacientes se relacionó al cuadro clínico con una posible etiología medicamentosa (farmacodermia).

En 9 pacientes se diagnosticó fotosensibilidad relacionada con agentes químicos.

En 8 pacientes se diagnosticó dermatitis por contacto.

En 6 de los 61 pacientes se diagnosticó dermatitis reaccional.

En 3 pacientes el diagnóstico fue mas específico y se pensó en reacción atribuible al piroxicam.

En 1 paciente se diagnosticó ponfolix y en otro mas quemadura. (Ver cuadro 6.3).

FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM
DIAGNOSTICO INICIAL

• DXC	8
• FARMACODERMIA	21
• FOTOSENSIBILIDAD	9
• PONFOLIX	1
• QUEMADURA	1
• DERMATITIS REACCIONAL	6
• REACCION POR PIROXICAM	3
	49

(Cuadro 6.3)

12 de los 61 pacientes habían sido atendidos antes de acudir al C.D.P. y los diagnósticos realizados en estos casos, no establecían la posible relación de las manifestaciones clínicas con una posible etiología medicamentosa o desencadenada por piroxicam. (ver cuadro 6.4).

FOTOSENSIBILIDAD POR PIROXICAM
DIAGNOSTICO INICIAL

• "INTOXICACION"	2
• "ALERGIA"	4
• INTOXICACION ALIMENTARIA	2
• GOTA	1
• URTICARIA	1
• REACCION POR HORMONALES	1
• "DERMATITIS NERVIOSA"	1
	12

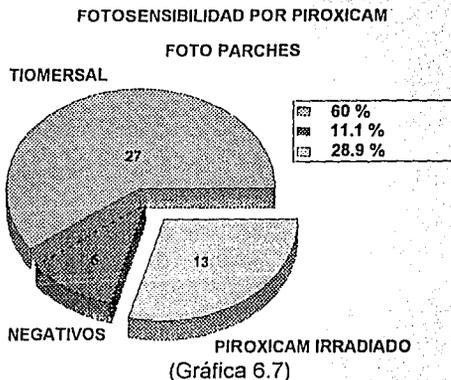
(Cuadro 6.4)

En relación a las pruebas de fotoparche a piroxicam y tiomersal en la población estudiada se comentan los siguientes resultados:

Se realizaron pruebas de fotoparche a 32 de los 61 pacientes estudiados, en 27 de los 32, se obtuvo resultado positivo para el tiomersal.

13 de los 32 pacientes tuvieron positividad a piroxicam irradiado.

Los 5 restantes tuvieron pruebas negativas a los fotoparches de tiomersal y piroxicam. (Ver gráfica 6.7).



6.8 CONCLUSIONES

Desglosando nuestros resultados y a partir de las variables de nuestros objetivos llegamos a las siguientes conclusiones que aportan un mejor conocimiento de los cuadros ocasionados por el uso del piroxicam en nuestro medio:

- 1.- En base al análisis de los resultados que se obtuvieron en el estudio realizado, observamos que no existió predominio en cuanto al sexo, ya que solo fue ligeramente mayor en el sexo masculino.
- 2.- Los grupos de edad mas afectados fueron los comprendidos entre la 4ª a la 7ª décadas de la vida, esto puede explicarse en relación al hecho de que en estos grupos de edad es mayor la incidencia de padecimientos osteoarticulares degenerativos o de otras etiologías que ocasionan afectación ósea y que requieren tratamiento antiinflamatorio.
- 3.- Las manifestaciones clínicas observadas demostraron un marcado predominio entre la fotodermatitis y la afectación del dorso y cara palmar de las manos, (patrón mixto), lo cual ha sido señalado como una característica particular en el caso de las reacciones por fotosensibilidad al piroxicam.
- 4.- Resulta aun insuficiente en base a datos clínicos y la metodología de estudio a nuestro alcance, catalogar el mecanismo (fotoalergia o fototoxicidad) de producción de la reacción.

- 5.- El periodo de latencia de la reacción - de 1 a 3 días - en el que se presentaron más frecuentemente los efectos de fotosensibilidad por piroxicam se relacionan directamente con el número de dosis que bastan para desencadenar la reacción (rango de 1 a 4), y no distan de los resultados obtenidos en otros estudios similares que señalan que el periodo de latencia mas frecuente va de 1 a 3 días.
- 6.- Aunque está referido en términos generales, para las reacciones de fototoxicidad, existe una relación entre la dosis empleada y la magnitud de la reacción (relación dosis efecto, en nuestro estudio no observamos este fenómeno.

Así mismo, se ha mencionado que en las reacciones fotoalérgicas existe la tendencia a la persistencia de la reacción, en relación con la dosis empleada, este hecho tampoco fue observado en los pacientes estudiados.
- 7.- En cuanto a las indicaciones del fármaco, pensamos que en un porcentaje elevado (casi un 50 %) de la población estudiada, se utilizó sin que existiera una indicación que justificara su uso, traduciendo que existe abuso en su utilización; así mismo en cuanto a la posología del producto, pudimos constatar que en solo 20 de los pacientes estudiados se utilizó de la manera recomendada - 20 mg. c/24 hrs.- y en los casos restantes a dosis inadecuadas, sobrepasando la posología indicada para este producto.
- 8.- En relación a la identificación del cuadro, en la actualidad no reviste mayores dificultades para el dermatólogo que ha tenido la oportunidad de conocer estos cuadros, como es el caso de los pacientes diagnosticados en el C.D.P., dada la frecuencia tan elevada en que se presenta y la dinámica particular en su presentación, sin embargo en otras áreas medicas no lo identifican en la mayoría de los casos, como se pudo corroborar en cuanto a los diagnósticos realizados fuera del C.D.P.
- 9.- La realización de pruebas de fotoparche aportó datos de positividad al piroxicam irradiado en 13 de los 32 casos, lo cual se interpreta como un criterio para fotoalergia, ya que como fue asentado en el capítulo correspondiente a la fisiopatología de las reacciones, el piroxicam al exponerse a la luz ultravioleta, sufre una biotransformación que genera fotoproductos que serían responsables de la reacción, de acuerdo al mecanismo especulativo de fotoalergia.

En 27 pacientes existió positividad al tiomersal, que indica el fenómeno de reacción cruzada entre el piroxicam y el tiomersal (con la fracción tiosalicilato de éste).

En 5 pacientes las pruebas resultaron negativas a Tiomersal y Piroxicam.

Finalmente, consideramos que es necesario difundir la información acerca de los riesgos que atañe la utilización del piroxicam, que si bien, aun faltan por clarificar ciertos puntos en cuanto a mecanismos en la producción de reacciones cutáneas adversas, es muy frecuente observar los cuadros de fotosensibilidad ocasionados por el mismo, que pueden ser generados en parte por su mecanismo de acción farmacológica y por su vida media tan prolongada, de cualquier manera, pensamos que se subestima la frecuencia en la presentación de dichas reacciones y se

desconoce en mucho de los casos - en las áreas donde el piroxicam es de uso común - su elevado potencial de fotosensibilidad.

Por otra parte, debemos tomar en cuenta el hecho de que se ha citado la asociación de cuadros clínicos de mayor severidad, como síndrome de Steven - Johnson, y la enfermedad de Lyell con el uso de AINES, incluyendo al piroxicam, debemos considerar la posibilidad de que en un paciente haya presentado alergia a piroxicam es candidato de riesgo para presentar alguno de estos cuadros.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Faich G. Adverse drug reaction monitoring. *N. Engl. J. Med* 1986; 314 - 1589.
- 2.- Karch F, Lasagna L. Adverse drug reactions - A critical review. *JAMA* 1975; 234 : 1236.
- 3.- Bigby M, Jicks S, Jick H. et al. Drug induced cutaneous reactions. A report from Boston collaborative drug surveillance program on 15 483 consecutive inpatients 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256 : 3358 - 3363.
- 4.- Griffin J, Weber P. voluntary systems of adverse reactions reporting adverse drug react acute poisoning *rev* 1985; 4 : 213 - 230.
- 5.- Horn H. committec of safety on medicines. Twenty - fifth anniversary of the yellow cards. *Current Problems* 1989; 26 : 2 - 8
- 6.- Inman WHW et al. Trombo - embolic disease and the steroidal contents of oral contraceptives. *Br Med J* 1970; 2 : 203 - 205.
- 7.- Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J* 1985; 91 : 930 - 932.
- 8.- Dever M, Barret N et al. Estrogen replacement therapy and the risk of venous trombosis. *Am J Med* 1993; 92 : 275 - 282.
- 9.- Serrano G, Bonillo A. et al. Piroxicam induced photosensitivity *J Am Acad Dermatol* 1984; 11 : 113 - 120.
- 10.- Alanko K, Stubbs, Kuppinen K. Cutaneous drug reactions; clinical causes and causative agents. A five years surrey of inpatients (1981 - 1985) *Acta Derm Venereol* 1989; 69 : 233 - 236
- 11.- Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions J : the data *Br J clin Pharmacol* 1988; 26 : 1 - 6.
- 12.- Rawlins MD. Spuntaneous reporting of adverse drug reactions II : uses *Br J Pharmacol* 1988; 26 : 12 - 18.
- 13.- Inman WHW. Monitoring for drug safety - Lancaster. MTP Press 1985.
- 14.- Bork Conrad. General, clinical and Pathogenic features in cutaneous side effects of drug. In cutaneous side effects of drug WB. saunders company 1988; 7 - 17.
- 15.- Rawlins M, Thompson J. Mechanisms of adverse drug reactions 3erd ed. Oxford, Oxford University press 1985 : 1 - 11.
- 16.- Davies D. M. Textbook of Adverse Drug reactions 3erd de. Oxford. Oxford University press, 1985; 1 - 11.
- 17.- Park B. et al. Drug deposition and drug hipersensitivity. *Biochem Pharmacol* 1987; 36 : 581.
- 18.- Melmont KL. Preventable drug reactions, causes and uses. *N. Engl. J. Med* 1971; 284 : 1361.
- 19.- Shear N, Spilherg S. Differences in metabolism of sulfonamides predisponing to idiosineratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 105 : 179.
- 20.- Adkinson. Factor risk for drug allergy. *J Allergy Clin InmunoI* 1984; 74 : 567.

- 21.- De Weck A. drug reactions. In M. Santer Immunological Diseases. Boston Little Brown 1978 : 413
- 22.- Ashton C. Disorders of the fetus and infant. In; Davies DM. textbook of adverse drug reactions 3eird de. Oxford university Press; 1985 : 77 - 127
- 23.- Abel E. et al. Drug in exacerbation of psoriasis J Am Acad Dermatol 1986; 15 : 1002 - 1007
- 24.- Shaw M. Human Chromosome damage by chemical agents. Ann Rev 1970; 109 - 453.
- 25.- Woosley R. et al. Relationship of acetylating enzyme and hidralazyne toxicity J. Lab. Med. 1977; 70 : 1020
- 26.- Perry H Metal. Effect of acetylator phenotipe of the rate at wich procainamide induces antinuclear antibodies at the lupus syndrome N. Engl. J. Med. 1978; 298 : 1157.
- 27.- Weber W. Acetylation of acetylator pharmacocinetics, experimental models of human toxicity Fed. Proc 1984; 43 : 2332.
- 28.- Perry H. et al. Relationship of acetylating enzyme to hidralizine toxicity. Pharmacol Rev 1990; 29 : 43 - 45
- 29.- MullanKey M. et al. Association of aspirine sensitive asthma with HLA - DQW2. Am. Rev Respir Dis 1986; 133 : 261 - 263
- 30.- Park BK, Coleman J. The immunological basis of adverse drug reactions, a report in: a Simposium held in liverpool on 6th april 1988; Br Clin plenmacol 1988; 26 : 491 - 495
- 31.- Levine B. Redmond A. Minor Haptenic determinant specific reagins of penicillin hipersensitivity in man. Int Arch Alergy Acol Immunol 1969; 35 : 445
- 32.- Becker L. Allergy in lupus eritematosus. John Hopkin's Med. 1973; 133 : 38
- 33.- Ackroyd F. Immunological Mechanisms in drug hipersensitivity, In clinical aspects of Immunology, edited by PGH Gell et al. 1975 London Blackwell Scientific 913.
- 34.- Eisen H. Cellular and humoral aspects of the hipersensitivity states. Int Arch Allergy Appl Immunol 1973; 115 - 127
- 35.- Unanave E, allen P. The basis for the inmunomotulatory role of macrophages and other accesory cells. Science 1987; 236 : 551.
- 36.- Levine B. Inmuochemical mechanisms of drug allergy. Ann Rev Med 1966; 17 : 25.
- 37.- Shear T. Immunological mechanisms of drug hipersensitivity in clinical aspects of immunology. edited by PGH Gell et al. London Blackwell Scientific 1975 : 913.
- 38.- Wenner N. Safer B. Circulating inmune complexes in Henoch Schonlein purpura. In J Dermatol 1983; 22 : 383 - 385
- 39.- Howland W, Golitz L, Weston C et al. Erythema multiforme: Clinical histopathologic and inmunologic study. J Am Acad Dermatol 1984; 10 : 438 - 446.
- 40.- Edmond T. Drug allergy. N eng J Med 1975; 2 92 : 511 - 592.

- 41.- De la Cuadra J, Pujol C, Aliaga A. Clinical evidence of cross sensitivity between thiosalisilic acid, a contac allergen and piroxicam a photoallergen Contac Dermatitis 1989; 21 : 349 - 351.
- 42.- Shapiro S et. al. Drug rash with ampicillin and other penicillins Lancet 1979; 2 : 969.
- 43.- Virender N, Shegal V, Gangwani M Fixed drug eruption current concepts. Int Journal Dermatol 1987; 26(2) : 67 - 74.
- 44.- Shegal V, Gangwani M, Fixed drug eruption; A study of epidemiological, clinical and diagnostic aspect of 39 cases from India J dermatol 1988; 15 : 50 - 54
- 45.- Gebel K, Itornstein O. Drug induced oral erythema multiforme. Results of a long - term retrospective study. Dermatologica 1984; 168 : 35 - 40.
- 46.- Gottshalk H, Stone O. Steven - Johnson Syndrome form ophtalmic sulfonamide. Arch dermatol 1976; 112 : 513 - 514.
- 47.- Sanchez N, Van Hale H. clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of in 101 cases. Arch Dermatol 1985; 121 : 220 - 224
- 48.- Benning T. Microprobe analysis of chlorpronacina pigmentation. Arch dermatol 1988; 124 : 1541 - 1544
- 49.- Reinhardt L, Wilkin J, Kirkendal W. Lichenoid eruption produced by captopril. Cutis 1983; 31 : 98 - 99
- 50.- West A, Berger T, Lebort P. A comparative histopathologic study of photodistributed and non photodistributed lichenoid drug eruptions. J Am Acad dermatol 1990; 23 : 689 - 693.
- 51.- Vogel P. Acneiform eruptions induced by drug and chemicals. J Am Acad Assoc 1987; 200 : 879 - 880.
- 52.- Addo H, Ferguson Y, Frain B. Thiazide induced photosensitivity; a study of 33 subjects. Br J Dermatol 1987; 116 : 749 - 760.
- 53.- Bruce S, Wolf J. Quinidine - photosensitivity Livedo reticularis like eruptions. J. Am Acad dermatol 1985; 12 : 332 - 336.
- 54.- Kochevar Y, Momsun W, Lam J, et al. Possible mechanis of piroxicam induced photosensitivity. Arch Dermatol 1986; 122 : 1283 - 1287.
- 55.- Epstein J, Wintroub B. Photosensitivity to drugs. Drugs 1985; 30 : 42 - 57.
- 56.- Frain B. Drug induced photosensitivity. In cutaneous photobiology. Oxford; Oxford University Press 1987
- 57.- Hasan T, Jansen D. Erythroderma. A follow up fifty cases. J Am Acad Dermatol 1983; 8 : 836 - 840.
- 58.- Ferguson J. Pigmentary disorders and sistemyc drug therapy. Clin Dermatol 1989; 7 : 44 - 54.
- 59.- Champion R, Greaves M, Kobza B. The urticarias. Edinburg, Churchill Livigstone 1985.
- 60.- Assem E. Test of detecting drug allergy. In Davies, Textbook of adverse drug reactions 3erd. de. Oxford; Oxford University Press 1985; 634 - 649.
- 61.- Adams R. Pach - testing - a recapitulation. J Am Acad Dermatol 1981; 5 : 629

- 62.- Van Ketel W. Immunological investigations in patients with drug induced skin eruptions. *Br J Dermatol* 1984; 110 : 112 - 113.
- 63.- Wintroub B. Photogenesis of ory reactions. In *Immunological diseases*. Ed. Little Brown, Fourth cd. 1988; 699 - 711.
- 64.- Campillo C. Medicamentos y lactancia materna. *Gaceta médica de México* 1994; 130 (1) : 30 - 31.
- 65.- Gurard M. Conclusivene SS of rechallengen in the intergretation of adverse drug reactions. *Br J. Clin Pharamacol* 1987; 23 : 73 - 79.
- 66.- Weber a, Knight A. Testing for allergy to antibiotics. *Semin Dermatol* 1989; 8 : 196 - 203.
- 67.- Brunynzeel D, Van Ketel W. Patch testing in drug eruption *Sernin Dermatol* 1989; 8 : 196 - 203.
- 68.- Félix R. Conma S. The value of patch and other skin test in drug eruption. *Lancet* 1984; 1 : 1017 - 1019.
69. Weiss M, Adkinsun N. Immediate hipersensitivity reactions to Penicillin and related antibiotics - *clin Allergy* 1988; 515 : 540.
- 70.- Dobozy A, Hunyadi J, Kenderessy A. Lymphocyte transformation test in detection of drug hipersensitivity. *Clin exp Dermatol* 1981; 6 : 367 - 372
- 71.- Haleby S, Gronwald M. Macrophage migration inhibitor factor (MIF) in drug eruption. *Arch Dermatol* 1990; 126 : 48 - 51.
- 72.- Kauppinen K, Alanko K. Oral provocations: uses. *Semin Dermatol* 1989; 8 : 187 - 191.
- 73.- Stark B, Earl H. Grossn. Acute and crhonic desensitization of penicillin - allergic patients using oral penicillin. *J allergy Clin imunol* 1987; 79 : 523 - 532.
- 74.- Lecha M. Fotodermatosis in tratado de las dermatosis profesionales. *EUDEMA S.A. Universidad Complutense* 1987; 168 - 178.
- 75.- Kochevar Y. Photobiology basic science. *Photosensitivity diseases Dermatologic clinics* 1986; 4 : 172 - 178.
- 76.- Po - Fitzpatrick M. The Biologic action of solar radiation on skin. *J Dermatol surg oncol* 1977; 3 : 199.
- 77.- Smith A. Fotosensibilidad por medicamentos. *Carta terapéutica* 1989; 9 : 5.
- 78.- Bork Conrad. Increased light sensitivity caused by drug. Photoallergic and phototoxic reaction. In *bork cutaneous side effects of drug*. W. B. sawnders company 1985; 172 - 179.
- 79.- Arnold C, Toback M. Phototoxicity from sistemic Agents. *Photosensitivity disease. Dermatologic clinics* 1986; 4 : 223 - 230.
- 80.- Craig A, Esmets M. Drug induced photoallergy. *Photosensitivity diseases. Dermatologic clinics* 1986; 4 : 231 - 241.
- 81.- Bigby M, Stern R. Cutaneous reactions to non - steroidal anti inflammatory drugs. A review. *J Am Acad dermatol* 1985; 12 : 866 - 876.
- 82.- Kochevar Y. Phototoxicity of nonteroidal Antiinflammatory drug coincidence or specif mechanism? *Arch dermatol* 1989; 125 : 824 - 826.

- 83.- Figueredo A, Lecha M. Fotosensibilidad frente a antiinflamatorios no esteroideos: ¿un mecanismo habitual? *piel* 1991; 6 : 1 -4
- 84.- Kaidbey K, Mitchell M. Photosensitizing potential of certain non steroidal anti inflammatory agents. *Arch dermatol* 1989; 125 : 783 - 786.
- 85.- González J, Nodd P. Anti inflammatory non steroidal drug. *Drugs* 1987; 34 : 289 - 310.
- 86.- Visher T. Tenoxicam otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo. *Drug and therapeutics Bulletin*. 1989; 27 : 19.
- 87.- Arévalo A, Ancona A. Piroxicam; patrón de reacción cutánea y mecanismo de producción. *Dermatología revista mexicana* 1991; XXXV : (1) : 24 - 27.
- 88.- De Castro C. Mechanism of Photosensitivity reactions induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 : (4) : 706 - 707.
- 89.- Serrano G, Fortea J, Latasa M et al. Oxicam induced photosensitivity *J Am dermatol* 1992; 26 : 545 - 548.
- 90.- Huie R, Radmajas S. The reactions of No with superoxide. *Free radical research comunications* 1993; 18 : 195 - 199.
- 91.- Kochevar Y, Wester A, Bensasson R. et al. Phototoxicity mechanism for a metabolite of piroxicam *J investigative dermatol* 1987 4 (88) : 499.
- 92.- De Castro C, Freitas J, Menezes B, Thernido R. Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam. *Contac Dermatitis* 1991; 24 : 187 - 192
- 93.- Osawa J, Kasuko K, Ikezawa Z, and Nakajima H. A probable role for vaccines containing thimersal in thimerosal hipersensitivity. *Contac dermatitis* 1991; 24 : 178 - 182.
- 94.- Kitamura K, Osawa J, Ikesawa and Nakajima H. Cross - reactivity between sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam in guinea pigs. *Contac dermatitis* 1991; 25 : 30 - 34.
- 95.- Hergueta J, Ortíz J. e Iglesias L. Fotoeczema inducido por piroxicam *Actas Dermo sif* 1993; 84; 10 : 475 - 477.
- 96.- Bickers D, Haber L. Evaluation of the photosensitivity patient in photosensitivity diseases : principles of diagnosis and treatment L.C. Haber, D. Bickers , Toronto 1989; 308.
- 97.- Haber L. Abnormal responses to ultraviolet radiation; Drug induced photosensitivity. In *Fitzpatrick Dermatology in general medicine* 1993; Mc graw Hill Inc. 4 de. New York 1677 - 1678.
- 98.- Kramer MS et al. an algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979; 242 : 628.