

ALERGIA MEDICAMENTOSA

Dr. Marcelo Lazo Salazar

Recibido 6 de Junio del 2012 y aprobado 13 de Junio del 2012



Los rasgos esenciales de la alergia medicamentosa son cuatro:

1. La reacción no aparece después de la administración inicial de la droga, sino después de un período de incubación de dos semanas luego de los cuales su administración provoca los trastornos característicos a cualquier dosis.
2. Las respuestas son comunes a muchas drogas y semejantes a las manifestaciones que producen las enfermedades alérgicas como la rinitis, asma, etc.
3. Estos síntomas se reproducen con cada administración de la droga, pudiendo durar la sensibilidad meses o años.
4. Las reacciones son específicas en un individuo determinado, restringidas a una droga o a un pequeño número de drogas emparentadas químicamente.

CAPACIDAD ALERGÉNICA DE UNA DROGA

Se ha demostrado que un antígeno fuerte ocasiona desde su primera introducción anticuerpos en gran cantidad, y un antígeno débil debe administrarse de manera repetida para la aparición de anticuerpos. Entre los primeros podemos mencionar como ejemplo las albúminas y globulinas y entre los segundos la insulina. En la práctica debemos señalar que los antígenos potentes deben manipularse con precaución con lo relacionado a los test cutáneos.

El antígeno que ingresa al organismo debe entrar en contacto con las células inmunocompetentes para provocar la formación de anticuerpos; y la forma de introducción al organismo puede ser por vía parenteral, vía digestiva o atravesando la barrera cutánea que puede ser franqueada por pequeñas moléculas en particular haptenos que se ligan a proteínas.

IMPORTANCIA DEL TEMA

La alergia medicamentosa sin lugar a dudas constituye un tema de sumo interés científico por sus efectos y la frecuencia con que se presenta. Uno de los factores que ha contribuido a que este cuadro clínico vaya *In crescendo*, es el explosivo aumento en la fabricación de nuevas drogas.

Es una alergia adquirida de aparición tanto en los sujetos desprovistos de todo antecedente alérgico personal o familiar, como en los atópicos en quienes es más grave y aún más frecuente.

En este proceso no se puede hablar de una relación directa entre la dosis administrada y la intensidad

de los síntomas; y los síntomas en sí, pueden dar lugar en muchas ocasiones a confusión con otras entidades patológicas.

Por todo lo anotado este tema es uno de los que necesita un estudio constante y una revisión periódica.

Con el nombre de alergia a droga, hipersensibilidad o sensibilización se designa a una respuesta extraordinaria anormal completamente diferente de la acción farmacológica, y que tiene como mecanismo una reacción inmunológica de antígeno – anticuerpo.

La vía digestiva es la menos favorable ya que implica proceso de degradación enzimática que puede anular el poder inmunógeno de las sustancias ingeridas. Introducido por las diferentes vías descritas a la circulación sanguínea el antígeno llega a los vasos linfáticos como se lo ha demostrado con antígeno marcado entrando en contacto con las células reticulohistocitarias y es absorbido por células fagocitarias macrofágicas.

La capacidad alérgica de una droga depende de varios factores que han sido descritos por Plutarco Naranjo y que es necesario recordarlas y ellas son:

1. Estructura química apropiada para ligarse a las proteínas.
2. El alérgeno puede no ser la droga en sí, sino uno de sus metabolitos.
3. La ligadura debe ser firme (de preferencia de tipo covalente).
4. La droga debe contener dos o más determinantes antigénicos.
5. La alergenidad de una determinada estructura química depende además de condiciones genéticas individuales.

ESTRUCTURA QUÍMICA PARA LIGARSE A PROTEÍNAS

Sin lugar a dudas que las proteínas constituyen los mejores antígenos naturales con un peso molecular que habitualmente es de 10.000 y las drogas que no son de naturaleza proteica no son por sí mismo alergénicas. Estas sustancias son consideradas como Haptenos y para poder adquirir el poder antigénico necesita acoplarse a una proteína.

Las mayorías de las drogas son cíclicas de cadena abierta y están constituidas por pequeñas moléculas que tienen un peso molecular de 300 a 500 y por lo tanto de acuerdo a lo señalado están desprovistos de poder antigénico, de tal manera que dichas drogas necesitan ligarse a una proteína.

EL ALERGENO PUEDE SER UN METABOLITO DE LA DROGA

Hemos indicado que la droga es lo que se liga a la proteína y adquiere el poder alergénico, pero en otras ocasiones después del proceso de biotransformación de la droga se obtiene un metabolito que es el que tiene la capacidad química de combinarse con la proteína; y actuar de esta manera como alérgeno.

Para estos casos una vez que se ha producido el proceso indicado y ha pasado el período de incubación, el nuevo ingreso de una dosis tendrá que realizar el mismo mecanismo y el metabolito antigénico sería el que reaccione con los anticuerpos formados produciéndose la reacción inmunológica antígeno – anticuerpo.

LA LIGADURA DEBE SER FIRME

La complejidad del antígeno es la regla en patología alérgica, sin embargo numerosas sustancias no proteicas de bajo peso molecular de estructura simple que han sido denominada hapteno; para que puedan adquirir poder alergizante debe acoplarse previamente cambiar debe ser acoplado, así Landsteiner y Jacobs desde 1935 demostraban que cuerpos químicos simples como aminos aromáticos, ácido paraminobenzoico, acoplado por azoconjugación y por otros múltiples procesos la proteína se volvía antigénica, pero el grado de ligadura varía según las drogas.

Mientras más firme y más estable es la combinación de las drogas con las proteínas mayor es la posibilidad que actúe alérgicamente.

Un caso bien conocido de que el grado de ligadura le da el poder alergénico es el de la penicilina, este antimicrobiano tiene dos alternativas para combinarse con las proteínas:

1. a través de una unión disulfirámica y;
2. a través de una unión peptídica.

Esta segunda forma de ligadura es mucho más fuerte y más estable y es el que tiene mayor poder alergénico.

LA DROGA DEBE CONTENER DOS O MÁS DETERMINANTES ANTIGÉNICOS

Se ha podido determinar que cuando una droga actúa antigénicamente lo hace mediante dos ó más determinantes antigénicos, es el caso de la misma penicilina de la cual hemos hablado y que luego de metabolizarse es capaz de actuar por lo menos a través de tres determinantes antigénicos.

CONDICIONES GENÉTICAS INDIVIDUALES

El proceso de sensibilización alérgica a drogas, usualmente es estudiado a posteriori, es decir cuando estamos en presencia de un paciente que ha tenido una reacción alérgica, ahí es cuando comienza su estudio y se efectúan sistemáticamente pruebas cutáneas; se averigua antecedentes; se establece cuantas drogas recibió cada paciente; con qué frecuencia; en qué dosis y circunstancias .

Toda esta investigación en base a la consideración que la sensibilidad a determinada droga es un proceso individual. Existen pacientes que habiendo recibido dos o más drogas se han sensibilizado a una de ellas en otros casos desarrollan sensibilización a varias drogas, ésta variación de sensibilización dependerá de uno o más factores genéticos.

Hay que considerar que la antigenicidad de una droga y por ende su alergenidad depende simultáneamente de los factores analizados es decir de una determinada estructura química de la droga y una particular estructura genética de los individuos. No todas las reacciones alérgicas se han clasificado como inmunoquímicas, hay unos cuantos que no han sido claramente caracterizados.

Muchos criterios se pueden utilizar para establecer la naturaleza alérgica de una reacción adversa y entre los cuales debemos mencionar:

1. Se puede demostrar anticuerpos circulantes y celulares para el medicamento sospechoso.
2. El proceso se conforma con un patrón alérgico conocido.
3. Después de la recuperación, el proceso se puede precipitar de nuevo en la misma forma con una sola dosis de prueba.

4. La reacción no está relacionada con la magnitud de la dosis o con la cantidad total administrada.
5. Las reacciones se alivian por los simpaticomiméticos, por los antihistamínicos o por los esteroides antiinflamatorios.

REACCIONES ALÉRGICAS INMEDIATAS

Las reacciones alérgicas inmediatas a los medicamentos dependen de la formación de la inmunoglobulina de la clase IgE. El anticuerpo IgE reagínico o fijo al tejido específico para el hapteno medicamentoso esta unido a la superficie de las células cebadas hísticas o de los basófilos sanguíneos.

Cuando el medicamento es reintroducido, las células sensibilizadas son degradadas por la reacción antígeno y el anticuerpo sobre su superficie, liberando histamina y otras sustancias causando una reacción anafiláctica.

Al mismo tiempo se forman anticuerpos de las IgE e IgM circulantes que pueden combinarse con el antígeno administrando ulteriormente, evitando que el antígeno llegue al anticuerpo; bloqueando así la anafilaxia o al complejo antígeno – anticuerpo.

La reacción puede aparecer pronto después de haber sido absorbido el medicamento, el nombre de reacción inmediata se aplica porque la reacción a una prueba cutánea aparece en cuestión de minutos en los casos que es positiva.

ANAFILAXIA

La anafilaxia no es una reacción muy común a los medicamentos pero potencialmente letal. La anafilaxia es intrínsecamente muy peligrosa y la tardanza en conocerla, la vacilación en el tratamiento o la falta de preparación para tratarla incrementa grandemente las posibilidades de muerte.

La anafilaxia a diferencia de la mayor parte de otras reacciones alérgicas se puede estudiar fácilmente en los animales de experimentación y sus características son semejantes en las situaciones de laboratorio y clínica.

Se da uno o varios sensibilizantes y después de cierto período una pequeña dosis provocativa de antígeno, causa una reacción debida a la desgranulación de las células cebadas, las mismas que contiene proporciones variables de histamina o serotoninas y el estado anafiláctico variará despendiendo de cual amina este presente y de la reacción de los diferentes órganos que sirven de choque.

Las células cebadas o mastocitos contienen también heparina, cinina y sustancias de reacciones lentas las cuales también pueden contribuir a las reacciones anafilácticas. En la especie humana la liberación de histamina conduce a constricción bronquiolar, edema localizado y a vasodilatación con la consiguiente hipotensión y choque.

Otras reacciones no presentan los mismos peligros que la anafilaxia entre los cuales podemos mencionar:

- Urticaria y edema angioneurótico.- El edema angioneurótico y edema localizados son causados más o menos a menudo por los alérgenos alimentarios que por los medicamentos, algunos medicamentos como la morfina, la codeína y sustancias a fines son capaces de liberar histamina por acción directa sobre las células cebadas.
- Asma y rinitis.- Estas reacciones son frecuentes tanto a los medicamentos como a los alimentos, usualmente se presenta en pacientes con otras alergias a la aspirina, sulfonamidas, penicilinas que han causado reacciones aisladas.
- Enfermedad por suero.- Los productos biológicos como las antitoxinas producen más regularmente la enfermedad por suero, pero las penicilinas las sulfonamidas, la fenitoína, la estreptomina y otros medicamentos también han sido considerados como agentes causales y tienen un curso reversible.
- Reacciones cutáneas.- Los medicamentos que actúan como antígeno después de administración general pueden causar una gran variedad de reacciones cutáneas la mayor parte son de tipo retardado, y de manifestarse como una erupción morbiliforme o parecerse a una dermatitis atópica o aun evolucionar hasta una dermatitis exfoliativa. Aplicadas sobre la piel los medicamentos pueden actuar como irritantes químicos, primarios o directos, sin embargo muchos de ellos funcionan como antígenos cuando se aplica tópicamente. La presencia de sensibilización depende del paciente, del medicamento y del tiempo que dure la exposición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellón Mortera JM. Reacciones a medicamentos y drogas. Actualidad en Alergia 1982; 2(2): 47-71.
2. Mellon MH, Schatz M, Patterson R. Alergia a fármacos. En: Manual de Alergia e Inmunología. Diagnóstico y tratamiento. 2da ed. México: Salvat; 1990. P.293-327.
3. Pérez Martín Jesús. Diagnóstico de Alergia a medicamentos. Rev. Alergia Méx 1997; 44(1):1-3.
4. -López Tiro JJ, Orea Solano M. Hipersensibilidad a medicamentos. Rev. Alergia Mex 2001; 48(1):4-8.
5. De Saxo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA 1997 Dec; 278(22):1895-1906.
6. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. Arch Inter Med 1992 May; 152:930-937.
7. López Tiro JJ, Orea Solano M, Sandoval GF, Gómez Vera J. Pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores en pacientes con alergia dudosa a la Penicilina. Rev. Alergia Méx. 2001; 48(3):80-7.
8. Hipersensibilidad a las penicilinas: alteraciones. Bol Terapéutica Andaluz 1992 Sept; 8(9).
9. Montoya F. Penicilina y pruebas de sensibilidad. Iatreia 1996 Dic; 9(4): 151-58.
10. La Alergia a la penicilina. Medicamentos y terapéutica 1997 Abr; 16(2):10-12.
11. Norby SR, Newell KL, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meroperem: Internacional clinical experience fased on the first 3125 patients treated with meroperem. J Antimicrobial Chemother 1995; 36(17):207-23.
12. Guillen Toledo J, Guido Bayardo R, Vargas Caamaño ME. Reacciones a medios de contraste yodados sin muertes. Experiencia durante 29 años. Rev Alergia Mex 1998 Jul-Ago; 45(4):112-115.
13. Leyva Carmona MI, Orea Solano M. Reacciones adversas a los medios de contraste. Rev Alergia Mex 1997 Sept-Oct; 45(5):128-35.
14. Casanova Bellido M, Ferriz Mas B, Moreno Vázquez AM, Casanova Román M. Reacciones adversas a las vacunas. An Esp Pediatr. 1993 Jun: 189-93.

Correspondencia:
Dr. Marcelo Lazo Salazar
Docente de la Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil
Email: mlazosalazar@hotmail.com
Guayaquil-Ecuador

NOTICIAS Y EVENTOS DE CIENCIAS MÉDICAS

