



Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo I

INTRODUCCIÓN

Dr. Edgardo Jares

Las reacciones adversas a los medicamentos comprenden todos los efectos no terapéuticos de una droga, excepto la falla de tratamiento, envenenamiento o abuso de drogas (OMS, 1969).

Las reacciones alérgicas a los medicamentos son eventos adversos inesperados producidos por la toma de una droga, que no responden a sus efectos farmacológicos, que son impredecibles y que se reproducen con pequeñas cantidades del medicamento involucrado.

En 1955, Brown propuso una clasificación de los efectos indeseables de los medicamentos que aún tiene uso y vigencia.

A) Predecibles:

Relacionadas con la acción del fármaco y dependientes de su dosis. Se relacionan con los efectos farmacológicos de las drogas en sujetos normales. Representan el 75% a 85% de las reacciones adversas a las drogas.

► Sobredosificación o toxicidad.

Si bien la administración accidental o deliberada de medicamentos en dosis excesivas no está incluida en la definición de efecto adverso de la OMS, algunas drogas pueden producirlo por efecto acumulativo, y también, existen pacientes con defectos en el metabolismo o en la excreción de los medicamentos que pueden presentar efectos tóxicos relacionados con la cantidad de droga en circulación.

Ejemplos de esto son la administración de antibióticos aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal o la inducción de ciertas isoformas del citocromo P450 con detoxificación deficiente. En la toxicidad por paracetamol, la droga es metabolizada por N-hidroxilación, seguida por deshidratación espontánea para formar N-acetil-pbenzoquinona, probablemente responsable de la hepatotoxicidad.

► Efectos colaterales

Son los originados por acciones farmacológicas del medicamento no buscadas o deseadas. Un ejemplo es la somnolencia, causada por los antihistamínicos H1 de primera generación o el temblor muscular por broncodilatadores.

► Efectos secundarios

Están relacionados con la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo, diarrea por antibióticos (disbacteriosis) o candidiasis bucal por administración de budesonida, o relacionado a droga y enfermedad: rash morbiliforme en pacientes con mononucleosis aguda que reciben ampicilina.

► Interacciones farmacológicas

Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración conjunta de otros fármacos. Por ejemplo, la administración prolongada de fenobarbital aumenta la depuración hepática de numerosas drogas, como corticoides, teofilina, etc. o la producción de arritmias por QT prolongado con la administración de terfenadina junto a ketoconazol.

B) No predecibles:

No relacionadas con la dosis ni con la acción del fármaco, sino con la respuesta del individuo.

Comprenden el 25% del total de las reacciones adversas a los medicamentos; sin embargo, son las que más frecuentemente ponen en peligro la vida del paciente.

► Intolerancia

Efecto secundario a dosis subterapéuticas. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes desarrollan tinnitus (zumbidos en los oídos) por la administración de altas dosis de salicilatos, pero unos pocos lo presentan con dosis bajas de AAS.

► Idiosincrasia

Efecto cualitativamente anómalo y sin base inmunológica (por ejemplo, anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa cuando reciben primaquina o DAPS).

► Hipersensibilidad

Efecto cualitativamente anómalo y con base inmunológica demostrable. Las reacciones por hipersensibilidad se caracterizan por estar mediadas por un mecanismo inmune específico. Los ejemplos citados a continuación corresponden a los tipos I a IV de la clasificación de Gell y Coombs, pero muchas reacciones son mediadas por mecanismos mixtos y, a veces, no dilucidados. La mayor parte de los medicamentos son moléculas de bajo peso molecular, menor a 1000 daltons (excepto las proteínas heterólogas, enzimas y algunas hormonas) y no tienen capacidad alérgica per se. Para adquirirla, deben unirse covalentemente a proteínas del organismo a fin de estimular el aparato inmunológico. En el proceso de metabolización, suelen aparecer grupos químicos que permiten la haptización.

Algunas drogas, como la penicilina, se metabolizan en condiciones fisiológicas y generan estos grupos reactivos. Otras drogas pueden unirse directamente al receptor de células T y activar la respuesta inmunológica,

- Mediada por IgE (anafilaxia por penicilina);
- Mediada por anticuerpos citotóxicos (anemia hemolítica por quinidina);
- Mediada por complejos inmunes (enfermedad del suero por cefalexina);
- Mediada por células T, hipersensibilidad retardada (dermatitis de contacto por lidocaína).

► **Pseudoalergia o hipersensibilidad no alérgica**

Liberación directa de mediadores celulares o activación de complemento por mecanismos no inmunológicos.

Características de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos

1. Son distintas de las acciones farmacológicas conocidas de la droga.
2. Habitualmente, existe un contacto previo con el fármaco implicado (sensibilización).
3. Sus manifestaciones clínicas deben ser las propias de las reacciones de hipersensibilidad conocidas.
4. Son recurrentes ante una nueva exposición.
5. La reacción debe mejorar al retirar el fármaco.
6. La reacción es reproducible con dosis mínimas del medicamento.
7. Pueden presentar reactividad cruzada con fármacos de estructura similar. Las reacciones adversas a los medicamentos han escalado posiciones como productoras de patologías en las últimas décadas, merced al importante aumento de la disponibilidad y de la utilización de medicamentos por parte de la población. Estas reacciones colocan a los profesionales de la salud ante una paradoja, dado que muchas veces es nuestra indicación terapéutica la causante de estas afecciones y casi cualquier medicamento puede producirlas.

Un problema frecuente que enfrentamos quienes tratamos estas reacciones es la atribución de la sintomatología a la medicación administrada. Para esto, es muy importante la historia clínica, con especial énfasis en la relación temporal entre la toma o la aplicación del agente sospechoso y la aparición de los síntomas. Estas características están ampliamente detalladas en el capítulo: "Historia Clínica en Alergia a Medicamentos".

Entre los medios complementarios de diagnóstico, la determinación de la IgE específica in vitro está disponible sólo para pocas drogas, especialmente, los derivados de la penicilina.

Entre los estudios in vivo, las pruebas cutáneas de lectura inmediata tienen aplicación en aquellas reacciones en las que se sospecha de un mecanismo mediado por IgE.

Empedrat y cols. han publicado un estudio de suma utilidad, que determinó las concentraciones no irritantes de los principales antibióticos administrados por vía intradérmica, inyectando 0,02 ml (Tabla 1)

Tabla 1: Concentraciones no irritantes de los principales antibióticos administrados por vía intradérmica

Dilución del preparado comercial parenteral	Drogas
1/10	Cefotaxime, cefuroxime, cefazolina, ceftazidima, ceftriaxona, tobramicina, ticarcilina, clindamicina y gentamicina
1/100	TMP/SMX, levofloxacina y eritromicina
1/1000	Ciprofloxacina
Gran variabilidad. No determinada	Nafacilina, vancomicina y azitromicina

En las dermatitis de contacto, se utilizan pruebas de parche con lectura tardía. Para estas últimas, se ha publicado un estudio que establece la concentración irritante de los medicamentos, capaz de provocar reacciones falsamente positivas. Una dilución 1/10 de éstas es adecuada para estas pruebas (Tabla 2).

Tabla 2: Concentraciones no irritantes, para pruebas de parche

Amoxicilina/ácido clavulánico	25 mg/ml
Cefotaxime	25 mg/ml
Cloroquina	5 mg/ml
Cefotiam	10 mg/ml
Ciprofloxacina	0,02 mg/ml
Cloxacilina	0,02 mg/ml
Co-trimoxazol	40 mg/ml
Diclofenac	2,5 mg/ml
Doxicilina	2 mg/ml
Eritromicina	0,5 mg/ml
Ketoprofeno	2 mg/ml
Nimodipina	0,02 mg/ml
Ofloxacina	0,5 mg/ml
Paracetamol	0,1 mg/ml
Penicilina G	500 mg/ml
Piroxicam	2 mg/ml
Espiramicina	375 U/ml

Bibliografía

- Barbaud, P. Trechot, S. Reichert-Penetrat, N. Commun, A. Schmutz J. L. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions Contact Dermatitis, 2001, 45, 265–268
- Brown, E.A. Problems of drug allergy. 1955, JAMA,157;814
- De Swarte R.D. "Drug Allergy" Chapter 16. Allergic diseases. Patterson R. 1993, Lippincott Company, 4th edition.
- Hernandez Garcia J, Manual Práctico de Alergia a Drogas, 2005, Diego Martin editores, Murcia, España.
- Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. J Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics Allergy Clin Immunol 2003;112:629-30