

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

REACCIONES ADVERSAS AL USO DE MEDICAMENTOS (DROGAS)

* Dres.: Alejandro Morales, Ximena Berrios y Francisco Quesney. (*)

Una buena definición de manifestación adversa al uso de medicamentos es la de Karch y Lasagna (1) que dice que es "cualquier manifestación que sea nociva y fortuita y que ocurra a dosis apropiadas del medicamento indicado, en su uso profiláctico, diagnóstico o terapéutico, en el hombre...". Estos conceptos fueron modificados posteriormente para introducir en la definición plazos razonables de tiempo de aparición de las reacciones después de utilizado el medicamento.

Frecuencia:

La magnitud del problema de las reacciones adversas es poco conocida, aun cuando todos los médicos se han enfrentado con reacciones a drogas, en más de una oportunidad, a lo largo de su carrera. En el material bibliográfico disponible, Karch y Lasagna (2) han adelantado algunas cifras. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes hospitalizados: a) En los diferentes estudios realizados se han obtenido incidencias que van de 6 a 15% en Unidades de Tratamiento Intensivo, de 2 a 3% en Cirugía, de 2 a 6% en Siquiatría, y de 1 a 2% en Ginecología, Obstetricia, Pediatría y Recién Nacidos. b) Las reacciones adversas son responsables del 1 a 3.5% de los egresos hospitalarios en servicios de Medicina General, y del 0.3 al 1% de los egresos hospitalarios generales. c) La letalidad por reacción al uso de medicamentos varía entre 0 y un 0.56% en los estudios analizados.

Formas de manifestarse y mecanismos de acción

Las manifestaciones clásicas de reacción adversa a medicamentos, independientemente de sus mecanismos, se pueden dividir en tres tipos según la dosis de la droga y la respuesta de la persona (3):

- efecto habitual, en una persona susceptible a dosis bajas, inferiores a las normales del medicamento (HIPERSENSIBILIDAD O METAREACCION)
- efecto inhabitual o inusual a cualquier dosis (IDIOSINCRASIA)
- respuesta teóricamente predecible por SOBREFECTO del medicamento o combinaciones de éstos producida por una sobredosis última, efectiva.

La HIPERSENSIBILIDAD a una droga depende de varios factores: a) la droga o sus metabolitos deben ser antigénicos o capaces de actuar como haptenos para estimular la producción de anticuerpos, b) la reacción antígeno-anticuerpo o hapteno conjugado a proteína-anticuerpo debe desarrollarse en un ambiente apropiado para causar una lesión tisular, c) finalmente, se requiere del desarrollo de un proceso inflamatorio que exteriorice la reacción.

Cada uno de estos pasos está bajo un control genético diferente, lo que explicaría la discordancia entre la gran cantidad de drogas en uso y el escaso número que produce hipersensibilidad, ya que esta forma de reacción corresponde sólo a un 6-10% del total de reacciones adversas a drogas.

La IDIOSINCRASIA se produce por la unión covalente e irreversible, entre la droga y/o sus metabolitos con macromoléculas tisulares. Esta unión ocurre después de la activación metabólica de la droga, la que se realiza principalmente a nivel del sistema microsomal oxidativo hepático. Las reacciones de idiosincrasia se pueden dividir en las que producen efectos farmacológicos predecibles, pero con pequeñas cantidades de droga (hiperreectores), y los efectos inesperados. Estos últimos son los más frecuentes, y su gravedad puede llevar incluso a la muerte.

Es posible, aunque ello no ha sido demostrado, que esta unión covalente con macromoléculas tisulares produzca citotoxicidad directa o bien que ella inicie una respuesta inmunológica. En total esta forma de reacción representa sólo un 5% de las reacciones adversas a drogas.

Las REACCIONES POR SOBREDOSIS, con efectos farmacológicos teóricamente previsibles, representan 70-80% del total de reacciones, y se pueden dividir en aquellas en que la complicación es la prolongación de un efecto terapéutico deseado de la droga (hipoglicemia por insulina), y en otras en que los efectos secundarios indeseados son inseparables del efecto terapéutico deseado. No constituyen estrictamente reacciones adversas porque se supone que la dosis indicada ha sido la acertada. Sin embargo, por potenciación con otra droga o por déficit en su eliminación, con una dosis adecuada se puede obtener un sobreefecto último, real.

Para ilustrar mejor este problema, se puede recurrir a algunos datos de cantidad de reacciones adversas producidas por algunas drogas en particular, sobre el total de egresos hospitalarios por reacción a droga. Se

(*) Unidad Docente Asociada de Salud Pública. Escuela de Medicina, Univ. Católica.

utilizarán los datos de dos autores, Miller y Caranasos y cols., con cifras de 1974 (3).

Droga involucrada	Miller	Caranasos y cols.
Digital	17.7%	15.2%
Aspirina	11.9%	14.1%
Antibióticos	4.2%	18.6%
Corticoides	5.8%	5.7%
Anticoagulantes	5.4%	6.8%
Diuréticos	3.1%	13.5%
Antihipertensivos	6.2%	6.2%
Tranquilizantes + Antidepresivos	3.1%	8.5%

Hay que señalar además que la frecuencia de reacciones adversas aumenta con el uso concomitante de varias drogas; así un paciente que recibe seis drogas diferentes tiene un 5% de probabilidades de presentar alguna reacción adversa, la que aumenta a 40% si se emplean más de quince drogas diferentes.

Un 90% de las reacciones adversas a drogas son producidas por algunas de las siguientes drogas: ASPIRINA, DIGOXINA, ANTICOAGULANTES, DIURETICOS, ANTIMICROBIANOS, CORTICOIDES, HIPOGLICEMIANTE (4).

Se analizará a continuación el caso específico del grupo de las penicilinas, con énfasis en las reacciones de hipersensibilidad, por ser este antibiótico no sólo muy efectivo, sino que el más ampliamente usado en clínica y en diversos programas de profilaxis prolongada (Enfermedad Reumática, Venéreas, etc.)

Reacciones adversas a Penicilina

Las penicilinas representan uno de los mejores modelos de hipersensibilidad, siendo éste el efecto adverso más frecuente en ellas. Son además, sin duda alguna, la causa más frecuente de alergia a drogas.

La estructura básica de estos compuestos es un núcleo que está formado por un anillo thiazolidínico, unido a un anillo beta lactámico, al que se une una cadena lateral. Este núcleo es el responsable de la actividad antimicrobiana, y su modificación lleva a la pérdida de ésta. Aun cuando existen diversos tipos de penicilinas, **no hay evidencias de que ellas difieran entre sí en lo relativo a su potencial alérgico**, incluyendo la penicilina oral (5).

En un orden aproximado de frecuencia las manifestaciones alérgicas a penicilina son: rash maculopapular, rash urticarial, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven Johnson, anafilaxis.

Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con cualquier dosis de penicilina, por cualquier vía de administración, aunque es más frecuente la vía parental, y en pacientes de cualquier edad. Este fenómeno de hipersensibilidad puede ocurrir en pacientes sin historia previa de exposición a la droga, si se han sensibilizado a través de la llamada "contaminación ambiental", ya sea con hongos productores de penicilina, o bien por haber recibido la droga, sin saberlo.

La identificación de los compuestos químicos responsables de las manifestaciones adversas a penicilina ha significado un gran avance y en la actualidad se sabe que:

- la penicilina y sus productos de degradación, actúan como haptenos capaces de formar uniones covalentes estables con compuestos proteicos y adquieren así potencial antigénico. Esta unión a proteína se puede realizar in vitro, o in vivo al administrar la droga, o por contaminación (6),
- los haptenos individualizados corresponden en su mayoría a grupos peniciloil y en su minoría a otros como peniciloato, peniciloaldehído, penmaldil, etc., formados por apertura tanto del anillo beta lactámico, como thiazolidínico. Cabe mencionar aquí que la bencilpenicilina G per se puede actuar como hapteno,
- la cantidad en que estos haptenos se producen y no la severidad de las reacciones que pueden inducir, ha hecho que se clasifiquen en: 1.- Determinantes Antigénicos Mayores (grupo Peniciloil) y 2.- Determinantes Antigénicos Menores (Peniciloato, Peniciloaldehído, etc.) (7,8)

Los determinantes mayores son los responsables de las reacciones urticariales y no de la anafilaxia. Esto se ha tratado de explicar mediante un mecanismo de competencia por el antígeno (Peniciloil) entre anticuerpos IgG protectores y anticuerpos IgE específicos para peniciloil, donde los IgG actuarían como anticuerpos bloqueadores, impidiendo la reacción anafiláctica (8, 9, 10).

Los determinantes menores serían los responsables de la anafilaxia a penicilina y de otras reacciones sistémicas inmediatas (edema laríngeo, rinitis, etc.) (7,8,11). Estos determinantes menores no serían capa-

ces de inducir la formación de anticuerpos IgG bloqueadores (como en el caso de los determinantes mayores) por su escasa cantidad, y no habría por lo tanto competencia con la IgE específica para ellos. Consecuentemente, esta IgE es capaz de reaccionar con los determinantes menores sin tener que competir con

cantidades significativas de anticuerpos bloqueadores, produciéndose así la anafilaxia (10).

Las reacciones adversas a penicilina se pueden agrupar según la latencia de su presentación como sigue (12):

Latencia	Inmuno-Globulina	Hapteno	Manifestación
1.- Reacciones inmediatas (2-20')	IgE	— Peniciloato — Bencilpenicilina — Otros	— Anafilaxia — Asma — Urticaria — Edema laríngeo
2.- Reacciones aceleradas (1-72 hrs.)	IgG	— Bencilpeniciloil	— Urticaria — Edema laríngeo — Asma — Reacciones inflamatorias locales
3.- Reacciones tardías (más de 72 horas)	IgM y otros anticuerpos	— Bencilpeniciloil	— Urticaria — Exantema — Fiebre — Artralgias — Hemólisis — Granulocitopenia — Nefritis — Eosinofilia — Insuf. renal aguda — Trombocitopenia.

La incidencia de reacciones en general varía de 0.7 a 10% en diferentes estudios (13), entre los que cabe mencionar cifras de 4 a 5 por 100.000 para anafilaxia y de 1 a 2 por 100.000 para muerte por esta causa.

En cifras absolutas la mortalidad anual por anafilaxia en EE.UU. varía, según algunos autores entre 300 y 600 casos (3, 5).

No hay datos válidos sobre el problema en la literatura nacional.

La necesidad de identificar a los pacientes que presentan riesgos de reacción severa, ha hecho desarrollar una pauta para predecir esta eventualidad. En estas pautas se considera:

1.- **ANAMNESIS.**- Este elemento debe ser explorado exhaustivamente en cada enfermo que va a recibir la droga, en especial con respecto a individualización del tipo de penicilina, dosis, vía de administración, latencia de aparición de síntomas y caracterización de los mismos.

2.- **PRUEBAS CUTANEAS.**- En procura de métodos más precisos para predecir una posible reacción de hipersensibilidad se han desarrollado algunas pruebas (11, 14) para detectar IgE cutáneas fijas a mastocitos o basófilos:

a) sobre la base del uso de determinantes mayores se ha diseñado el test con peniciloil polilisina (PPL) que es capaz de predecir las reacciones tardías especialmente, ya que identifica solamen-

te IgE antideterminantes mayores.

- b) el test con peniciloato o derivados alcalinos hidrosolubles de la penicilina identifica sólo algunos determinantes menores y es capaz de predecir, usualmente, la reacción inmediata o shock anafiláctico.

Ambos tests usan reactivos preparados con los determinantes respectivos, ligados a polímeros de lisina, lo que los transforma en conjugados no inmunogénicos, incapaces de estimular la formación de anticuerpos y por lo tanto, inocuos.

Dado que no se han identificado todos los determinantes de la hipersensibilidad, el uso de los tests mencionados sólo tiene valor predictivo frente al 90 o 95% de las personas en riesgo. En todo caso, el test con PPL, si bien está disponible para la venta en USA con el nombre comercial de Pre-Pen, no existe en Chile. El test con peniciloato no se fabrica comercialmente ni siquiera en USA por consideraciones dudosas de costo-efectividad.

Algunos autores preconizan (11) el uso de la penicilina G en reemplazo de los tests aludidos o como complemento de ellos, pero su uso se asocia a una inaceptable incidencia de reacciones adversas graves (3). En efecto, no sólo puede dar reacciones falsamente negativas en personas sensibles (e incluso bloquear una reacción al actuar como antígeno monovalente), sino que aun, usada en las pequeñas dosis necesarias para test cutáneo, puede sensibilizar a la persona que previamente no lo estaba y, lo que es más grave, puede desencadenar una reacción inmediata. Finalmente, en el caso que demuestre positividad no discrimina si la persona sensible está en riesgo de hacer una reacción precoz o tardía.

Por todo lo anotado, **no es aconsejable** el uso de la penicilina G como reactivo, y al no contarse con reactivos inocuos completos y de uso comercial, el test cutáneo en nuestro medio tiene escaso valor predictivo y no está exento de riesgo.

- 3.- **PRUEBAS SERICAS.**- La necesidad de identificar a los pacientes que presentan riesgo de reacción sévera, sin el peligro que significa el uso de las pruebas cutáneas con penicilina G corriente, ha desarrollado métodos de cuantificación in vitro de anticuerpos séricos. De éstos, la prueba de Radioalergoabsorción (RAST) (15, 16) mediante radioinmunoensayo, es la que se emplea en la actualidad para determinar tasas de IgE alergoespecíficas para

penicilina, ya que ella no expone al paciente al riesgo del contacto con la fracción antigénica.

Desgraciadamente, tiene la limitación de que sólo identifica determinantes mayores ya que no ha sido posible desarrollar con éxito un test de RAST para los determinantes menores (10).

En síntesis, resulta difícil un enfrentamiento racional y normatizado del problema. La reacción adversa más frecuente es la hipersensibilidad, y un porcentaje importante de ellas corresponde a reacciones inmediatas. Lamentablemente la prueba cutánea, con la técnica usada a nivel nacional (penicilina G corriente), es riesgosa (3, 5, 12) e impropcedente por:

- a) riesgo de sensibilización de pacientes no expuestos anteriormente a la droga,
- b) riesgo de anafilaxis en pacientes previamente sensibilizados, y porque
- c) la presencia de un test negativo no excluye las posibilidades de reacción,
- d) un test positivo no discrimina en cuanto al tipo de reacción que presentará el paciente (inmediata o tardía).

No debe emplearse por ningún motivo la prueba conjuntival por el riesgo de dañar el globo ocular con una prueba que no es de utilidad.

La técnica de desensibilización que se plantea con frecuencia no es un procedimiento recomendable por los riesgos que involucra y porque debe ser repetida cada vez que se proponga el uso de la droga, ya que su efecto no es permanente.

Recomendaciones prácticas

Estas van destinadas a prevenir las reacciones inmediatas (en especial el shock anafiláctico) y a prevenir la sensibilización de los pacientes.

- 1.- Una anamnesis detallada, a pesar de las limitaciones que presenta, puede ser de gran utilidad.
- 2.- Usar penicilina fresca, es decir, recién preparada y administrarla en flebos de goteo rápido en los casos de uso endovenoso. Por ser altamente inestable en solución, la penicilina no debe administrarse en fleboclisis prolongada, ni deben dejarse frascos con solución preparada para usar posteriormente. Recordar que los productos de degradación son responsables de reacciones de hipersensibilidad.
- 3.- Saber reconocer precozmente cualquier manifesta-

ción de reacción adversa, y disponer rápidamente de los medios necesarios para su tratamiento.

- 4.- Un equipo mínimo debe incluir jeringas y agujas desechables, ligadura venosa, epinefrina, clorprometón y corticoides. La droga de elección en la anafilaxis es la **epinefrina**, y debe ser la primera que se administre (14).
- 5.- Usar una buena técnica de administración intramuscular profunda en el caso de las penicilinas benzatinas, ya que se han descrito casos de paro cardíaco por el paso endovenoso de cristales de penicilina, los que serían miocardiotoxicos o bien actuarían

a través de anafilaxis (17).

- 6.- Uso de pruebas de radioinmunoensayo en los pacientes que requerirían uso de penicilina en forma electiva, y en los que se sospecha alergia.
- 7.- Debido a la ausencia de datos nacionales y de normas claras, sería conveniente desarrollar una farmacovigilancia para reunir los antecedentes de cada caso que presente reacciones a drogas, usando protocolos estandarizados y así adquirir información sobre la cantidad y calidad del problema a nivel nacional.

REFERENCIAS

- 1.- Karch, F.E., Lasagna, L. "Adverse Drug Reactions". J.A.M.A. 234: 1236-41, 1975.
- 2.- Karch, F.E., Lasagna, L.: "Adverse Drug Reactions in the United States. In Melmon, K.L.; Morelli, H.F.: Clinical Pharmacology. Basic Principles and Therapeutic. Chapter 20. McMillan, N. York, 1980.
- 3.- Melmon, K.L.; Morelli, H.F.: Clinical Pharmacology. Basic Principles and Therapeutic. Chapter 20. McMillan, N. York, 1980.
- 4.- Harrison, T.R.: Principles of Internal Medicine. Pág. 383. McGraw-Hill. N. York, 1980.
- 5.- Goodman, L.S.A., Gilman, L.: Pharmacological Bases of Therapeutics. Pág. 1128. McMillan, N. York, 1980.
- 6.- Braude, A.I.; Antimicrobial Drug Therapy; p. 135. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.
- 7.- Levine, B.B., Redmond A.P., Fellner, M.J.: Penicillin allergy and the heterogenous, immune responses of man to benzylpenicillin. J. Clin. Invest. 45:1895, 1966.
- 8.- Levine, B.B.: Immunologic mechanism of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. N. Engl. J. Med. 275:1115, 1966.
- 9.- Voss, H.E., Redmond, A.P., Levine, B.B.: Clinical detection of the potencial allergic reactor to penicillin by Immunologic Tests. J.A.M.A. 196:679, 1966.
- 10.- Bisno, A.L.: Treatment of Infective Endocarditis. Chapter 14. N. York, Grune and Stratton, Inc. 1981.
- 11.- Levine, B. and Zolov, D.M.: "Prediction of penicillin allergy by Immunological Test". J. Allergy 43:231, 1969.
- 12.- Eisen, H.N.: Immunology. Harper and Row. Pág. 517. Hegerstown, Maryland, 1980.
- 13.- Idsoe, O., Guthe, T., Willcox, R.R. et al.: Nature and extent of penicillin side-reactions. Bull. Wld. Hlth. Org. 38:159, 1968.
- 14.- Brown, B. et al.: "Penicilloyl-polylysine as an intradermal test of penicillin sensivity". J.A.M.A. 189:599-604, 1964.
- 15.- Parker, C.W.: "Drug Allergy". N. Engl. J. of Med., 292:511, 1975.
- 16.- Graef, J., Manual of Pediatric Therapeutics. Pág. 464. Little, Brown and Co., Boston, 1980.
- 17.- American Hospital Formulary Service: The penicillins 8:12. Published by the American Society of Hospital Pharmacists, Washington D.C., 1980.

