

Reacciones adversas a medicamentos, antígenos farmacológicos, su relación con la Inmunotoxicología.

Adverse drug reactions, pharmacological antigens, their relationship with immunotoxicology.

Autores:

1. Dr. Yunior González Freyre

Especialista 1^{er} grado en Medicina General Integral y Toxicología. Profesor asistente. Investigador agregado. Centro Nacional de Toxicología (Cenatox)

Autor para la correspondencia: ygfreyre@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3301-2599>

2. Dra. Aliuska Leal Venta.

Especialista 1^{er} grado en Medicina General Integral y Organización y táctica de Servicios Médicos. Profesor asistente. Centro Nacional de Toxicología (Cenatox)

ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-6347-8618>

3. Dra Felicia Morales Peña.

Especialista 1^{er} grado en Medicina General Integral y Farmacología. Profesor instructor. Centro Nacional de Toxicología (Cenatox)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7035-0573>

4. Yamilet García González

Especialista 1^{er} grado en Medicina interna, MsC en Toxicología Clínica y en Prevención del uso indebido de drogas. Profesora e investigadora auxiliar. Centro Nacional de Toxicología (Cenatox)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5730-2585>

5. Yudisleidy Esmoris Mena

Especialista 1^{er} grado en Medicina General Integral y Toxicología. MsC. en Prevención del uso indebido de drogas. Centro Nacional de Toxicología (Cenatox)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3172-0994>

RESUMEN

Las reacciones adversas a medicamentos constituyen motivo frecuente de consulta en las instituciones de salud. En Cuba se realiza un monitoreo adecuado de las mismas con la implementación del modelo de reporte de sospecha de reacciones adversas por lo que se lleva a cabo la Farmacovigilancia. Se plantearon los siguientes objetivos: Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos desde el punto de vista conceptual y de su clasificación. Describir los tipos de reacciones adversas según el mecanismo de acción e identificar la relación que existe entre las reacciones adversas a medicamentos, los antígenos farmacológicos y la Inmunotoxicología. Se revisó literatura actualizada de sitios como Scielo, Pubmed y ScienceDirect. Las categorías de causalidad establecen la relación que existe en la aparición de un acontecimiento clínico y la administración de un fármaco, para evaluar la misma se utiliza el algoritmo de Naranjo. Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos responden a una elevada morbi-mortalidad y a costos extraordinarios. Se caracterizaron las reacciones adversas a medicamentos, se describió los tipos según su mecanismo de acción y se identificó la relación que existe entre las mismas con los antígenos farmacológicos y la Inmunotoxicología.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamentos, Inmunotoxicología, Hipersensibilidad.

ABSTRACT

Adverse drug reactions are a frequent reason for consultation in health institutions. In Cuba, adequate monitoring of them is carried out with the implementation of the model for reporting suspected adverse reactions, for which Pharmacovigilance is carried out. The following objectives were set. To characterize adverse drug reactions from the conceptual point of view and their classification. Describe the types of adverse reactions according to the mechanism of action and identify the relationship between adverse drug reactions, pharmacological antigens and immunotoxicology. Updated literature from sites such as Scielo, Pubmed and Science Direct was reviewed. The categories of causality establish the relationship that exists between the appearance of a clinical event and the administration of a drug. The Naranjo algorithm is used to evaluate it. Hypersensitivity reactions to drugs respond to high morbidity and mortality and extraordinary costs. Adverse drug reactions were characterized, the types were described according to their mechanism of action, and the relationship between them with pharmacological antigens and immunotoxicology was identified.

Keywords: Adverse drug reaction, Immunotoxicology, Hypersensitivity.

INTRODUCCIÓN

Existen enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la depresión, las dislipidemias, entre otras que guardan estrecha relación con la edad, para las que se requiere el uso de diversos fármacos, a esta situación se le conoce con el nombre de polifarmacia. Se estima que más del 40% de los adultos mayores usan 5 medicamentos o más, y el 12% utiliza 10 o más fármacos diferentes. ⁽¹⁾

El uso inadecuado de medicamentos conlleva a que aparezcan reacciones adversas en los pacientes que pueden dar al traste con la vida de los mismos. Se ubican dentro de las 10 primeras causas de muerte en muchos países lo que representa un elevado gasto económico para los mismos. ⁽²⁾

En Cuba no se encuentra dentro de las primeras causas de muerte, pero esto no le resta valor al tema pues si es causa frecuente de asistencia a los cuerpos de guardia. Cabe señalar que existe un subregistro de las notificaciones de reacciones adversas pues muchas veces los médicos de asistencia no las informan y no es de carácter obligatorio el reporte de las mismas.

En Cuba la detección y reporte de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) es prioridad del sistema cubano de Farmacovigilancia. Este se encarga de seguir prioritariamente los efectos adversos graves, mortales, de baja frecuencia de aparición, los que no se describen en la literatura así como los que afectan al hígado y sistema hematológico, además de los grupos de riesgo y las poblaciones especiales. ⁽²⁾El Centro Nacional de Toxicología se encarga de reportar todas las RAM que son consultadas al local de información de urgencias.

La Farmacovigilancia es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos. ^(3,4)

Dentro de esta se encuentran un grupo de acciones clínicas, reguladoras y administrativas así como actividades científicas e informativas que se llevan a

cabo con el apoyo de profesionales de la salud vinculados a las universidades, pacientes y la industria farmacéutica en general.⁽⁵⁾

En muchos países se vincula al paciente en el proceso de reporte de sospecha de reacciones adversas, diferentes estudios demuestran que es una alternativa que facilita el logro de los objetivos de la Farmacovigilancia. Por ejemplo Holanda demuestra un compromiso notable y resultados sobresalientes, en el período 2004/2007 recibió 2.522 reportes de reacciones adversas y para el 2015 alcanzó a recibir 8000 reportes por pacientes. ⁽⁶⁾

En Cuba en las primeras fases de ensayos clínicos de los candidatos vacunales Soberana y Mambisa se le entregó a los voluntarios una hoja de monitoreo de eventos adversos con el fin de que se plasmara en la misma todas las manifestaciones clínicas que presentaran durante el desarrollo del ensayo para poder cumplir con el reporte de los mismos.

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma. Sin embargo, el primer testimonio formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, cuando Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”. La llamada “explosión farmacológica” después de la Segunda Guerra Mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte o a la dependencia. ⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define RAM como la “reacción nociva y no deseada, tras la administración de un fármaco a dosis habituales en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”.^(2, 3, 7, 8, 9)

OBJETIVOS

1. Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos desde el punto de vista conceptual y de su clasificación.
2. Describir los tipos de reacción adversa según su mecanismo de acción.

3. Identificar la relación existente entre las reacciones adversas a medicamentos, los antígenos farmacológicos y la Inmunotoxicología.

Las RAM pueden clasificarse atendiendo a diferentes criterios lo que le confiere importancia vital al manejo de las mismas:

1-Según el grado de severidad:

- Leve: Reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de tratamiento ni antidototerapia. Síntomas y signos tolerados por el paciente.
- Moderada: Provocan hospitalización o atención en servicio de urgencia, requiere cambio en el tratamiento farmacológico y antidototerapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.
- Grave: Causa o prolonga la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requiere la suspensión del fármaco causante de la reacción y antidototerapia. Tienen acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- Mortales: Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
(2,3,10,11)

2-Según la incidencia de aparición:

- Muy frecuente: Se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. (Se expresa $\geq 1/10$).
- Frecuente: Menos que 1/10 pero más que 1/100

- Infrecuente: Menos de 1/100 pero más que 1/1000.
- Rara: Menos de 1/1000 pero más que 1/10000.
- Muy rara: Menos de 1/10000.

3-Según el grado de conocimiento:

Conocida: aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.

- Poco conocida: hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.
- Desconocida: no existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.
- Contraria al mecanismo de acción: y además no descrita. ⁽²⁾

4-Según el mecanismo de producción farmacológica:

- **RAM Tipo A (Aumentadas):** Son reacciones dosis dependientes, y desde el punto de vista clínico, previsibles.
- **RAM Tipo B (Raras):** No dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis sub terapéuticos y son más graves que las anteriores. Incluyen las reacciones idiosincráticas, debidas a las características específicas del paciente con un componente genético, y a las reacciones alérgicas o de

hipersensibilidad con un componente genético, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico.

- **RAM Tipo C (Crónicas):** Aparecen a consecuencia de tratamientos prolongados, que pueden prolongarse por meses o incluso años. Aparecen a causa de la interacción permanente mantenida de un fármaco con un órgano diana.

- **RAM Tipo D (Demoradas):** Corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco, y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional, y no continuada.

- **RAM Tipo E (Al final del uso):** Ocurren al retirar la administración del medicamento. Su manejo consiste en reintroducir el medicamento y retirarlo lentamente.

- **RAM Tipo F (Fallo inesperado de la terapia):** Son reacciones adversas relacionadas con la dosis y a menudo ocasionadas por interacciones medicamentosas. Su manejo se hace incrementando la dosis o considerando efectos de otra terapia concomitante. (2,3,10,11,12)

Categorías de causalidad.

Las categorías de causalidad descritas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala (WHO-UMC) son las siguientes: (Inspección, Vigilancia y Control, Instituto Nacional de Vigilancia y Medicamentos (INVIMA), 2015)

Definitiva: Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la

administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una reexposición concluyente.

Probable: Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.

Posible: Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable: Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condicional/No clasificada: Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo el examen.

No evaluable/Inclasificable: Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. (3, 10, 11)

Para evaluar la causalidad de las RAM se utiliza el algoritmo de Naranjo como se visualiza en la siguiente tabla

	PREGUNTAS	SI	NO	NO SE SABE	PUNTOS
1	¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2	¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3	¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4	¿Reapareció la reacción adversa tras la administración del fármaco?	+2	-1	0	
5	¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6	¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7	¿Se detectó el fármaco en la sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	

8	¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9	¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10	¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntuación total					

Fuente: (Grupo de Farmacovigilancia de la red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica Red PARF de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la salud (OPS/OMS), 2010)

Puntuación: Definida: 9 o más puntos.

Probable: 5-8 puntos.

Posible: 1-4 puntos.

Dudosa: 0 o inferior. ^(3,11)

Por otra parte y de vital interés en el tema que se trata las reacciones por hipersensibilidad a fármacos son responsables de una morbi-mortalidad y costos extraordinarios, pero están subestimadas.

El último metaanálisis de 33 publicaciones seleccionadas en pacientes hospitalarios destacan una frecuencia de reacciones adversas a fármacos en un 15,1-30% de los pacientes hospitalarios, graves en el 6,7% y de estas reacciones adversas no son previsibles el 23,8%, entre las cuales se encuentran las alérgicas. Las reacciones alérgicas son responsables del 6-10% de todas las RAM. ⁽¹²⁾

Las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados debe dividirse en dos categorías: las que causan ingreso como consecuencia de las mismas y los pacientes que estando ingresados por otras causas la desarrollan como consecuencia del tratamiento impuesto para su entidad de base.

Se conoce que los pacientes que acuden a consulta de alergia en España, la alergia a medicamentos fue el motivo de consulta en el 14,7% de los casos y en niños el 11,6%. Hay que señalar que en los niños son muy frecuente las enfermedades exantemáticas por lo que a veces no se puede esclarecer que las lesiones cutáneas sean los medicamentos o la misma enfermedad.

Estos medicamentos se deben suspender por prudencia pero no se deben catalogar como alérgicos a fármacos que en un momento determinado de sus vidas les pudieran ser útiles.

Anteriormente se hace alusión al grupo de reacciones adversas que se clasifican según su mecanismo de acción, se abordarán ahora cada una de ellas por la importancia que tiene el estudio de las mismas.

Reacciones tipo A o previsibles.

Estas pueden aparecer en cualquier persona tratada, generalmente son leves y guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco, son dosis dependiente y explican el 80% de los efectos adversos del medicamento. ⁽¹²⁾

Dentro de estas podemos encontrar las siguientes:

1-Sobredosis o "Toxicidad"

En este caso el daño se relaciona con la acción terapéutica primaria, por ejemplo la hemorragia con el uso de anticoagulantes o la aparición de bradicardia por beta-bloqueadores, Hay que señalar que cuando el daño proviene de errores en la prescripción o la administración de dosis muy elevadas no se habla de RAM, se refiere a las que pueden aparecer como consecuencia de la farmacocinética del medicamento o a alteraciones en la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de la sustancia en sí. Otro ejemplo a citar es el uso de

Acetaminofén en pacientes que presenten déficit enzimático (Glutati6n sintetasa) lo que puede elevar la toxicidad del mismo.

2-Efecto colateral

LA RAM guarda estrecha relaci6n con la acci6n terap6utica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acci6n. Ejemplo de este es el sangramiento digestivo que puede producirse con el uso de la Aspirina.

3-Efecto secundario

En este caso la reacci6n adversa tiene que ver con una acci6n farmacol6gica diferente a la de la terap6utica primaria del medicamento. Ejemplo de estos est6n la sequedad de piel y mucosas que pueden dar los antihistam6nicos y los antidepressivos tric6clicos por el efecto anticolin6rgico que poseen.

4-Interacciones medicamentosas

Se pone de manifiesto cuando hay modificaci6n del efecto de una droga por otra administrada antes, durante o despu6s de la primera. Estas se enmarcan en tres tipos fundamentales: Farmacocin6ticas, Farmacodin6micas y farmac6uticas. ⁽¹³⁾

Reacciones tipo B o imprevisibles.

Estas son menos frecuentes, no dependen de la respuesta del paciente y no est6n relacionadas con la dosis. Entre ellas est6n las reacciones de hipersensibilidad por un mecanismo inmunol6gico. Hay que se~alar que en estos casos existe un contacto previo con el medicamento implicado, aparecen a dosis m6nimas y recurren si hay una nueva exposici6n al f6rmaco. Los pacientes pueden presentar cuadros urticariantes incluyendo angioedema e incluso desencadenar el asma, es decir la cl6nica es de tipo al6rgico.

Dentro de las reacciones tipo B se incluyen la intolerancia y la idiosincrasia.

La intolerancia es un efecto exagerado del f6rmaco a la dosis aconsejada. Podemos citar como ejemplo la aparici6n de tinnitus con bajas dosis de salicilatos.

(12)

Las reacciones idiosincráticas son no características, generalmente inexplicables desde el punto de vista farmacológico. Suelen tener una base genética como la aparición de crisis en los pacientes con porfiria que usan barbitúricos y la anemia hemolítica en pacientes que usan algún antioxidante y presentan déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa eritrocitaria.

No hay diferencias claras entre la idiosincrasia y la intolerancia aunque se conoce que en la segunda los efectos pueden ocurrir de manera potencial en cualquier individuo mientras que en la idiosincrasia casi siempre se ve en poblaciones especiales.

Dentro de las reacciones de origen inmunológico (Inmunoalergias) se encuentran 4 que se desprenden de sus mecanismos básicos:

Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.

Estas reacciones necesitan de una sensibilización previa que conlleve a la presencia de IgE específica frente al medicamento, o a un metabolito del mismo como producto de su biotransformación, uniéndose este a la superficie de los basófilos y los mastocitos. Hay que señalar que esta primera fase es asintomática. Una vez unida la IgE a los mastocitos y basófilos, cuando la persona se pone en contacto con el medicamento este se une a las proteínas transportadoras y el complejo hapteno-portador enlaza 2 moléculas de IgE específicas que está unida a la superficie celular de los mastocitos lo que provoca la liberación de mediadores químicos con actividad vasoactiva.

Estos mediadores que son liberados son los responsables de la aparición de las manifestaciones clínicas como angioedema, prurito, urticaria. Cabe destacar que si el edema afecta la laringe puede conllevar a la aparición de disfonía que se acompaña de estridor y dificultad para respirar, se está entonces al frente de un cuadro grave. Se pueden observar trastornos gastrointestinales e hipotensión. ⁽¹²⁾

No se puede olvidar que la aparición de estas reacciones guarda estrecha relación con la vía de exposición ya que si la administración del fármaco es por vía oral generalmente van a presentarse manifestaciones cutáneas y respiratorias y si es

por vía parenteral va a predominar las alteraciones cardiovasculares y la hipotensión.

Dentro de las reacciones mediada por IgE la anafilaxia es la más grave y se debe pensar en ella cuando el comienzo de los síntomas es brusco y están afectados más de dos órganos a la vez. Las lesiones en piel tienden a aparecer más tardíamente.

Los medicamentos que con más frecuencia tienden a producir este tipo de reacciones son los betalactámicos, los bloqueantes neuromusculares, el látex, los compuestos de platino entre otros

Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes del complemento y células efectoras (Citotóxicas).

Son reacciones que son poco frecuentes, requieren de la presencia de IgG en ocasiones de IgM, se pone de manifiesto en pacientes que reciben tratamientos de forma prolongada y a dosis elevadas.

En ellas el medicamento se une a la superficie celular y juega el papel de antígeno dando lugar a la formación de anticuerpos que se unen a la membrana celular de forma que los macrófagos causan la destrucción de la célula. El consumo de complemento puede variar en este tipo de reacciones.

Generalmente dentro de las manifestaciones que más se encuentran está la anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia, lo que conlleva a que su diagnóstico en ocasiones sea complejo estas pueden corresponderse con otras entidades por lo que el diagnóstico se realiza a veces cuando ocurren nuevas exposiciones al medicamento y hay recurrencia de la sintomatología incluso con dosis más bajas. El cuadro clínico puede ser desde muy grave con peligro para la vida e incluso presentarse de forma asintomática. Suele aparecer de 5 a 8 días después de la exposición pero su período de latencia puede durar meses.

Los medicamentos que pueden desencadenar este tipo de reacción son múltiples y dentro de ellos tenemos a la carbamazepina, la heparina, propiltiuracilo, la

quinidina, los betalactámicos, la vancomicina así como los AINES que son tan usados hoy en día.

Tipo III: Reacciones del tipo “Enfermedad del suero”, mediadas por IgG

En estas reacciones el fármaco actúa como un antígeno soluble y se une a anticuerpos específicos del tipo IgG, formando inmunocomplejos que precipitan en diferentes tejidos, estas se observan con poca frecuencia. Estos inmunocomplejos se unen a los receptores Fc de la IgG o a los receptores de las células inflamatorias desencadenando este tipo de respuesta. Ya cuando el organismo se expone nuevamente al medicamento produce la respuesta mucho más precoz y con mayor gravedad.

Generalmente los síntomas y signos tienden a aparecer a los 7 días después de la exposición, cuando se alcanzan las cantidades suficientes de anticuerpos para que aparezcan las manifestaciones clínicas. ⁽¹²⁾

Enfermedad del suero:

Dentro de los fármacos más involucrados están los Betalactámicos (Cefaclor) así como el Sulfaprím y se ha descrito su aparición con el uso de anticuerpos monoclonales y las globulinas antilinfocíticas. Tiende a iniciarse entre los 2 y 21 días después de la administración del medicamento.

Su forma clásica se acompaña de exantema urticarial, glomerulonefritis aguda, fiebre y en ocasiones adenomegalia.

Fiebre medicamentosa:

Dentro de los medicamentos implicados están la azatioprina, el sulfaprím, la sulfasalazina entre otros. La fiebre suele ser el único signo aunque se puede acompañar de exantema no urticariano.

Vasculitis:

Se presentan por la administración de fenitoina, alopurinol, diuréticos tiazídicos y los betalactámicos. Aparecen púrpuras palpables que afectan a las extremidades inferiores y que en ocasiones afectan al sistema digestivo o al riñón.

Tipo IV: Alergia mediada por células.

Se trata de reacciones que se desencadenan desde horas hasta días después del organismo ponerse en contacto con el antígeno para que se desarrolle la activación y expansión de las células T, por lo que entonces también se denominan reacciones de hipersensibilidad retardadas. Dentro de las células se encuentran los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, generalmente las manifestaciones son a nivel de la piel ya que este órgano es un importante reservorio de células T de memoria efectoras, que son capaces de reaccionar si los antígenos penetran la barrera cutánea o se diseminan desde la sangre llegando a la piel.

Estas células producen múltiples tipos de respuesta inflamatoria e dependencia de las citoquinas dando lugar a los subtipos de reacciones tipo IV. Para centrarnos en el tipo de reacción que está presente debemos apoyarnos en los datos histológicos y de laboratorio.

Reacciones tipo IVa

Está mediada por linfocitos Th1, con secreción de INF- γ ; TNF α , e IL-18 con la consiguiente activación de macrófagos. Se pone manifiesto una dermatitis de contacto que aparece cuando la aplicación de medicamentos es por vía tópica caracterizada por eritema con vesículas o flictenas que evolucionan a costras. El período latencia varía desde 7 y hasta 21 días.

Reacciones tipo IVb

En estas se manifiesta una respuesta Th2 con secreción de IL-4, IL-5, IL-13, que desencadena la liberación de IgE e IgG4, respuesta de basófilos y mastocitos así como desactivación de macrófagos.

Se observa en los exantemas morbiliformes (maculopapulosos) que son erupciones cutáneas de elementos rosados con diferente intensidad cromática. Puede existir escozor pero de intensidad variable. La cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies son respetadas. La mayoría de estas reacciones son mediadas por células T y puede recurrir décadas después de producirse la reacción, lo que no ocurre con las reacciones mediadas por IgE.

En pacientes no sensibilizados previamente estos exantemas tienden a aparecer entre 4 y 21 días, casi siempre si el exantema aparece al tercer día o antes se debe pensar en una probable etiología infecciosa.

Dentro de este grupo se encuentra el Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, es una reacción grave que se acompaña de exantema cutáneo e hipertermia llegando en ocasiones al fallo multiorgánico. Las manifestaciones aparecen generalmente antes de las 8 semanas. (12,14)

La presencia de linfocitos CD8 circulantes es el hallazgo más evidente y puede persistir hasta meses después de retirar el medicamento. Dentro de los fármacos que lo pueden desencadenar tenemos a la carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, entre otros.

Reacciones IVc

Las células T Citotóxicas tienen la capacidad de migrar al tejido inflamado e inducir apoptosis de las células tisulares, estas son importantes en el mecanismo de acción tóxica de variadas reacciones retardadas como las dermatitis de contacto y las hepatitis inducidas por fármacos como el halotano y el Ketoconazol.

En este subtipo de reacción se debe hacer alusión al síndrome de Steven-Johnson y la necrosis tóxica epidérmica por la elevada mortalidad que tienen asociada. Estos se caracterizan porque el paciente presenta lesiones bullosas mucocutáneas con necrosis y despegamiento de la epidermis, además fiebre elevada. El diagnóstico entre uno y otro se lleva a cabo por el grado de extensión de las lesiones. Si es menos de un 10% estamos hablando de un Síndrome de Steven-Johnson, si está entre un 10-30%, se habla de una etapa intermedia entre

uno y otro, pero si la necrolisis es superior a un 30% ya estamos en presencia de una necrolisis tóxica epidérmica. La patogenia de estas entidades ocurre por la expansión incontrolada de células T oligoclonales, estimuladas de forma masiva tras la exposición al medicamento.

Pueden existir reacciones órganos específicos sin afectación cutánea como la neumonitis, la nefritis intersticial y la hepatitis inducida por fármacos, todas con un diagnóstico etiológico difícil. (12,14)

Reacciones tipo IVd

Estas se acompañan de una inflamación neutrofílica estéril mediada por células T, Hay una pustulosis exantemática generalizada aguda que también se ha descrito dentro de la psoriasis pustulosa. (14)

En un estudio realizado en el período comprendido entre el 2004 y el 2013 sobre las reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia de aparición publicado en la revista cubana de salud pública se demostró que de acuerdo al mecanismo de producción de las 51 523 notificaciones de RAM, 25817 reacciones (50,1 %) pertenecen a los efectos tipo B y 21 030 reacciones (40,8%) a los efectos tipo A. El resto de las reacciones quedó agrupada como no clasificable con 4 676 notificaciones (9,1 %) al no contar con los elementos para incluirla en la clasificación anterior. El mayor porcentaje de RAM de baja frecuencia de tipo B, estuvo dada por hipersensibilidad. Como ejemplos se pueden citar a los antimicrobianos, específicamente las penicilinas que ocasionaron rash, urticaria, edema angioneurótico, shock anafiláctico, entre otros y la necrolisis tóxica epidérmica y el síndrome de Steven Johnson ocasionado por cotrimoxazol. Por otra parte, los AINES se relacionaron con petequias por piroxicam, broncoespasmo por ibuprofeno y dipirona. (15)

Cuando se hace un análisis minucioso de las RAM se puede apreciar que las reacciones adversas tipo B tienen una baja frecuencia de aparición pero su importancia radica en la gravedad de las diferentes manifestaciones que puede desarrollar el paciente como son la necrolisis tóxica epidérmica y el síndrome de

Steve- Johnson que presentan una mortalidad que puede ir desde un 5 hasta un 40%., sin dejar de mencionar el compromiso de diferentes órganos que además se pueden afectar.⁽¹⁵⁾

Los antígenos farmacológicos y su capacidad alergénica.

Se conoce que en muchos países ocurre el fenómeno de la polifarmacia y Cuba no está exenta de esta situación. Los pacientes se exponen a gran variedad de fármacos por lo que se sensibilizan a los mismos.

Cualquier medicamento puede desencadenar una reacción de hipersensibilidad pero las sustancias que poseen un peso molecular inferior a 5000 Dalton tienen poco valor antigénico por lo que el sistema inmune responde a sustancias que posean menos de 1000 Dalton. Cabe señalar que son antígenos completos las hormonas, enzimas, proteínas heterólogas ya que pueden desencadenar una respuesta mediada por IgG o IgE.

Las sustancias de bajo peso molecular se biotransforman de compuestos no polares y liposolubles a sustancias polares e hidrosolubles para facilitar su excreción mediante un proceso de detoxicación, todo esto ocurre como consecuencia de una bioactivación metabólica. Si uno de los fármacos o sus metabolitos no se detoxifica ocurre entonces el daño celular directo o puede aparecer entonces una reacción de hipersensibilidad. ⁽¹²⁾

Las RAM vistas desde el punto de vista inmunotoxicológico.

La Toxicología como especialidad interdisciplinaria se encarga de estudiar los diferentes mecanismos de acción tóxica con un enfoque propio de la Inmunología y a esta rama se le conoce como Inmunotoxicología.

El sistema inmune no se encuentra localizado en uno o varios órganos específicos sino que está diseminado en muchos órganos linfáticos en todo el cuerpo. En el cuerpo humano existen órganos linfáticos primarios como el timo, la médula ósea, y secundarios como el hígado, el bazo y los ganglios o nódulos linfáticos. Existen células inmunitarias que se encuentran diseminadas por todo el cuerpo o fijas en los tejidos, estas son las células dendríticas y los linfocitos. Las células dendríticas

son las más eficaces en presentar antígenos, se encuentran transitando por el torrente sanguíneo y son atraídas a los tejidos periféricos por las citoquinas.

Este responde de forma muy puntual ante determinados antígenos con disímiles respuestas específicas siendo capaz de discriminar entre lo que es propio y lo extraño pues diferencia una serie de proteínas que se encuentra en la superficie de las células y que son diferentes por causa genética en cada individuo, nos referimos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Esta defensa que se produce tiene dos modalidades, una de carácter inespecífico conocida como inmunidad innata y la otra que es específica ante el agente que la provoca cuyos estímulos sucesivos incrementan la respuesta y se habla entonces de la inmunidad adquirida.

Los xenobióticos modulan la función del sistema inmune de diferentes maneras:

- ✓ Pueden bloquearlo conocido como Inmunodepresión o Inmunosupresión.
- ✓ Lo pueden estimular conllevando a que se produzca la alergia o hipersensibilidad.
- ✓ Lo distorsionan poniéndose de manifiesto las reacciones contra el propio cuerpo o autoinmunidad. ⁽¹⁶⁾

Se citan a continuación varios ejemplos de cómo diferentes xenobióticos son capaces de regular la respuesta inmunitaria en el organismo.

Los metales a concentraciones elevadas casi siempre producen inmunosupresión, sin embargo a concentraciones muy bajas son capaces de estimularlo. Se puede citar al Arsénico en el que su inmunorregulación está llena de desacuerdos ya que existen disímiles especies de este metal pues se encuentra en su forma elemental, compuestos de arsénico inorgánico y compuestos de arsénico orgánico, lo que juega un papel fundamental en la toxicidad por este metal. Los lectores se podrán preguntar ¿y qué relación guarda este metal con el tema que se aborda? Pues es sencillo, se han hecho estudios que demuestran que las concentraciones bajas de Arsénico son capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria aumentada, tal es así que en la medicina homeopática se usa el Arsenicum (Trióxido de Arsénico

o Arsénico blanco) en la prevención de diferentes enfermedades de origen infeccioso. Claro está, que a dosis elevadas desencadena toxicidad e inmunosupresión. (17)

En la quimioterapia para el cáncer de testículo, ovario, vejiga, esófago, pulmón y colon se han utilizado los compuestos de platino (Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino) (18) pues está descrito que suprimen la quimiotaxis de monocitos y macrófagos por lo que logra inhibir la linfoproliferación y la inmunidad humoral induciendo respuestas de hipersensibilidad.(17)

En la terapéutica para enfermedades neoplásicas se utilizan además los fármacos alquilantes y un ejemplo típico son las mostazas nitrogenadas (Mecloretamina, Ciclofosfamida, entre otros) para la enfermedad de Hodgkin y el linfoma cutáneo de células T. El gas mostaza es una sustancia de tipo vesicante que se usa como arma química capaz de producir serias quemaduras a nivel de la piel, los ojos y las mucosas y a largo plazo desencadena aplasia medular, el comienzo de su uso se remonta a la primera guerra mundial. A partir de estos efectos tóxicos para la salud de los individuos se comenzó a estudiar y en la actualidad es uno de los regímenes de tratamiento. Esta sustancia es capaz de producir enlaces de tipo covalentes por alquilación de varias moléculas nucleofílicas, como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Sus efectos quimioterapéuticos y citotóxicos se relacionan directamente con la alquilación del ADN, también con una amplia gama de manifestaciones tóxicas con su uso continuado.(18)

CONCLUSIONES

- Se caracterizaron las reacciones adversas a medicamentos desde el punto de vista conceptual y de su clasificación.
- Se describieron los tipos de reacción adversa según su mecanismo de acción.
- Se identificó la relación que existe entre las reacciones adversas a medicamentos, los antígenos farmacológicos y la Inmunotoxicología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez MCS, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. Rev. Latino-Am. Enfermagem. [Internet] 2016; 24:e2800. [citado 24 abril 2021] Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/es_0104-1169-rlae-24-02800.pdf.
2. Perera Díaz E, Rodríguez Rivera L, Ranero Aparicio V. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en personas mayores. Publicación periódica de Gerontología y Geriatría. [Internet] 2017; 12(1): [citado 24 abril 2021] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/geroinfo/ger-2017/ger171d.pdf>
3. Chingaté Villar JV, Lizeth Riaño A. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y problemas relacionados con medicamentos (PRM) por Carbapenems reportados al programa distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá DC. durante el período 2012-2017. [Internet] Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2018. [citado 25 abril 2021] Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1105/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20CORRECCIONES%20FINALES%202018%20PDF.pdf>
4. Pelden Ch. Pharmacovigilance and adverse drugs reactions reporting in Bhutan. A review of current status. Indian Journal of Pharmacy Practice [Internet] 2018; 11(2): [aprox. 4 p.] [citado 25 abril 2021] Disponible en: http://www.ijopp.org/sites/default/files/InJPharPract-11-2-67_0.pdf
5. Frez C, Awad Y, Sánchez N, Silva A, Mercado B, Amarcotti C, et al. Farmacovigilancia activa de metoclopramida 10 mg oral en pacientes del Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos o diabetes mellitus tipo 2 en cinco hospitales del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota. Rev Med Chile [Internet] 2018; 146: [aprox. 4 p.] [citado 25 abril 2021]; Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n7/0034-9887-rmc-146-07-0876.pdf>

6. Pino Marín D, Madrigal Cadavid J, Ceballos M, Cano A, Amariles P. Resultados de la implementación del reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por pacientes: revisión estructurada. Rev Univ Ind Santander Salud [Internet] 2018; 50(2): [aprox. 6 p.] [citado 25 abril 2021] Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v50n2/0121-0807-suis-50-02-00136.pdf>
7. Furones Mourelle JE, Cruz Barrios MA, López Aguilera AF, Pérez Piñero JS, Rodríguez Cruz Y. Vigilancia farmacoepidemiológica de los efectos adversos por medicamentos en embarazadas de Cuba. [Internet] La Habana: Convención Internacional de Salud, Cuba Salud; 2018. [citado 25 abril 2021] Disponible en:
<http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewFile/711/519>
8. Suástegui Rodríguez I, Campos Jiménez K, Domínguez Cherit J, Méndez Flores S. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet] 2018; 56(1): [aprox. 6 p.] [citado 25 abril 2021]; Disponible en:
<http://www.mediagraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im181j.pdf>
9. Karimian Z, Kheirandish M, Javidnikou N, Asghari G, Ahmadizar F, Dinarvand R. Medication errors associated with adverse drug reactions in Iran (2015-2017): A P-method approach. Int J Health Policy Manag [Internet] 2018; 7(12): [aprox. 6 p.] [citado 25 abril 2021] Disponible en:
http://www.ijhpm.com/article_3543_388bfe4f7282f1681207dbbcd6107a71.pdf
10. Kumar R, Singh S, Arora S, Bhati S. Adverse drug reactions: a comprehensive review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. [Internet] 2018; 8(1): [aprox. 4 p.] [citado 25 abril 2021]; Disponible en:
<https://pdfs.semanticscholar.org/98de/d2d3ee7d03297bc4ff27dade290423b3f153.pdf>
11. Singapore. Ministry of Health. The national drug allergy reporting guidelines. [Internet] 2018. [citado 25 abril 2021] Disponible en:

<https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/default-document-library/national-drug-allergy-reporting-guidelines-2018.pdf>

12. Armentía Medina A, Martín Armentía S. Alergia a medicamentos y drogas. *Pediatr Integral* [Internet] 2018; XXII (3): [aprox. 7 p.] [citado 25 abril 2021] Disponible en:
https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii03/04/n3-147-154_AliciaArmentia.pdf
13. Pascuzzo C. Reacciones adversas medicamentosas. En: Pascuzzo C, editor. *Farmacología básica*. Lima: /s.e/; 2008. p. 118-33.
14. Giner Muñoz MT. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet] 2013; 1: [aprox. 23 p.] [citado 25 abril 2021] Disponible en:
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-alergia_farmacos_0.pdf
15. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Revista Cubana de Salud Pública* [Internet] 2018; 44(1): [aprox. 11 p.] [citado 25 abril 2021]; Disponible en:
https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rcsp/v44n1/1561-3127-rcsp-44-01-00071.pdf
16. Repetto Jiménez M, Repetto Kunh G. Mecanismos de toxicidad. En: Repetto M, editor. *Toxicología Fundamental*. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2009. p. 194-202.
17. Klaassen CD. Respuestas tóxicas del sistema inmunitario. En: Curtis CD, Watkins JD. *Manual de Toxicología*. 5ta. ed. México McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 325-7.
18. Brunton LL, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's; the pharmacological basis of therapeutics*. 14th edition. New York: Mc Graw Hill; 2023. P. 1315-1404