

CENTRO NACIONAL DE ESPECIALIDADES MEDICO-QUIRURGICAS
DE LA SEGURIDAD SOCIAL. CLINICA «PUERTA DE HIERRO»

Director: Profesor Segovia de Arana

Sección de Alergia: Doctor Domínguez Lázaro

Alergia a medicamentos. Clínica y métodos diagnósticos

Doctor A. R. Domínguez Lázaro

INTRODUCCION

Durante las última décadas se han realizado grandes progresos en el campo de la farmacoterapia con la introducción de nuevos medicamentos y productos biológicos. Esto ha llevado consigo un paralelo aumento de las reacciones adversas observadas tras la administración de estos preparados, habiéndose convertido estas reacciones en uno de los grandes problemas de la Medicina actual (1-2-3). Se considera que unos quinientos preparados farmacológicos utilizados en la terapéutica son potencialmente sensibilizantes (4). El problema se complica si se tiene en cuenta que, por diversos motivos, se establece contacto con productos químicos no terapéuticos (exploraciones por contrastes iodados, bromosulfaleína, colorantes azoicos, etcétera), que pueden sensibilizar al paciente y reaccionar de forma cruzada frente a otros preparados

posteriormente utilizados terapéuticamente, por estar relacionados entre sí química o inmunológicamente. Las reacciones cruzadas existentes entre diferentes grupos de medicamentos son conocidas y frecuentes. Las más habituales son las existentes entre la piribenzamina y sulfopiridina (anillo piridínico común); la estreptomina con la neomicina y bacitricina; el grupo carbamida (carbonal-bromural-sedormid) con los meprobamatos; reacciones de grupo entre los diversos medicamentos portadores del grupo amino (NH₂) en posición "PARA" (colorantes azoicos-sulfamidas-derivados sulfamídicos-PAS-anestésicos locales). Teóricamente se considera que las sensibilizaciones cruzadas se deberían a una estrecha relación inmuoquímica entre el alergeno considerado primario y el secundario o bien a la conversión de ambos en un producto inmuoquímicamente similar al metabolizarse (5).

REACCIONES A LOS MEDICAMENTOS

Un medicamento puede determinar un gran grupo de reacciones que se han englobado genéricamente bajo la denominación de reacciones adversas (2-3). Se acepta que unas son alérgicas y otras no poseen bases inmunológicas. Podemos clasificarlas de la siguiente forma, dejando aparte los efectos tóxicos de cada una de ellas:

1. Efectos atribuibles a un defecto de su metabolismo o retardo en su eliminación por existir una enfermedad hepática o renal previa.

2. Intolerancia por incremento de la susceptibilidad individual a un determinado medicamento, incluso a pequeñas dosis. Un ejemplo es el cinchonismo tras pequeñas dosis de quinina.

3. Efectos colaterales propios de cada medicamento (acción sedante de los anti-histamínicos, depleción de potasio por esteroides, etcétera) que se pueden considerar como una extensión del efecto farmacológico del medicamento.

4. Efectos por alteración del equilibrio biológico entre especies de microorganismos (predominio de monilias tras el tratamiento con antibióticos).

5. Reacciones atribuibles a la liberación de histamina. Ciertos compuestos de bajo peso molecular actúan como liberadores de histamina. Estos preparados son: codeína, morfina, atropina, apresolina, anfetaminas, sales biliares, tiamina, etcétera). La liberación de histamina de sus depósitos puede originar enrojecimiento facial, hipotensión por aumento de la permeabilidad capilar, urticaria, cefalea y broncoespasmo.

6. Reacciones medicamentosas determinadas genéticamente. Bajo este grupo se incluye la anemia hemolítica por la ingestión de primaquina en sujetos, generalmente de raza negra, con déficit de la enzima glucosa 6-fosfato-dehidrogenasa en sus hematíes. Este mismo cuadro pueden producirlo las sulfamidas, vitamina K, nitrofurantoina y las habas. Asimismo se señala hoy día que ciertos individuos presentan en sus

hematíes un déficit de la enzima glutatión reductasa y la acción de ciertos medicamentos induce anemia hemolítica. También se conoce la apnea aguda por hexametonio en sujetos con déficit congénito de la enzima pseudocolinesterasa. La aparición de neuritis por isoniazida se atribuye a la falta de la enzima acetiltransferasa y, en cambio, se han señalado últimamente cuadros de porfiria hepática tras la administración de barbitúricos en sujetos con exceso de sintetasa del ácido deltaaminolevulínico. Algunos autores consideran estas reacciones como idiosincrasia.

7. Idiosincrasia a ciertos medicamentos. Es una peculiar reactividad individual frente a un medicamento. Es imprescindible y depende de una personal peculiaridad de un pequeño grupo de población. Ejemplo de este tipo es el efecto depresor sobre la médula ósea de la aminopirina o cloramfenicol. A veces, como luego veremos, es casi imposible diferenciar de las reacciones originadas por mecanismos de hipersensibilidad.

8. Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Presumen la existencia de una reacción del medicamento, con anticuerpos formados frente a él, o una hipersensibilidad de tipo celular o retardado. Aparece en una minoría de personas que reciben los medicamentos, y la reacción, una vez sensibilizado un paciente, puede desencadenarse con dosis extremadamente pequeñas del preparado, como ha señalado Bierlein en un paciente alérgico a la penicilina, que presentaba graves reacciones con dosis de 0,000003 de unidad de penicilina (6). Ackroyd y Rook (3) fueron los primeros en señalar una serie de criterios clínicos para diferenciar las reacciones alérgicas de la llamada idiosincrasia. Son las siguientes:

a) La reacción no debe parecerse a la acción farmacológica del preparado.

b) Existencia de un período de inducción o sensibilización por exposición previa.

c) La reacción puede ser reproducida por dosis muy pequeñas del preparado, aun después de largos intervalos de tiempo.

d) Medicamentos diferentes pueden determinar reacciones similares.

e) Las manifestaciones clínicas que origina un preparado son similares a las que se sabe que aparecen en los casos de alergia a dicho preparado.

Sin embargo, analizados estos criterios uno por uno, se advierte que, por lo general, son compartidos por las reacciones idiosincrásicas (7). Por ello, en el sentir de Ackroyd y Rook, sólo puede establecerse el diagnóstico de alergia a un medicamento cuando se puede demostrar la existencia de una reacción antígeno-anticuerpo, bien recurriendo a los tests cutáneos y transferencia pasiva, en los casos de sospecharse anticuerpos circulantes, o mediante los tests de diagnóstico "in vitro" de que hoy se dispone. No obstante, en la mayoría de los casos tampoco puede demostrarse con dichos métodos la existencia de una reacción antígeno-anticuerpo, por lo cual es evidente que el diagnóstico de hipersensibilidad a un medicamento es, a veces, arduo, siendo la anamnesis y la experiencia del alergólogo, enjuiciando los datos de los tests diagnósticos en función de la historia relatada por el paciente, quien establecerá la existencia o no de una reacción alérgica a un medicamento ante un determinado paciente (2-3-4-7).

MECANISMOS INMUNOLOGICOS EN LA ALERGI A MEDICAMENTOS

Se considera que la reacción inmunológica del organismo está relacionado con su capacidad para reconocer lo que le es propio y lo que no lo es. Las lesiones de los tejidos pueden resultar durante el proceso de rechazo de lo que no es propio y también, en raras ocasiones, cuando falla el reconocimiento de lo que es propio y se rechaza como si no perteneciera al propio organismo. Esta capacidad se desarrolla en la vida fetal.

1. ANTIGENOS

Se considera que para que una sustancia se comporte como antigénica o capaz de sensibilizar debe poseer un relativamente alto peso molecular. Sin embargo, esto

también depende de su estructura química. Los lípidos solos no son antigénicos, pero sí las lipoproteínas y lipo-polisacáridos, así como los polisacáridos de cierto peso molecular (dextrano de 600.000 de p.m.) y las proteínas. En lo referente a los medicamentos en general (7-8), sustancias como el d-nitroclorobenceno (p.m. 203) y compuestos químicos de estructura química simple (haptenos) pueden considerarse como alérgicos y pueden ser clasificados como sigue:

a) De elevado peso molecular (proteínas, hidratos de carbono polimerizados, lipoproteínas, glucoproteínas). En este grupo se pueden incluir los sueros antitetánicos y antidiftéricos, extractos tisulares, ACTH, hormonas, dextrano, etcétera. Suelen producir reacciones alérgicas mediadas por reagentes y aglutininas.

b) De mediano peso molecular (p.m. inferior a 100.000). En este grupo puede incluirse la insulina (p.m. aproximado de 6.000). Las reacciones alérgicas que determinan pueden estar mediadas por reagentes y aglutininas.

c) De pequeño peso molecular incluye a gran parte de los productos químicos empleados en la industria y medicamentos, como arseniales, sulfamidas, procaína, penicilina, aspirina, piramidón, etcétera. En muchos casos, los cuadros alérgicos están mediados por reagentes, pero en la mayoría de ellos (alrededor del 70 por 100) puede ocurrir que no se encuentren reagentes ni se demuestre otro tipo de sensibilidad, pudiendo pensarse que no se trata de una reacción de base inmunológica. Este argumento es negativo, ya que, por definición, se han deslindado las otras reacciones adversas. Otra posibilidad es que estos medicamentos se comporten como haptenos, es decir, que para actuar como antígenos precisen unirse a una proteína sérica o tisular. Esto no explica por qué el test cutáneo es negativo para detectar reagentes, ya que al realizar el test podría verificarse la unión medicamento con proteína tisular y convertirse el medicamento en antígeno completo y originar reacción cutánea positiva. Por

último, puede ocurrir que el sujeto se ha sensibilizado no al medicamento como tal, sino a algún metabolito procedente del mismo. Este metabolito se uniría a las proteínas séricas formando hapteno-proteína. De Weck (9) y Levine (10) han estudiado esta posibilidad en el caso de alergia a la penicilina. Este preparado es transformado, primeramente en ácido d-bencilpenicilánico, que, a su vez, se transforma en ácido d-bencilpeniciloico y se une a grupos de lisinas, formando el ácido d-bencilpeniciloico-lisina-amida. También el ácido d-bencilpenicilánico se transforma en d-peniciloico y se une a grupos cisteína, formando d-bencilpenicilánico-disulfido-cisteína. Por otro lado, otro metabolito, el ácido d-peniciloico, puede transformarse en ácido d-bencilpenamárdico, que se une a grupo cisteína y forma ácido d-bencilpenamárdico-cisteína. Incluso la penicilina puede unirse directamente con las proteínas por el grupo amino-épsilon.

Todo esto ha llevado a emplear alguno de estos metabolitos en casos de alergia a la penicilina para realizar los tests cutáneos, especialmente el ácido d-bencilpeniciloico-polilisina, obtenido sintéticamente, con el que se han obtenido tests cutáneos positivos en sujetos alérgicos a la penicilina, en los que habían sido negativos los tests realizados con penicilina G-sódica, ácido penicilánico y ácido peniciloico. Se estima que un 40 por 100 alérgicos a la penicilina pueden mostrar tests positivos con el ácido-peniciloil-polilisina (10). Esto indica que, junto a las reagentas frente a la penicilina comercial, estos sujetos pueden presentar reagentas y aglutininas frente a los derivados hapténicos del medicamento. Estos hechos han sido aplicados al diagnóstico, como luego veremos, por Leftwich (7), con la prueba que lleva su nombre.

Otros medicamentos del grupo pueden originar los síntomas clínicos, no por anticuerpos circulantes, sino por hipersensibilidad celular o de tipo tardío (8).

d) Medicamentos de tipo monomolecular. En este grupo se incluye al iodo, bromo y sustancias químicas, como el níquel y cromo. En las reacciones originadas por este grupo de preparados, y refiriéndonos especialmente al iodo, no se conoce clara-

mente su mecanismo, ya que sujetos con tests cutáneos y mucosos negativos presentan shock y muerte tras su administración. Es probable que se comporten como haptenos y Mathov (7) señala que no existe un sólo caso de alergia al iodo en que se hayan demostrado reagentas, ni se han realizado estudios equiparables a los señalados respecto a la penicilina, por lo que su mecanismo de sensibilización es desconocido.

e) Medicamentos de bajo peso molecular que producen discrasias sanguíneas. En este grupo se incluyen al sedomid, quinina, quinidina, sulfamidas, pirazolonas, etcétera, que pueden dar lugar a cuadros clínicos con anticuerpos de tipo reagínico y anticuerpos con características peculiares que se fijan a las células hemáticas (hematíes, leucocitos, plaquetas) en presencia del medicamento sensibilizante y, en ocasiones, del complemento y los aglutinan o lisan. Este tipo de sensibilización es diferente a la atopía y se asemeja más a los mecanismos que intervienen en las enfermedades por autosensibilidad (3-7).

La capacidad del organismo de distinguir entre antígenos diferentes es marcadamente específica, pudiendo distinguir sustancias de bajo peso molecular, como entre anilina y ácido amino-benzoico. El estudio del ecema de contacto, por sensibilización a radicales de metales inorgánicos ha demostrado que el organismo puede distinguir incluso entre los diferentes iones metálicos.

2. ANTICUERPOS

Las reacciones inmunológicas determinadas por sensibilización del organismo a los alérgenos puede ser básicamente dividida en dos tipos diferentes: reacciones mediadas por anticuerpos humorales y reacciones mediadas por células (11). En las reacciones mediadas por anticuerpos humorales producidos frente al antígeno específico, si estos anticuerpos están en suficiente concentración, pueden producir los fenómenos clínicos al reaccionar con el antígeno. Los anticuerpos son inmunoglobulinas (g-globulinas) que se han clasificado según sus propiedades como IgG, IgA, IgM, IgE e

IgD. No vamos a entrar en sus caracteres fisicoquímicos (peso molecular, constitución, etcétera, pero sí señalaremos que los que participan en las reacciones alérgicas humanas son la IgE (reagina atopia) y la IgG (anticuerpos precipitantes y convencionales). Las reaginas sólo pueden ser detectadas "in vivo" hoy día, mientras que las IgG pueden evidenciarse "in vitro" con tests de precipitación, aglutinación, fijación de complemento y son responsables de los fenómenos anafilácticos y del F. de Arthus. En estas reacciones antígeno-anticuerpo son liberados mediadores farmacológicos (histamina, serotonina, SRS-A, bradikina), los cuales son responsables de los cuadros clínicos. Los anticuerpos circulantes se producen normalmente en respuesta a un antígeno soluble, mientras que la inmunidad celular se desarrolla en respuesta a un antígeno fijado a los tejidos. En estos casos parece que pequeños linfocitos son sensibilizados en los tejidos y pasan a los gan-

glios linfáticos (áreas paracorticales), donde dan lugar a una familia de linfocitos sensibilizados e inmunológicamente activos. En la hipersensibilidad celular no participan mediadores farmacológicos, ni esta sensibilidad puede ser transferida al sano con suero del sujeto enfermo, aunque sí con linfocitos.

En el cuadro siguiente exponemos, resumidamente, las características y diferencias existentes entre la sensibilización condicionada por anticuerpos circulantes (hipersensibilidad inmediata) y la sensibilidad celular de tipo retardado. Las reacciones inmediatas por anticuerpos circulantes (anafilaxia o atopia) se verifican por la reacción antígeno-anticuerpo a nivel celular, activándose sistemas enzimáticos celulares, que liberan los mediadores químicos o activan los promediadores y se desarrollan los síntomas clínicos (edema por aumento de la permeabilidad capilar, eritema, contractura de la musculatura lisa). En el caso de la anafila-

CUADRO I

DIFERENCIAS ENTRE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO INMEDIATO Y LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO TARDIO

Caracteres	H. inmediata (anafilaxia-atopia)	H. tardía
Antígeno.	Proteínas, H. de carbono. Hapteno-proteína.	Bacterias, hongos, contactantes, haptenos-proteínas, complejos antígeno-anticuerpo.
Reacción.	Pápula edematosa con pseudopodos.	Pápula indurada y eritema.
Aparición.	Minutos.	12 a 24 horas.
Anticuerpos.	IgA e IgG (precipitinas). IgE (reaginas) (atopia).	Factor «transfer» celular.
Transmisión.	Sérica.	Células linfocitarias.
Mediadores.	Histamina, serotonina. SRS-A-bradikina.	No.
Especificidad.	Mediana.	Grande.
En agammaglobulinemia.	No se produce.	Se produce.
Histología.	Vasodilatación-polinucleares-eosinófilos.	Infiltración de células mononucleadas.

CUADRO II

CLASIFICACION DE LA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS (MODIFICADO DE MATHOV)

I. Por sensibilidad de tipo inmediato:

A) Anafiláctica (anticuerpos precipitantes IgG, anafactinas y aglutininas). En ocasiones reaginas:

- 1) Shock anafiláctico.
- 2) Reacciones séricas.

B) Espontánea o familiar (atopia). Anticuerpos reagínicos (IgE) y, a veces, aglutininas:

- 1) Asma bronquial-rinitis.
- 2) Urticaria y edema angioneurótico.
- 3) Eccema constitucional.

C) Sensibilidad de tipo Arthus (complejos antígeno-anticuerpos y reacciones a nivel de pequeños vasos):

Con anticuerpos (precipitinas, IgG) demostrables:

Vasculitis por suero de caballo.

Sin anticuerpos (precipitinas) demostrables:

Poliarteritis nudosa.
Angeítis alérgica.
Púrpura de Schonlein-Henoch.

Con anticuerpos, sin relación con el medicamento desencadenante:

Lupus eritematoso diseminado.
Síndromes reumatoideos.

II. Por sensibilidad de tipo tardío (celular). Sin anticuerpos séricos:

- 1) Eccema de contacto.
- 2) Erupciones fijas por medicamentos.
- 3) Fotodermatitis (fotosensibilización).

III. Por mecanismo de tipo inmunitario (citotóxico). Con aglutininas y hemolisinas contra el medicamento + las células del propio individuo:

Agranulocitosis.
Púrpura trombopénica.
Anemia hemolítica.
Pancitopenia.

IV. Por mecanismo indeterminado:

A) Cutáneas: Necrólisis tóxica epidérmica (S. de Lyell):

Eritemas nudosos.
Eritrodermia exfoliativa.
Eritemas bullosos-penfigoides.
Morbiliformes-escarlatiniforme.
Eritema polimorfo.
S. de Stevens-Johnson.

B) Viscerales: Hepatitis:

Nefropatías-cistitis.
 Miocarditis.
 Neuritis-polineuritis.
 Neumonitis-S. de Loeffler.
 Conjuntivitis-Uveítis.
 Síndromes linfomatosos.

xia cutánea localizada (F. de Arthus), la lesión la producen los complejos antígeno-anticuerpo, que se unen a la pared de los pequeños vasos, cuyo endotelio alteran y atraen polinucleares, plaquetas y hematíes, hasta formar un trombo, que cerraría el vaso y produce la necrosis tisular (cuadro 1).

Admitiendo, según lo hasta ahora expuesto, que la alergia a medicamentos puede ser producida por diferentes mecanismos inmunológicos, podemos establecer, de acuerdo con Mathov (7), una clasificación que agrupe los cuadros clínicos según los mecanismos que las condicionan, teniendo en cuenta las deficiencias existentes sobre el conocimiento de algunos mecanismos inmunológicos que pueden intervenir en la patogenia de ciertos cuadros clínicos (cuadro II).

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LAS ALERGIAS A MEDICAMENTOS

1. Factores que determinan el desarrollo de hipersensibilidad.

Estos factores se desconocen en gran parte y los hechos conocidos no permiten derivar de ellos consideraciones de tipo general.

a) Por parte del enfermo

La edad en que puede manifestarse la alergia a los medicamentos es variable y sobre este punto existen opiniones contrapuestas, dada la diversidad de cuadros clínicos que pueden producir. Según Zirk

CUADRO III

FRECUENCIA POR EDADES EN TRESCIENTOS CUATRO CASOS DE ALERGIA MEDICAMENTOSA

1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	Total
10	11	55	85	86	41	16	304

CUADRO IV

Asma bronquial	61
Rinitis alérgica	13
Eccema de contacto	12
Urticaria no medicamentosa	9
Jaquecas	8
Eccema constitucional	6
Colon irritable	1
Total de casos	110

(1960), las reacciones alérgicas a medicamentos antituberculosos son raras antes de los quince años. Sin embargo, en los cuadros alérgicos medicamentosos de tipo hematológico por cloramfenicol, Huguley y Colb (1961) señalan que, de 33 casos, 27 correspondían a niños entre uno y diez años. En nuestra experiencia (12), la mayor incidencia de casos la hemos encontrado en la tercera, cuarta y quinta décadas (cuadro III).

Respecto a la incidencia de sensibilizaciones según el sexo, en nuestra experiencia se observa un predominio del sexo femenino con 182 casos sobre 122 en el sexo masculino. Similar predominio señalan Zirk y Huguley (3). Un punto interesante es la frecuencia con que aparecen reacciones alérgicas a medicamentos en sujetos con antecedentes alérgicos personales o familiares, bien de tipo asma, alergia al polen, eccema, etcétera, en comparación con la incidencia en sujetos normales. Autores como Cooke (1919) y Brown (1959) señalan una mayor frecuencia de sensibilizaciones en los primeros, y Wayne (1958) cree que esto puede ser cierto para sensibilizaciones a medicamentos manifestadas por urticaria, asma o shock, como sucede con aspirina y penicilina, utilizadas más frecuentemente que otros preparados (3).

En nuestra casuística se encontró que 110 casos (36 por 100) presentaban antecedentes alérgicos personales de otro tipo que luego señalaremos; 119 casos (39 por 100) referían antecedentes alérgicos familiares y 42 casos (13,8 por 100) presentaban ambos tipos de antecedentes familiares y personales. Esto supone que de los 304 casos estudiados, 271 (89 por 100) de ellos referían en su historia antecedentes alérgicos, cifra realmente muy significativa.

Los cuadros alérgicos coexistentes con las sensibilizaciones medicamentosas en los 110 casos referidos eran los siguientes (cuadro IV).

b) Por parte del medicamento

En cuanto a la importancia del medicamento como condicionante de la sensibilización, debemos considerar que algunos medicamentos, excepcionalmente, producen reacciones alérgicas, mientras que otras las

originan en gran número de sujetos. Los intentos de relacionar el poder sensibilizante con la estructura química no han tenido éxito, dados los hechos ya expuestos y que un medicamento puede, en un mismo sujeto, producir cuadros clínicos diferentes. La vía de administración del preparado tiene escasa importancia como factor determinante del tipo de sensibilización, excepto en los casos de eccema de contacto, que siempre se establece tras un contacto directo y prolongado con el medicamento (3).

La dosis y tiempo de administración influyen directamente sobre la presentación de la sensibilización. Es interesante el hecho de que, en el curso del tiempo y si no se administra el preparado, la concentración de anticuerpos contra el mismo puede descender a un nivel, en el cual, aun a dosis terapéuticas, no aparezca la reacción. El descenso de anticuerpos puede producirse en el curso de semanas o años, según Ackroyd (3).

2. Medicamentos sensibilizantes

Ciertos medicamentos son aparentemente más potentes sensibilizantes que otros. La penicilina es el medicamento más frecuentemente sensibilizante en la experiencia de todos los autores.

Otros muy comunes son las sulfamidas, antibióticos (cloramfenicol, estreptomycin, tetraciclinas), anticonvulsivantes (difinilhidantoínas, trimetadional), tranquilizantes (fenotiazinas, reserpina, meprobamatos, benzodiazepinas), antipalúdicos (atebrina, quinina, quinidina, cloroquina), halogenados (iodo, bromo), arseniales, mercurio y bismuto, tuberculostáticos (PAS, isoniazidas), antidiabéticos orales (clorpropamida, tolbutamida), bromosulfaleína, sedantes, barbitúricos, analgésicos (pirazolonas, aspirinas, fenilbutazona, salicilatos), hormonas (insulina, ACTH), furantoina, anestésicos locales, diuréticos tiazídicos, vitaminas (tiamina, hidroxibalamina), extractos tisulares (extractos hepáticos, etcétera), extractos desensibilizantes terapéuticos, vacunas, tiouracilo, y algunos otros. (1-2-3-4-12-13-14). En nuestra experiencia, la penicilina es el sensibilizante más frecuentemente encon-

trado, produciendo urticaria, asma, R. séricas, rinitis, eccema de contacto. En Estados Unidos se estima que 2.500.000 personas han presentado reacciones alérgicas a este preparado y se calcula entre cien y trescientos casos de muertes al año por shock anafiláctico por este preparado (14). La adición de antihistamínicos no ha prevenido las reacciones y la penicilinasas se ha mostrado poco útil en el tratamiento de los sujetos sensibilizados e, incluso, puede comportarse como sensibilizante. Tanto la penicilina G sódica, como las modernas penicilinas (ampicilina, meticilina, oxacilina) son sensi-

bilizantes y muestran reacciones cruzadas entre sí, quizá debido a que el metabolismo ácido 6-amino penicilánico es común a todas ellas (9-10-15). Algunos pacientes toleran bien la cefalotina, antibiótico eficaz en casos de infecciones por bacterias sensibles a la penicilina, pero, en algunos casos, se han señalado también reacciones cruzadas.

Los analgésicos del grupo pirazolónico utilizados con gran profusión modernamente, también son frecuentes sensibilizantes, originando variados cuadros clínicos como puede verse en el cuadro V. (1-14). Las

CUADRO V
Cuadros clínicos inducidos por los medicamentos
(334 sensibilizaciones)

MEDICAMENTO	Urticaria y E. A. N.	Eriema	Shock anafiláctico	Asma bronquial	Eccema de contacto	Eriema multiforme	Eriema bulloso	Erupciones fijas	Exantema morbiliforme	Necrósis tóxica epidérmica	Fotosensibilización	Prurito	Reacción sérica	Rinitis	Parestesias	Exantema purpúrico
Penicilina (153)	86	3	22	19	8	1	2					5	5	2		
Pirazonas (39)	29	1	5				2			1		1				
Sulfamidas (39)	18			1	6		2	5	4	1	2					
Estreptomicina (26)	12	1					1									12
Contrastes iodados (12)	4	3	5													
Novocaina (9)	5		1	1	2											
Vitamina B ₁ (9)	3	2	2	2												
Aspirina (8)	6			2												
Terramicina (6)	4	1			1											
Fenobarbital (5)	1	3				1										
Fenilbutazona (5)	1							4								
Suero antitetánico (5)	2		1										2			
Vitamina B ₁₂ (5)	3	1	1													
Extractos hepáticos (2)	2															
Benzodiazepina (2)	2															
Insulina (2)	2															
Tiouracilo (1)	1															
Cloramfenicol (1)					1											
Fenilhidantoína (1)										1						
Clorotiazida (1)	1															
Imipramina (1)																1
Thioridazina (1)																1
Benzidamina (1)	1															

sulfamidas producen con gran frecuencia cuadros cutáneos como urticaria, eccema de contacto, erupciones fijas medicamentosas, exantemas, etcétera (13). Más excepcionalmente son la fotosensibilización (16) y la necrolisis tóxica epidérmica (S. de Lyell).

La estreptomycinina es, en nuestra experiencia, un frecuente sensibilizante y también productora de reacciones adversas no inmunológicas como parestesias faciales, de mecanismo en discusión.

Los contrastes iodados fueron responsables de 12 casos de sensibilizaciones clínicas, como puede verse en el cuadro V. El hecho de que a veces aparezcan estos cuadros tras la primera administración, y el que toleren posteriores administraciones, ha hecho pensar que pueden ser reacciones debidas a liberación de mediadores por mecanismos no inmunológicos. (17) Sin embargo, otros casos presentan reacciones claramente inmunológicas.

La novocaína fue responsable en cierto número de casos de sensibilizaciones clínicas. El cuadro más característico es la dermatitis de contacto en profesionales, y es frecuente que dé reacciones cruzadas con otros preparados anestésicos del grupo PARA (pantocaína-benzocaína, etcétera). En estos casos, la nupercaína y xylocaina son bien toleradas (2).

La vitamina B1, aspirina y tetraciclinas, así como el fenobarbital, fenilbutazona, suero antitetánico, hidroxycobalamina, extractos hepáticos y benzodiazepinas son también frecuentes sensibilizantes. En nuestra casuística, existen casos aislados de sensibilizaciones a la insulina, cloramfenicol, clorotiazidas, thioridazina, imipramina, benzidamina, fenilhidantoínas, y tiouracilo, responsables de variados cuadros clínicos, como puede observarse en el cuadro V.

Es importante señalar que las sensibilizaciones medicamentosas pueden ser aisladamente a un solo medicamento, o bien existir sensibilizaciones a varios medicamentos sin que entre ellos exista relación inmunoquímica conocida. En nuestra experiencia, de los 304 casos estudiados, se objetivaron 334 sensibilizaciones, ya que 20 de los pacientes presentaban sensibili-

CUADRO VI

CUADROS CLINICOS OBSERVADOS EN TRESCIENTOS CUATRO CASOS DE SENSIBILIZACIONES MEDICAMENTOSAS

Urticaria y edema angioneurótico	183
Shock anafiláctico	37
Asma bronquial	25
Eccema de contacto	18
Eritemas simples	15
Parestesias cutáneas	12
Erupciones fijas	9
Reacciones séricas	7
Eritemas bullosos	7
Prurito	6
Exantema morbiliforme	4
Necrolisis tóxica epidérmica	3
Eritema exudativo multiforme	2
Exantemas purpúricos	2
Reacciones de fotosensibilidad	2
Rinitis alérgicas	2
Vasculitis alérgicas	1

zación demostrada a dos o tres medicamentos diferentes.

3. Cuadros clínicos inducidos por las sensibilizaciones medicamentosas

Los cuadros clínicos más frecuentemente observados por sensibilización a los medicamentos son la urticaria y edema angioneurótico, reacciones séricas, asma bronquial, rinitis, shock anafiláctico entre los cuadros mediados por anticuerpos circulantes. Entre los originados por hipersensibilidad celular, los más frecuentes son el eccema de contacto y erupciones fijas medicamentosas (1-2-3-12). Menos frecuentes son las enfermedades hematológicas de tipo autoinmune y los cuadros cutáneos condicionados por mecanismos inmunológicos no totalmente conocidos, como los síndromes linfomatosos, fiebre medicamentosa, eritema multiforme, eritema bulloso, eritema nudoso, eritrodermia exfoliativa, necrólisis tóxica epidérmica (S. de Lyell), reacciones fotoalérgicas, vasculitis alérgicas, poliarteritis nudosa, síndrome L.E (1-2-3-12-17). Más excepcionales son las infiltraciones pulmonares tipo Loeffler, nefropatías, hepatopatías y demás formas alérgicas viscerales. En el cuadro VI exponemos los cuadros clínicos observados en las 334 sensibilizaciones medicamentosas de nuestra casuística (12). (Cuadro VI.)

No vamos a hacer un estudio exhaustivo de cada uno de los cuadros clínicos citados, pero sí señalar sus peculiaridades clínicas y caracteres inmunológicos con vistas al establecimiento del diagnóstico clínico o de laboratorio.

El asma, urticaria y edema angioneurótico, reacciones de tipo sérico y shock anafilácticos, son cuadros clínicos con caracteres bien definidos, los cuales pueden considerarse conjuntamente, dado que se superponen en grado variable y con frecuencia se suceden u ocurren a la vez en un mismo paciente. Generalmente, segundos o minutos después de la administración del medicamento, el paciente presenta malestar, inquietud, congestión facial o palidez. Seguidamente se queja de dolor torácico o abdominal, dificultad respiratoria, sudoración y poco después pérdida de conciencia y muerte; todo ello, en unos minutos. Si el paciente se recupera, puede seguir a los citados síntomas, eritema o urticaria y a veces crisis de disnea. Con tratamiento adecuado el paciente suele restablecerse perfectamente (3-7).

Las reacciones de tipo sérico pueden estar producidas por un variable número de medicamentos sin aparente relación entre sí, siendo uno de los más frecuentes la penicilina. El cuadro clínico es muy semejante a la enfermedad del suero, apareciendo fiebre, artralgias, urticaria y a veces adenopatías. Generalmente suelen aparecer las reacciones séricas pocos días después de suspendido el medicamento (3). Todos estos cuadros están mediados por reagentes y anticuerpos precipitantes cuya demostración puede lograrse, como luego veremos.

La fiebre constituye una manifestación frecuente de hipersensibilidad a los medicamentos (3). Puede manifestarse aisladamente o bien asociada a otros cuadros cutáneos. Los antibióticos, sulfas y drogas antitiroideas son los más frecuentes desencadenantes y su mecanismo no está aclarado, aunque se han realizado estudios en este sentido (18).

Los eccemas de contacto por medicamentos, pueden aparecer con mucha frecuencia frente a contactantes externos e incluso cuando se administran por vía oral.

Es interesante señalar que a veces puede, coexistir con urticaria, indicando la existencia de mecanismos inmunológicos de dos tipos: hipersensibilidad del tipo inmediato e hipersensibilidad celular o tardía (19). La penicilina, sulfamidas y anestésicos locales son causas muy frecuentes de estos cuadros. El eritema simple es también muy frecuente y puede a veces acompañarse de lesiones papulosas. Posiblemente corresponden a reacciones mínimas o abortivas de eritemas multiformes.

El eritema bulloso, se considera como una entidad aparte del eritema exudativo multiforme (1-17). Este tipo de reacción cutánea aparece en relación con diversos medicamentos y en nuestra experiencia son de destacar las sulfamidas, pirazonas y penicilina.

El eritema exudativo multiforme (S. de Stevens-Johnson) es para algunos una variedad del eritema multiforme, y para otros una entidad aparte (20). El brote de lesiones vesiculosas afecta a piel y mucosas oral, genital, nasal y ocular, pudiendo ser de aspecto hemorrágico y necrosarse. A veces se acompaña de fiebre, artralgias y neumonía. Se considera una manifestación grave de hipersensibilidad medicamentosa y puede conllevar la muerte del paciente. La penicilina y el fenobarbital fueron los responsables de los casos estudiados por nosotros.

La necrólisis tóxica epidérmica (S. de Lyell) es considerada como un proceso afín al eritema exudativo multiforme; pero como entidad separada y de mecanismo discutido (1-21-22). Las lesiones semejan a una extensa quemadura, con pérdida del tejido cutáneo, fiebre elevada, obnubilación y a veces muerte por sepsis. Nuestros casos se debieron a pirazonas, sulfamidas y fenilhidantoínas y fallecieron por sepsis en un caso comprobado. Las erupciones fijas se caracterizan por reaparecer de forma reiterada en los mismos lugares, tras la readministración de los medicamentos responsables. Comienza como una placa roja, edematosa, que después adquiere aspecto vesiculoso o bulloso, y termina por romperse y dejar una superficie sangrante o se reabsorbe, dejando una pigmentación residual. Pueden existir afectación de las mu-

cosas oral o genital y fiebre. Nuestros casos estaban determinados por sensibilización a las sulfamidas y pirazonas. Cuadros de exantemas purpúricos y morbiliformes han sido estudiados por nosotros, en casos aislados, por sensibilización a la imipramina, thioridazina y sulfamidas, respectivamente.

Más interesantes son los cuadros de fotosensibilidad estudiados en dos pacientes, uno por sensibilización a las sulfamidas y otro por sensibilización a medicamentos del grupo PARA (16). La fotosensibilidad medicamentosa puede ser de base tóxica o alérgica, siendo sus caracteres clínicos y mecanismo íntimo, diferentes y perfectamente diferenciables en la clínica (7-23).

Cuadros de vasculitis alérgicas han sido señalados por sensibilizaciones a diversos medicamentos (7-24). Hemos estudiado un caso por sensibilización al tiouracilo, confirmado con biopsia cutánea, cuyas lesiones afectaban a ambas extremidades inferiores, cara anterior. Se considera que las lesiones vasculares están determinadas por el depósito en la pared de pequeños vasos de los complejos antígeno-anticuerpo. El síndrome de lupus eritematoso disseminado es una complicación relativamente frecuente en sujetos tratados con hidralazina. El paciente puede presentar artritis, fiebre, erupciones cutáneas, hepatoesplenomegalia y adenopatías, pudiéndose demostrar en sangre las células L.E.

Posteriormente se ha visto que es una reacción inmunoalérgica frente a una variedad de agentes antigénicos (penicilina, procainamida, hidantoínas, fenilbutazona), apareciendo anticuerpos antinúcleo, anti-RNA y anti-DNA. Los síntomas suele desaparecer al suspender el medicamento, pero algunos signos suelen persistir años después.

Un considerable número de casos de púrpura trombocitopénica están condicionados por la existencia de un mecanismo inmunológico en sujetos alérgicos a ciertos medicamentos (sedormid, quinina, quinidina, sales de oro, sulfamidas, clorotiazidas) (3-7). Los anticuerpos formados frente a la combinación medicamento-plaqueta son anticuerpos incompletos, pudiendo evidenciarse mediante los tests de aglutinación en ocasiones.

Otras discrasias sanguíneas son las originadas por la sensibilización de los hematíes o de los leucocitos por el medicamento responsable y la consiguiente formación de anticuerpos frente a los complejos medicamento-leucocito y medicamento-hematíe. La readministración del medicamento, a veces con participación del complemento, determina la destrucción de los leucocitos o hematíes, apareciendo leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. En ocasiones pueden aparecer lesiones cutáneas y la sensibilidad puede transferirse a un sano, con suero, indicando la existencia de anticuerpos reagénicos a parte de los convencionales aglutinantes (1). Las sulfamidas, el PAS, sales de oro, tiouracilo, son los medicamentos sensibilizantes más frecuentes, y el mecanismo, como hemos señalado, se asemeja a los procesos autoinmunes, formándose el antígeno por unión del medicamento con la célula hemática, convirtiéndola así en antigénica (3). En ocasiones aparecen cuadros de púrpura por lesión del endotelio capilar, sin que se observe alteración de las plaquetas. En estos casos se piensa que el medicamento se combina con las células endoteliales para formar un neoantígeno, el cual reacciona luego con el anticuerpo que origina la crisis plaquetaria y la formación de un precipitado (3).

DIAGNOSTICO DE LA ALERGIA A MEDICAMENTOS. I. TECNICAS CLINICAS (3-4-7)

1. Anamnesis. El primer paso dentro de la mecánica del diagnóstico de la alergia medicamentosa es que el médico tenga presente ante la aparición de un cuadro clínico coincidente con la administración de determinados medicamentos, la posibilidad de una reacción alérgica al mismo. Inmediatamente, la obtención de una detenida historia clínica es de gran ayuda diagnóstica. Debe interrogársele sobre medicamentos que ha tomado coincidentemente con la aparición de los síntomas, si bien esto a veces es muy difícil, ya que los pacientes con frecuencia no los han prestado atención u olvidan esta posibilidad por considerarlos inofensivos. No debe olvidarse que a veces el enfermo no tiene noción de su

administración, pues ignoran que los productos lácteos contienen antibióticos, o que ciertas bebidas contienen quinina y que colorantes químicos son aditivos frecuentes de bebidas y alimentos. Es importante la posibilidad de administración o contactos anteriores con el medicamento sospechoso o con otros con los que puede reaccionar de forma cruzada, que pueden haber sido los sensibilizantes.

El determinar si la reacción puede ser originada por un mecanismo de hipersensibilidad debe orientar el interrogatorio del médico. Por lo general es raro que una sensibilización medicamentosa aparezca después de cuatro o cinco días de ingerido o administrado el medicamento, salvo en casos de medicamentos que se administran en forma "depot". Ante la sospecha de reacción alérgica todo medicamento debe ser suspendido, y si los síntomas regresan, la posibilidad de una sensibilización al preparado o preparados se acentúa, aunque no es prueba concluyente de que sea alérgica.

CUADRO VII

TECNICAS DE DIAGNOSTICO DE SENSIBILIZACIONES A MEDICAMENTOS

I. Clínicas («in vivo»)

- A) Anamnesis.
- B) Pruebas cutáneas-mucosas:
 - I. Con medicamentos sin alterar:
 - a) Mucosa (oral, nasal, conjuntival).
 - b) Epicutáneo.
 - c) Escarificación.
 - d) Intradérmico.
 - e) Transferencia pasiva (PK).
 - II. Con medicamentos modificados:
 - a) Derivados sintéticos.
 - b) Derivados sintéticos unidos a moléculas de alto peso molecular (g-globulina, lisina).
 - c) Derivados del medicamento obtenidos «in vivo» (suero de un testigo que ha tomado el medicamento). (T. de Leftwich.)
- C) Test del parche.
- D) Test de fotosensibilidad.
- E) P. de supresión.
- F) P. de provocación.

Si los síntomas persisten o progresan, tampoco excluye un mecanismo alérgico, dado que ciertos medicamentos tardan mucho en eliminarse y otras veces la intensidad de las lesiones puede ser tan marcada que persistan tiempo después de suspendido el contacto sensibilizante. La reaparición de los síntomas al reincidir en la toma de un determinado preparado permite asegurar que el medicamento es responsable del cuadro clínico, pero existen excepciones en que el contacto debe ser reiterado para que el cuadro reaparezca.

La recogida de antecedentes alérgicos personales o familiares del paciente es de gran interés, ya que, como se ha señalado, son candidatos con mayor frecuencia a las reacciones alérgicas.

Resumiendo, la anamnesis debe servir como orientación al clínico sobre la posibilidad de que el cuadro clínico esté determinado por sensibilización al medicamento o medicamentos sospechosos. Los criterios clínicos preconizados por Ackroyd y Rook (3) y ya señalados, para diferenciar las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones adversas e idiosincrasia por medicamentos, deben ser tenidas presentes, pero su valor no es definitorio en la mayoría de los casos.

En el cuadro siguiente, exponemos los métodos clínicos o "in vivo" de que disponemos para objetivar la existencia de mecanismos de hipersensibilidad en los casos en que la anamnesis haya sugerido esta posibilidad. (Cuadro VII.)

2. Pruebas cutáneo-mucosas con medicamentos sin alterar.—Se han preconizado en los casos en que el medicamento se ha administrado por vía sistémica. Es una buena técnica comenzar con el test epicutáneo, y si fuera negativo, se puede realizar test de escarificación o intradérmico. Estos tests, especialmente el último, son peligrosos, sobre todo en sujetos alérgicos a potentes alérgenos (penicilina, sueros, etcétera) o que refieran cuadros de shock en la anamnesis. Teóricamente, los sujetos cuyos cuadros se deben a mecanismos de hipersensibilidad inmediata condicionados por IgE (Reaginas) pueden presentar tests positivos, caracterizados por papula con seudópodos y eritema, a los veinte minutos de

su realización, especialmente si el medicamento sensibilizante es de gran peso molecular. Menos frecuentes, pero posibles, son los tests positivos a compuestos químicos simples (haptenos) como sulfamidas, quinina, etcétera. Pueden existir falsas positividades con los medicamentos, especialmente con los liberadores de histamina, que en todos los pacientes pueden producir tests positivos por degranulación de las células cebadas y basófilos. Es siempre necesario practicar tests de control con suero fisiológico.

Las pruebas mucosas incluyen la oftalmoreacción y nasorreacción, que permiten objetivar la existencia de una reacción edematosa local (conjuntival y nasal) más o menos intensa, cuando se instila una solución del medicamento sospechoso en la concentración adecuada, en dichas mucosas. Suele emplearse el medicamento diluido al 1/10 ó 1/100 y la reacción suele aparecer a los diez minutos. Otra prueba cutánea preconizada por Duke es la oral, consistente en depositar un comprimido del medicamento sospechoso en la lengua y observar si aparece a los diez minutos edema localizado y prurito. Es útil en casos de alergia a dentríficos, pastas acrílicas de las prótesis dentales, etcétera. En ciertos casos no pueden realizarse las pruebas cutáneas directamente sobre el paciente bien por presentar lesiones activas o bien porque puede presentar una reacción grave al realizar el test. En estos casos puede realizarse una transferencia pasiva de la sensibilidad, utilizando suero del enfermo e inyectándolo a un sujeto sano, sobre el que seguidamente (a las veinticuatro horas) se inyecta en el mismo lugar el medicamento sospechoso (técnica de Prausnitz-Kuestner). La técnica es muy conocida, por lo que no discutiremos su metódica. Este test también es utilizable para confirmar la positividad de los tests cutáneos (escarificación e intradérmico), ya que en caso de existir reaginas contra el medicamento sospechoso obtendremos en la piel del sujeto testigo una papula y eritema.

Variantes de este test son los realizados con suero del paciente diluidos a 1/2, 1/4, 1/8, etcétera, que permite obtener una prueba no sólo cualitativa, sino hasta cierto

punto cuantitativa. Asimismo, se ha preconizado el test de PK invertido.

En la piel de un sujeto sano se inyecta el suero del paciente alérgico al medicamento y el suero sano de control. A las veinticuatro horas se administra el medicamento sospechoso por vía oral y unos veinte minutos después, en la zona donde se inyectó el suero del sujeto alérgico aparece una papula eritematosa, mientras que en el normal no ocurrirá nada.

Estos métodos deben desecharse en sujetos que padezcan lúes, hapatitis y otras enfermedades infecciosas, por el peligro de transmitir las.

3. Test cutáneo-mucoso con medicamentos alterados. Estos tests se realizan con medicamentos bien transformados o bien combinados con proteínas, siendo su objeto el semejar la prueba, en lo posible, a lo que se supone ocurre en el proceso clínico natural.

Se han empleado metabolitos de los medicamentos obtenidos sintéticamente de la penicilina por Levine (10) y de Weck (9), que incluyen al ácido bencilpeniciloico, ácido bencilpenicilénico y ácido bencilpenamáldico. Se pudo comprobar que sujetos alérgicos a la penicilina que presentaban tests negativos con bencilpenicilina, presentaban tests positivos especialmente con el ácido bencilpeniloico, menos con el ácido bencilpenicilénico y rara vez con el ácido bencilpenamáldico. Sin embargo, en ocasiones, pacientes reconocidos alérgicos a la penicilina presentaban tests negativos tanto con bencilpenicilina como sus metabolitos. Esto se atribuye a que la sensibilización no se establecía frente al medicamento, sino contra el grupo formado por la proteína sérica o cutánea, y el medicamento. Estas ideas han llevado a utilizar en los tests un complejo formado por la unión del medicamento con una sustancia de elevado peso molecular, que haría las veces de "carrier". Se ha utilizado el complejo medicamento-globulina humana y también el complejo ácido bencilpeniciloico-polilisina (10-15-25). El primero podía ser antigénico "per se", pero el segundo parece haber permitido obtener positividades en una proporción del treinta al sesenta por ciento de sujetos con reacciones séricas a la penicilina, lo que

supone una incidencia mayor de positividad que con penicilina comercial.

En ocasiones se ha preconizado la práctica de tests cutáneos, utilizando productos metabólicos de los medicamentos obtenidos "in vivo". En la orina de sujetos alérgicos a la aspirina se ha encontrado un compuesto aspirina-proteosa, que originaba pruebas cutáneas positivas al inyectarlo en sujetos alérgicos a la aspirina. También se han obtenido en orina hipuratos y glucoratos de sulfamidas, que produjeron tests positivos en sujetos alérgicos, que habían reaccionado negativamente con el medicamento original. Damebeck y Colmes han utilizado complejos formados por el medicamento (aminopirina) y suero, incubados durante varios días para obtener productos de degradación. Con estos complejos han obtenido tests positivos en sujetos con agranulocitosis por aminopirina.

Leftwich y Mathov (7) han señalado que sujetos sanos que recibían un medicamento, forman productos metabólicos derivados de la misma. Utilizando suero de estos sujetos, e inyectándolo a un paciente alérgico al mismo, se puede obtener un test positivo en muchos casos en que sospechándose alergia a las sulfamidas, los tests habían sido negativos con el producto natural. La experiencia de estos autores es muy favorable a este tipo de test, desde el punto de vista conceptual, pero señalan sus limitaciones prácticas y otros autores no han confirmado las favorables previsiones sobre el mismo.

Resumiendo, podemos señalar, que las pruebas cutáneas o mucosas con productos comerciales o derivados obtenidos por diversos métodos, permiten obtener tests positivos en un porcentaje que oscila entre el veinte al sesenta por ciento, según la metodología empleada (7). El elevado número de tests falsamente negativos, su peligro potencial, junto a la posibilidad de que aparezcan tests falsamente positivos por medicamentos histaminoliberadores, ha hecho que el valor de los mismos sea pobre comparado con la utilidad que prestan en otros tipos de sensibilizaciones y deben siempre valorarse en función de la historia clínica.

4. Test del parche. Es un test aplicado al estudio de las alergias medicamentosas condicionadas por mecanismo de hipersensibilidad celular o tardía. Su técnica es sencilla y conocida, por lo que no entramos en su descripción. Sin embargo, es necesario tener presente que la cantidad del medicamento a testar no debe ser excesiva, con el fin de que éste no rebase la superficie de la gasa en que está empapado y la posible reacción positiva se confunda con una dermatitis por esparadrappo. La valoración es (eritema +); (eritema y edema locales + +); (eritema, edema y microvesiculación + + +) y (gran vesiculación y necrosis de tejidos + + + +). La lectura es realizada a las veinticuatro-cuarenta y ocho horas (2).

Autores como Urbach y Koennigstein han intentado realizar, mediante la prueba que lleva su nombre, la transferencia de la hipersensibilidad de tipo tardío, utilizando en lugar del suero, células contenidas en vesículas inducidas en el sujeto alérgico con la aplicación de cantáridas o bien procedentes de vesículas inducidas en tests del parche con la medicación sospechosa. No es útil y nosotros lo hemos realizado en ocasiones sin resultados favorables.

5. Test de fotosensibilización. Es útil en los casos en que se sospecha que la sensibilización a ciertos medicamentos (sulfamidas, novocaína, yetraciclinas, etcétera) es causa de los fenómenos de dermatitis e hipersensibilidad a los rayos lumínicos. La prueba puede realizarse, tras la práctica de un test del parche normal sobre el que se irradia con rayos ultravioleta durante cinco minutos cuya longitud de onda oscila en tres mil-seis mil Å. También puede darse el medicamento sospechoso al paciente y una hora después realizar la exposición en una zona de la espalda de unos dos centímetros cuadrados, protegiendo el resto con placas de plomo. En los casos positivos, en la zona de exposición aparece un eritema con edema y vesiculación, semejante a la dermatitis del paciente (26)

6. Pruebas de provocación y supresión. Se basan en la posibilidad de reproducir el cuadro clínico referido por el paciente al readministrar el medicamento

CUADRO VIII

TECNICAS DE DIAGNOSTICO DE SENSIBILIZACION A MEDICAMENTOS II. Técnicas de laboratorio

1. Técnicas para el estudio de cuadros hematológicos (Ackroyd, 1963):
 - a) Test de aglutinación (células, suero, medicamento). Plaquetas y leucocitos.
 - b) Test de hemólisis (hematíes, suero, complemento, medicamento). Hematíes.
 - c) Test de plaquetopenia (Stork) «in vivo» e «in vitro».
 - d) Test de leucopenia (Vaughan) «in vivo».
 2. Test de Hoighé (1958).
 3. Test de hemaglutinación pasiva de Boyden (Ley, 1958).
 4. Test de degranulación de los basófilos (Shelley, 1961).
 5. Test de liberación de histamina (Noah y Brandt, 1954).
 6. Inmunolectroforesis con isótopos radiactivos (insulina).
 7. Test de transformación blástica de linfocitos (Halpern, 1967).
 8. Técnica de la ventana cutánea (Seinfeld y McCormbs, 1966).
 9. Test de Ovary (conejos).
 10. Otras técnicas.
-

sospechoso. La prueba de supresión, asimismo, permite la desaparición de los síntomas clínicos al suprimir el medicamento o medicamentos sospechosos en la anamnesis. Esta prueba es con frecuencia realizada espontáneamente por el paciente y es de utilidad recoger este hecho en su historia. La prueba de provocación es en contraposición a esta, desencadenante y peligrosa y sólo debe realizarse en casos muy determinados y con la vigilancia y precaución adecuadas. Esta prueba no debe hacerse con penicilina y otros medicamentos potentes sensibilizantes, ya que, dado lo cuestionable de la dosis a emplear, pueden aparecer accidentes graves (3).

I. TECNICAS DE LABORATORIO ("IN VITRO")

Dadas las dificultades de valoración que hemos señalado con los tests "in vivo", se ha hecho necesario intentar detectar los

anticuerpos responsables de las reacciones alérgicas medicamentosas mediante tests "in vitro" realizados en el laboratorio. Sus ventajas, en principio, residirían en poder reproducirlas fuera del sujeto y establecer el diagnóstico etiológico en el momento de su realización. Sus inconvenientes son que no se dispone hoy día de un test "in vitro" que sea útil en todos los casos para demostrar la existencia de una sensibilización. En segundo lugar, existen dudas de que los anticuerpos encontrados sean responsables de la patología del enfermo, ya que muchos pacientes tratados con ciertos medicamentos (penicilina, insulina, etcétera) exhiben anticuerpos, demostrables con ciertos tests, sin que presenten síntomas clínicos. Por último, la complejidad de algunos métodos impide su aplicación en la clínica diaria, aunque puedan ser útiles en el campo de la investigación.

En el cuadro adjunto señalamos la prueba de laboratorio empleadas hasta hoy para evidenciar la existencia de anticuerpos frente al medicamento sospechosos. (Cuadro VIII.)

1. Técnicas para el estudio de los cuadros hematológicos:

Han sido establecidas desde los trabajos de Ackroyd (3). La técnica de aglutinación de plaquetas ha sido utilizada en casos de púrpura trombocitopénica producida por ciertos medicamentos, en especial el Sedormid. También ha sido aplicada al estudio de agranulocitosis, pero tanto en estos casos como en el de las plaquetopenias los resultados no han sido muy felices. Igualmente, en las anemias hemolíticas por medicamentos, el test de hemólisis, según la técnica de Ackroyd, ha dado resultados inconstantes. Todas estas técnicas no han entrado en la rutina del diagnóstico y sólo son aplicables a este tipo de alergias. La técnica de la plaquetopenia "in vivo" se basa en la caída del número de plaquetas en la sangre del sujeto alérgico cuando se administra el medicamento responsable. La caída de la cifra de plaquetas puede presentarse en la sangre extraída una, dos, tres o cuatro horas después de la determinación basal y administración del medicamento. Este método se abandonó por pre-

sentar algunos sujetos reacciones paradójicas de aumento de plaquetas, y por el peligro y molestias que puede inducir en el paciente. El test de plaquetopenia "in vitro" se funda en el hecho de que la sangre del paciente al ser incubada con el medicamento sospechoso y estudiada tras la incubación y tinción con el microscopio, presenta una cierta cantidad de plaquetas aglutinadas entre sí. Esta técnica sencilla de realizar es de escaso valor y prácticamente se ha abandonado como la anterior (7).

2. Test de Hoigné (1958):

Está basado en la aparición de agregados moleculares en sueros de pacientes alérgicos cuando se añade el medicamento sospechoso y ha sido utilizado en una amplia variedad de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. El suero presenta un aumento de la opalescencia cuando el test es positivo. Su complejidad ha hecho que se haya abandonado (3, 27).

3. Test de hemaglutinación pasiva de Boyden:

Utilizando hematíes humanos tanizados, ha sido empleado en el diagnóstico de alergias medicamentosas especialmente a la penicilina (28, 29). Algunos autores y nosotros mismos, lo hemos utilizado en casos de alergia a la penicilina y sulfamidas, con resultados poco concluyentes. Incluso se ha señalado la aparición de hemaglutinación en casi el 100 por 100 de sujetos que han recibido penicilina sin presentar síntomas clínicos (30). La posible existencia de anticuerpos frente al medicamento o sus metabolitos sin asociarse a síntomas clínicos, ha hecho que su aplicación al diagnóstico se haya desvalorizado, si bien es un método muy fino y sensible.

4. Test de Noah y Brand (1954):

Estos autores han aplicado un método, ensayado en sujetos alérgicos al polen, al estudio de las sensibilizaciones a la peni-

lina. Se basa en el hecho de que sujetos alérgicos al polen portadores de Reaginas, al añadirles el antígeno, se verifica una reacción antígeno-anticuerpo a nivel de la membrana celular (células cebadas, basófilos) con liberación de mediadores, entre ellos histamina, que puede medirse en el medio de reacción por diversos métodos (técnica de Schulz-Dale, espectrofotometría). Los citados autores no han podido demostrar liberación de histamina después de la adición de penicilina a la sangre de sujetos alérgicos a la misma (31). Esta liberación estaría inhibida en grado mayor o menor por los anticuerpos bloqueantes. Es un método complejo y limitada su posible utilidad en la clínica diaria.

5. Test de degranulación de los basófilos (T. de Shelley):

Se basa en la pérdida de la histamina granular almacenada en los leucocitos basófilos cuando a estas células procedentes de individuos sensibilizados se les añade el antígeno específico (32). Puede ser realizado de forma "activa" utilizando basófilos de sujetos sensibilizados y se expresa en porcentaje de basófilos degranulados comparados con el sujeto control. La otra posibilidad es realizarlo de forma "pasiva", utilizando basófilos de conejo* (más numerosos que los existentes en la especie humana) incubándolos con suero del sujeto alérgico. Al añadir el antígeno se produce la degranulación. El anticuerpo responsable parece ser la reagina. Shelley propugnó su aplicación al diagnóstico de la alergia a medicamentos, pero ha sido utilizado por numerosos autores (2, 7), con escasos resultados. Las dificultades del método vienen dadas por los escasos basófilos existentes en la sangre humana, y la posible degranulación espontánea, por manipulaciones ajenas al fenómeno alérgico. El test se considera positivo si más del 30 por 100 de basófilos son degranulados.

6. Test de transformación blástica de linfocitos:

Está basado en el hecho de que linfocitos humanos cultivados "in vitro" sufren

una transformación blástica cuando se añade el antígeno específico. Su mecanismo íntimo no es conocido. El hecho de que sólo los linfocitos procedentes de un enfermo sensibilizado reaccionen en presencia del antígeno, indica que las células son portadoras de una información inmunológica que permite su reconocimiento por el antígeno. No se sabe si el "informador" es un anticuerpo. Puede ser inhibido el test con dosis elevadas de esteroides. Halpern y colaborador (34) lo han aplicado al diagnóstico de alergia a la penicilina, aspirina y otros medicamentos con resultados alentadores en sujetos portadores de sensibilizaciones medicamentosas de este origen. La positividad es obtenida tanto en sensibilizaciones de tipo inmediato como de tipo tardío. Sin embargo, es una técnica muy delicada en todos sus pasos y especialmente en la dosis de antígeno a emplear. El hecho de que puedan aparecer transformaciones blásticas espontáneas es otro hecho en contra de su utilidad. Se señala que es valorable un test con transformaciones superiores al 35 por 100 comparado con controles.

7. Test de la ventaja cutánea (Seinfeld y McCombs 1966):

Ha sido aplicado por dichos autores al diagnóstico de la alergia a medicamentos (35). La técnica consiste en la práctica de una pequeña escoriación en la epidermis, sobre la que se aplica el medicamento sospechosos en concentración adecuada. Seguidamente se tapa con un cubre de vidrio y a las veinticuatro horas se levanta. A continuación se tiñe con Wright y se estudia la extensión de células al microscopio. Al mismo tiempo se practican controles con suero fisiológico. El test es positivo si el número de eosinófilos en el porta es superior al 4 por 100 o bien si existen dos o tres veces más eosinófilos que en el porta de control. El fundamento inmunológico de la técnica se basa en el hecho de que el antígeno al unirse al anticuerpo en el lugar de la prueba da lugar a un complejo con capacidad eosinotáctica, con lo que aumentan "in situ" el número

de eosinófilos. Nosotros hemos ensayado esta técnica hasta ahora en nueve casos de sujetos alérgicos a distintos antibióticos y pirazonas cuyos resultados podemos desglosar en la forma siguiente: los cuatro casos con anamnesis positiva de sensibilización y tests cutáneos positivos, presentaron asimismo, test de la ventana positiva. Los cinco casos con anamnesis dudosa que presentaban también tests negativos, la ventana cutánea resultó negativa. Uno de los casos, alérgico a la estreptomocina, presentó un cuadro de shock a los cinco minutos del test (36).

Esta técnica es fácil de realizar, pero su utilidad en este tipo de alergias está por demostrar. En nuestra opinión, es un test que aporta escasas ventajas sobre los tests clínicos "in vivo" y, por otro lado, no está exento de reacciones graves como la señalada por nosotros.

8. Otras técnicas:

Han sido empleadas en el diagnóstico de alergia a medicamentos con variable utilidad. Mediante la técnica de doble difusión (Ouchterlohy) se ha intentado la investigación de anticuerpos precipitantes contra los medicamentos sin resultado práctico. Tampoco se han mostrado útiles los estudios sobre poder histaminopéxico de sueros de sujetos alérgicos a medicamentos hechos por Parrot, que estaría teóricamente disminuido en los sujetos sensibles a medicamentos. La técnica de Ovary, de todos conocida, tampoco ha sido útil aplicada a la clínica por Cortes y Nava Hernández. Las técnicas de radioinmuno-electroforesis utilizando isótopos radiactivos han sido aplicadas al diagnóstico de alergia o resistencia a la insulina; pero es un método de investigación y no aplicable a la clínica. Las técnicas de inmunofluorescencia pueden en ciertos casos de vasculitis alérgicas demostrar la existencia de g-globulina en la pared de los pequeños vasos (2). Sin embargo, esta técnica tiene utilidad en los casos de cuadros de tipo autoinmune (lupus, poliarteritis, etcétera) más que en los casos de la clínica diaria.

El test del Látex-Histamina (técnica de

Mikol) ha sido empleado entre nosotros (37) aplicada al estudio de la alergia medicamentosa, con resultados satisfactorios, si bien se señala que es una prueba inespecífica. La eosinofilia hemática periférica puede existir en los casos de alergia a medicamentos, pero su inconstancia hace que sea un dato poco útil.

La biopsia cutánea puede ser de ayuda particularmente en los casos de púrpura o vasculitis, pero no permiten ayuda diagnóstica de otro tipo.

Resumiendo, en el momento actual no disponemos de métodos seguros "in vivo" ni "in vitro" para el diagnóstico de las alergias medicamentosas. La anamnesis, teniendo en cuenta los criterios clínicos señalados, y en grado menor las pruebas clínicas "in vivo" e "in vitro" correctamente valoradas y en función de la anamnesis, debe ser la base del diagnóstico clínico y etiológico, hasta que se dispongan de técnicas de diagnóstico más seguras y asequibles a la práctica diaria.

BIBLIOGRAFIA

1. **Beerman, H.; Kirsbaum, B. A.; Crip, L. H.:** *Adverse drug reactions. En Dermatologic Allergy.* Ed. Saunders Co. Londres, 1967.
2. **Sheldon, J. M.; Lowell, R. G.; Mathews, K. P.:** *Drug Allergy. En Manual de Alergia Clínica.* Ed. Saunders Co. Filadelfia, 1967.
3. **Ackroyd, J. F.; Rook, A. J.:** *En Clínica Inmunológica.* Cell P.C.H.; Combs, R.R.A. Ed. Salvat. Barcelona, 1965.
4. **Halander, E.:** "El internista y las reacciones alérgicas a drogas". *Acta Alergológica*, 19, 103 (1964).
5. **Baer, R. L.:** *En Modern Trend in Dermatology.* Ed. Mackenna R.M.B. Butterworth. Londres, 1954.
6. **Bierlein, K. J.:** "Reported Anaphylactic reactions in a patient highly sensitive to Penicillin". *Ann. Allergy*, 14, 35 (1956).
7. **Mathov, E.:** *Alergia a Drogas.* Ed. Paidós. Buenos Aires, 1969.
8. **Parker, Ch. W.:** *Drugs Reactions. En Immunological Disease.* Max Samter. (Ed) Churchill, Ltd. Londres, 1965.
9. **De Weck, A. L.; Eisen H. N.:** "Some Immunochemical properties of Penicillenic acid. An antigenic department derived from penicillin". *J. Exp. Med.*, 112, 1227 (1960).
10. **Levine, B.B.; Fellner, M. J.:** "The nature of immune complexes initiating allergic wheal and flare reactions". *J. Allergy*, 36, 342 (1965).
11. **Turk, J. L.:** *Immunology in Clinical Medicine.* Ed. W. Heinemann-Londres, 1969.
12. **Domínguez Lázaro, A. R.; García Cubero, A.:** "Reacciones alérgicas a medicamentos. Revisión y comentarios sobre 304 casos estudiados". *Rev. Clin. Esp.*, 114, 265 (1969).
13. **Coleman, W. P.:** "Unusual Cutaneous manifestations of Drug Hypersensitivity". *Med. Clin. North Am.* 51, 1073 (1967).
14. **Meyler, L.:** *Efects secundaires des médicaments.* Excerpta Medica Foundation Ed. Mouton. La Haya, 1964.
15. **Parker, C. W.; Shapiro, J.; Kern, M.; Eisen H. N.:** "Hipersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy". *J. Exp. Med.*, 115, 821 (1962).
16. **Domínguez Lázaro, A. R.; García Cubero, A.:** "Un caso de sensibilización medicamentosa al grupo químico para con fotosensibilización coexistente". *Hop. General.*, 8 772 (1968).
17. **Coleman, W. P.; Ochsner, S. G.; Watson W. E.:** "Allergic reactions in 10,000 consecutive intravenous urographies". *South. Med. J.* 57, 1401 (1964).
18. **Snell, E. S.:** "An examination of the blood of febrile subjects por pyrogenic properties". *Clin. Sci.*, 21, 115 (1961).
19. **Eisen, H. N.:** *Hipersensitivity to sample chemical. En Celular and Humoral aspects of the hypersensitive states.* Lawrence, H. S. Paul Hoeber. Nueva York, 1959.
20. **Andrews, G. C.; Domonkos, A. N.:** *Disease of skin.* Ed Saunders Co. Filadelfia, 1963.
21. **Niederle, J.:** "Epidermolisis tóxica aguda (S. de Lyell)". *Deuch Med. Wschr.*, 1, 40 (1968).
22. **Gómez Orbaneja, J. y Colb.:** "Necrosis tóxica epidérmica". *Rev. Clin. Esp.*, 107, 24 (1967).
23. **Urbach, F.:** *Sensitivity Light. En Dermatologic Allergy.* Ed. Saunders Co., Londres, 1967.
24. **McCoombs, R. P.:** "Sistemic Allergic Vasculitis". *JAMA*, 194, 1059 (1963).
25. **Finke, S. R.; Grieco M. H.; Connell, J. T.; Smith E. C.; Sherman, W. B.:** "Results of comparative skin tests with penicilloyl polylysine and Penicillin in patients with Penicillin allergy". *Am. J. Med.*, 38, 71 (1965).
26. **Baer, R. L.; Harber, L. C.:** "Photosensitivity induced by drugs". *JAMA*, 192, 990 (1965).
27. **Oehling, A.; Sánchez Cuenca, J. M.:** "Problemática en el diagnóstico de la alergia medicamentosa. Técnicas Nefelométricas". *Arch. Arg. Alergia*, 6, 27 (1968).
28. **Van Arsdel P. P. (Jr.); Tobe A. D.; Pasmick L. J.:** "Association of Haemagglutinating antibodies with skin sensitivity in Penicillin allergy". *J. Allergy*, 34, 526 (1963).
29. **Ley y Colb.:** *Circulating antibody directed against Penicillin* (Cit por 3).
30. **Levine, B. B.; Fellner, M. J.:** "Immune responses of human beings to penicillin. Studies in Penicillin-allergic and non allergenic patients". *J. Allergy*, 36, 198 (1965).
31. **Noah, J. W.:** *Anaphylactic histamine release and Schultz-Dale technique. En Immunological Methods.* Ed. Blackwell. Oxford, 1963.
32. **Shelley, W. B.; Juhlin, L.:** "A new test for detecting anaphylactic sensitivity: The basophil reaction". *Nature*, 191, 1056 (1961).

33. **Shelley, W. B.:** "Further experience with the indirect basophil test". *Arch. Derm.*, 91, 65 (1965).
34. **Halpern, B.; Ky N. T.; Amache, N.; Lagrue, G.; Hazard, J.:** "Diagnostic de l'allergie medicamenteuse "in vitro" par l'utilisation du test de transformation lymphoblastique". *Le Presse Medicale*, 75, 461 (1967).
35. **Seinfeld, B. M.; McCombs, R. L.:** "Skin window. An aid in diagnosis of drug allergy". *J. Allergy*, 38, 156 (1966).
36. **Domínguez Lázaro, A. R.; Losada Cosmes, E.; García Cubero, A.** *La técnica de la Ventana Cutánea en el diagnóstico de la alergia a medicamentos. Avance de nuestra experiencia.* En prensa.
37. **Cortada Macías, J. M.:** "Asma y Medicamentos". *Arch. de Bronconeumología*, 6, 143 (1969).