

Mecanismo de las reacciones alérgicas a medicamentos

J. Jerez*/C.D. Crisci*

En general, las reacciones medicamentosas van a depender de dos factores fundamentales: en primer lugar, del alérgeno responsable de la reacción (droga o su metabolito), cuya respuesta viene condicionada por su naturaleza química y la vía de administración; y en segundo lugar, de factores inherentes al individuo, que determinan genéticamente el metabolismo de la droga, un posible fallo enzimático o una posible sensibilización al medicamento.

En clínica, podemos encontrar diversos tipos de reacciones de intolerancia o reacciones adversas a los medicamentos. Globalmente, pueden dividirse en dos grandes grupos: reacciones no alérgicas y reacciones alérgicas. Estas últimas son consecuencia de un mecanismo inmunológico que determina una reacción antígeno-anticuerpo o antígeno-linfocito sensibilizado. Para este tipo de reacciones es fundamental que exista contacto previo con el medicamento. Esto puede ser producido mediante una exposición previa y posteriormente transcurrir un tiempo (tiempo de latencia en el que se forman los anticuerpos) hasta que recibe un segundo contacto o reacción desencadenante. En otras ocasiones, la exposición es única, dando lugar con una sola toma a la sensibilización y a la presentación de la reacción; esto ocurre por permanencia del antígeno en el organismo. Como ejemplo típico tenemos la enfermedad del suero.

Antígenos medicamentosos y respuesta inmune

La respuesta hiperérgica ante estos antígenos medicamentosos comprende una fase inicial de reconocimiento y sensibilización, así como una fase central, involucrando mecanismos que permiten la información y activación de las células inmunocompetentes (linfocito B y linfocito T). Por último, en la fase efectora se producen y liberan los factores responsables de las distintas manifestaciones clínicas de la reacción alérgica.

Desde un punto de vista general, las drogas pueden comportarse como antígenos completos o incompletos; sin embargo, su capacidad sensibilizante es una propiedad relativa resultante de la interacción entre el medicamento y el aparato inmunocompetente del receptor.

Ciertos agentes terapéuticos actúan como *antígenos completos* capaces de estimular la síntesis de anticuer-

pos que reaccionen específicamente con ellos, sin involucrar otros factores exógenos o endógenos. Entre estos agentes se hallan numerosas macromoléculas naturales (proteínas, polisacáridos, enzimas, hormonas polipeptídicas, etc.) cuya principal característica es la de presentar repeticiones de un mismo determinante antigénico. Este hecho les permite estimular directamente a los linfocitos B sin requerir la colaboración de los macrófagos ni de los linfocitos T, siendo, por tanto, *antígenos timoindpendientes* (fig. A).

La mayoría de las drogas que producen reacciones de hipersensibilidad son, por el contrario, sustancias de bajo peso molecular, incapaces por sí solas de estimular la síntesis de anticuerpos, pero que sí pueden combinarse específicamente con los anticuerpos, una vez que éstos se hallan formados, siendo denominadas por ello *antígenos incompletos o haptenos*.

Considerando los mecanismos por los cuales compuestos químicos de bajo peso molecular eran capaces de producir sensibilizaciones, Landsteiner⁷, sugirió que sólo aquellas sustancias aptas para formar uniones covalentes "in vivo" con alguna molécula proteica, que sirva de transportadora (carrier), podrían inducir una respuesta inmune.

La droga misma, si ella contiene un grupo reactivo, o bien sus metabolitos, pueden formar conjugados estables a través de uniones covalentes con proteínas autólogas del individuo o incluso con membranas celulares, dando así origen a inmunógenos completos. También es posible que, en ocasiones, las uniones electrostáticas puedan ser adecuadas para la formación de estos conjugados "hapteno-carrier" (fig. 14, p. 18).

Los antígenos medicamentosos pertenecen, en general, a este grupo de haptenos que, para estimular la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, requieren la participación de los macrófagos y la intervención cooperadora de los linfocitos T, siendo por tanto *antígenos timodependientes* (fig. A).

Una vez que el linfocito B se ha puesto en contacto con el antígeno medicamentoso, tiene lugar su transformación en célula plasmática, con la aparición de una progenie celular que inicia la producción de anticuerpos específicos para ese antígeno.

Dependiendo de las características propias del antígeno, de su dosis, vía de administración y reactividad particular del individuo, la respuesta inmune, en lugar de orientarse hacia su vertiente humoral, puede hacerlo preferentemente hacia una vertiente celular. En este caso, el hapteno medicamentoso produciría la estimulación del linfocito T por vía directa, o bien presentando sus determinantes antigénicos unidos a la superficie de membranas celulares. El linfocito, así estimulado, sufre

* Colaborador del Departamento de Alergología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

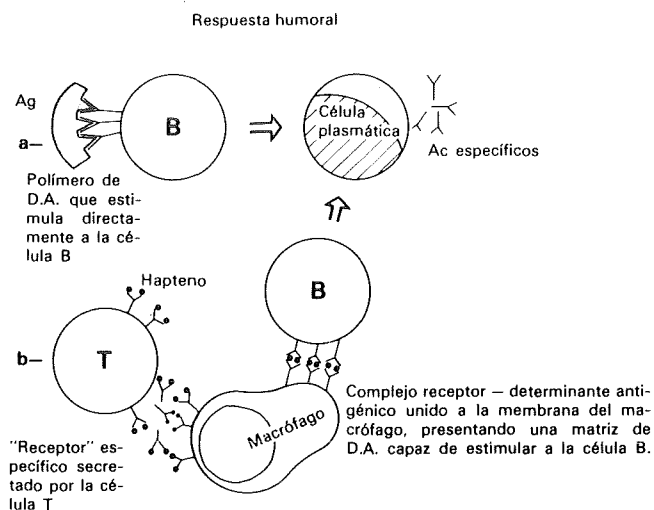


Fig. A.—Mecanismos de la respuesta inmune humoral. a - El antígeno timoindpendiente estimula directamente a la célula B. b - El antígeno timodependiente requiere la colaboración de los linfocitos T y de los macrófagos para estimular a las células B.

una transformación blástica caracterizada por la síntesis de ADN, ARN y proteínas, que se manifiesta por cambios morfológicos y mitosis que dan origen a células efectoras específicamente sensibilizadas, a células de memoria inmunológica y a la liberación de factores solubles, linfokinas, responsables de los cambios histológicos y clínicos propios de la hipersensibilidad retardada o celular (fig. B).

Algunos fármacos pueden tener determinantes antigénicos comunes, originando reacciones alérgicas cruzadas. La benzocaína, procaína y sulfamidas, poseen un determinante antigénico común constituido por un grupo amino en posición para del anillo benzoico, responsable de las sensibilizaciones cruzadas a estos fármacos.

Clasificación de los mecanismos de las reacciones alérgicas a drogas

Las reacciones alérgicas a fármacos originan cuadros clínicos muy polimorfos que hacen sospechar mecanismos complejos en su desencadenamiento. Por

este polimorfismo y porque una misma droga puede originar diferentes cuadros clínicos, se hace difícil una clasificación de estos mecanismos.

Basándonos en hechos clínicos y considerando los mecanismos inmunológicos conocidos en otras reacciones alérgicas, hablaremos, en términos generales, de reacciones de presentación inmediata, semitardía y tardía. De forma general, podemos englobar estas reacciones dentro de dos grupos:

1. Reacciones mediadas por inmunidad humoral.
2. Reacciones mediadas por inmunidad celular.

Dentro de la *inmunidad humoral* distinguimos tres tipos:

a. Reacciones mediadas por anticuerpos citotrópicos. *Reacciones anafiláticas*.

b. Reacciones mediadas por anticuerpos que actúan sobre la célula produciendo su lisis. *Reacciones citolíticas o citotóxicas*.

c. Reacciones mediadas por complejos inmunes que al depositarse en los tejidos producen el daño tisular. *Reacciones precipitativas*.

En cuanto a la *inmunidad celular*, de presentación tardía, se encuentra mediada por linfocitos sensibilizados que ejercen su patología directamente y por medio de factores solubles denominados linfokinas.

En la clínica, esta clasificación no es rígida, ya que muchos de los cuadros de alergia medicamentosa muestran aspectos clínicos que involucran la participación de varios tipos de mecanismos al mismo tiempo. Por ello, estas reacciones en clínica serán fundamentalmente mixtas aunque predominando un tipo u otro de mecanismo inmunológico y que se traduce por lo tanto en un cuadro clínico más o menos definido: predominantemente de tipo anafilático, por complejos inmunes, etc.

Reacciones de tipo inmediato, citotrópicas o anafiláticas

Son las más frecuentes en el conjunto de los tipos de alergia medicamentosa. En su mecanismo interviene la producción de sustancias farmacológicamente activas, elaboradas por las células mediadoras y que se liberan como consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo. Su acción la van a ejercer sobre músculo liso y sobre los vasos. Los anticuerpos de esta reacción son las reaginas que corresponden a las inmunoglobulinas de la clase

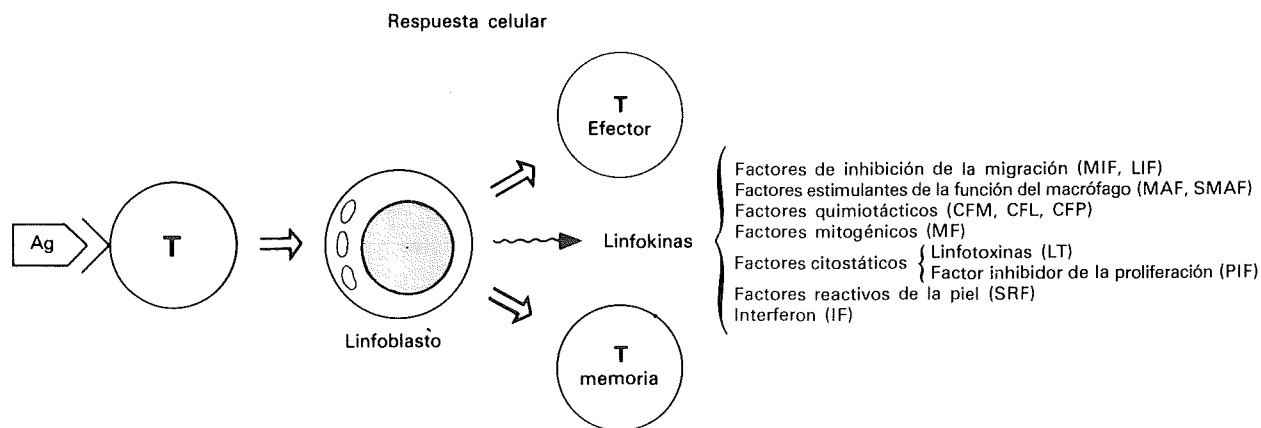


Fig. B.—Mecanismos de la respuesta inmune celular. Transformación blástica de los linfocitos dando origen a células efectoras y de memoria, y a la liberación específica de factores (linfokinas) que actúan modulando el comportamiento de otras células.

IgE. Estos anticuerpos se encuentran en muy bajas concentraciones en el suero (20 a 300 ng). Una vez elaborados estos anticuerpos por las células plasmáticas correspondientes, se distribuyen por el organismo fijándose en los mastocitos o células cebadas de la piel, mucosas y vasos, así como en los basófilos circulantes (de aquí el nombre de anticuerpos citotrópicos). La unión se efectúa por uno de los dos polos que tienen las inmunoglobulinas, por la fracción denominada Fc (fragmento cristizable) sobre los receptores celulares al efecto. Ante un nuevo aporte del antígeno, éste se une a la inmunoglobulina por el extremo libre que posee dos partes (fragmento Fab). Para la activación biológica de la célula se necesita proporcionalmente la participación de dos moléculas de IgE por una de antígeno. Tras la activación de la célula, por esta reacción antígeno-anticuerpo que tiene lugar en la membrana celular, se liberan una serie de sustancias farmacológicamente activas contenidas en los granos de estas células mediadoras. Se produce *histamina* que induce vasodilatación y contracción muscular. Asimismo, se liberan *sustancias de reacción lenta anafiláctica* (SRL-A)², que produce la contracción mantenida del músculo liso bronquial. Igualmente, se produce el *factor de actividad de las plaquetas* (PAF)⁴ que ocasiona la agregación y lisis de las mismas. Entre estos mediadores es muy importante el *factor quimiotáctico de los eosinófilos* (ECF-A)^{5, 6}. Es de destacar su efecto ya que actúa como moderador de la respuesta del mastocito y basófilo, impidiendo su degranulación y neutralizando los efectos de los otros mediadores una vez liberados^{1, 8, 10} (fig. C). Otros mediadores de la reacción anafiláctica que se producen en los tejidos

GMP cíclico. Un descenso del AMP cíclico o un aumento del GMP cíclico facilitan la degranulación.

Entre los medicamentos que producen este tipo de reacción tenemos antibióticos (penicilina, estreptomina, etc.), sulfamidas, vitaminas, anestésicos locales, pirazolonas, etc.; en general, cualquier fármaco es susceptible de originar una sensibilización aunque estadísticamente hay preponderancia de algunos de ellos. Esta capacidad de producir sensibilización va a depender de la facilidad con que exponen sus determinantes antigénicos. De aquí que ciertos medicamentos con estructuras cerradas y de formas globulares producen menos sensibilizaciones, como por ejemplo la eritromicina.

Reacciones citotóxicas o citolíticas

Estas reacciones están mediadas por anticuerpos pertenecientes al tipo IgM e IgG. Podemos encontrar tres tipos de mecanismos:

1. Que el fármaco o su metabolito se una a la superficie celular y se formen anticuerpos específicos contra el complejo fármaco o metabolito-pared celular. Un ejemplo de este tipo lo encontramos en la anemia hemolítica producida por la penicilina y por las cefalosporinas en algunos casos. Sobre este complejo interviene el complemento produciendo la lisis celular. Akroyd describió una púrpura trombocitopénica por el *sedormid* (alil-isopropil-acetil-carbamida) que necesitaba la participación del complemento. *In vitro*, el suero fresco del paciente lisó los trombocitos cuando se le añadía

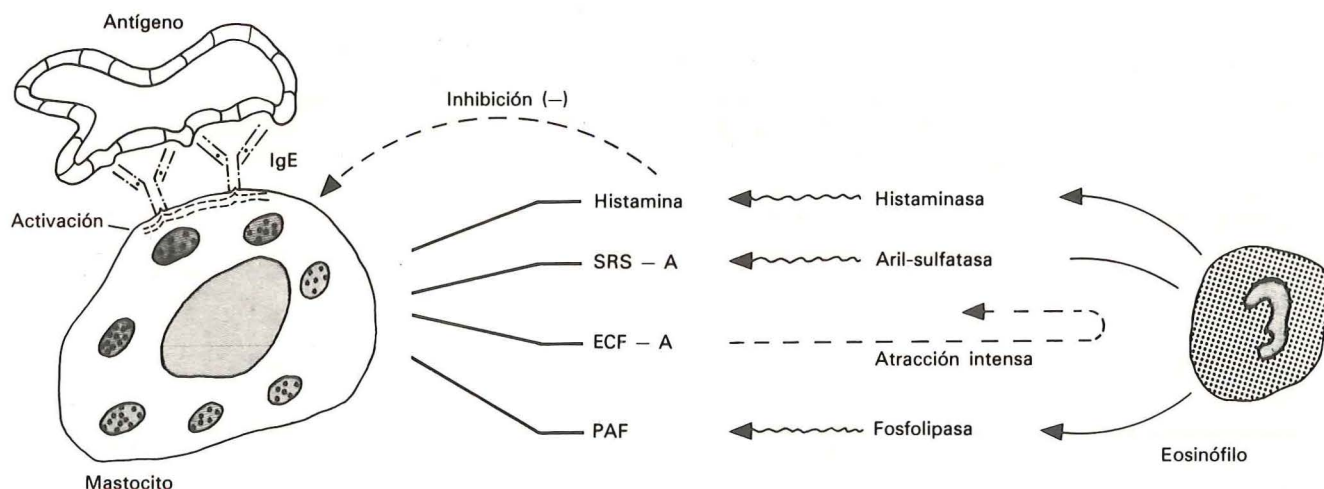


Fig. C.—La interacción antígeno-reagína activa al mastocito que produce una serie de mediadores, histamina, sustancias de reacción lenta (STS-A), factor quimiotáctico del eosinófilo (ECD-A) y factor de activación de plaquetas (PAF). El eosinófilo modula la respuesta mediante diversas sustancias que neutralizan los mediadores.

dos parecen ejercer también un papel importante; entre ellos tenemos las *prostaglandinas* E_1 y E_2 y el sistema de las *quininas* (bradiquinina y otras) que son activadas en los procesos inflamatorios y que producen vasodilatación y mayor permeabilidad capilar.

No sólo la IgE se va a unir al mastocito; también lo hace un tipo de IgG denominado IgG anafiláctica, IgG ST-S (sensibilización de corto plazo), que se fija poco tiempo a la piel y es termoestable; dos características que la distinguen de la IgE que se fija largo tiempo y es termolabil. Esta IgG anafiláctica parece corresponder a la IgG₄. En los mecanismos íntimos de la activación del mastocito y basófilo intervienen el AMP cíclico y el

sedormid. Por el contrario, al calentar el suero y destruir el complemento no se producía la lisis.

2. El alérgeno responsable induce la formación de anticuerpos, también del tipo IgG e IgM que al unirse al antígeno forman *complejos antígeno-anticuerpo*, los cuales se van a depositar sobre las células, produciéndose la lisis por la participación del complemento. Se han descrito casos de hemólisis con numerosos medicamentos en los que participa como anticuerpo la IgG, como pirazolonas, insulina y sulfamidas, y otros en cuyo mecanismo parece que participa la IgM, como la quinina. También se han descrito con altas dosis de rifampicina reacciones febriles, asma y otros síntomas

asociados a trombocitopenia que parecen estar mediados por IgG³.

3. Ciertos medicamentos como el ácido mefenámico y la alfa-metil-dopa pueden inducir la *formación de autoanticuerpos* y como consecuencia de ello anemia hemolítica³. Su mecanismo íntimo no es conocido.

En el mecanismo de la lisis celular podrían también intervenir las células K (células asesinas), linfocitos diferenciados que poseen receptores en su superficie para las inmunoglobulinas. También podría intervenir el complemento que a través de sus productos biológicos favorecería la adherencia inmune y la atracción de los fagocitos. Asimismo, los anticuerpos unidos a la pared celular podrían favorecer esta adherencia inmune.

Reacciones por complejos inmunes

La unión del medicamento con el anticuerpo, fundamentalmente IgG e IgM, origina *complejos antígeno-anticuerpo* que precipitan en sangre y se van a depositar en los tejidos. Es entonces, con la participación del *complemento**, *polimorfonucleares* y *de las plaquetas*, cuando se produce una inflamación aguda, lesiones tisulares y microtrombos con lesiones hemorrágicas.

El resultado de la activación del *complemento* por estos complejos es una acción biológica sobre:

Permeabilidad capilar, que aporta mayor sangre al foco de reacción. Intervienen dos fragmentos del complemento con propiedades anafilótóxicas, liberando histamina del mastocito.

Quimiotaxis, con mayor aporte de células al foco. Algunos fragmentos de las fracciones del complemento poseen capacidad de atraer polimorfonucleares, eosinófilos y células mononucleares. Esta acción se ve reforzada por la capacidad inmunoadherente que posee también alguna fracción del complemento.

Lisis de la membrana celular, que es el resultado final de la activación completa del complemento hasta el C₉.

Es muy importante destacar la participación de los polimorfonucleares que al llegar al foco realizan una fagocitosis de los complejos inmunes y liberan enzimas proteolíticas y enzimas formadoras de quininas que aumentan la permeabilidad capilar; todo ello aumenta el daño causado por la activación del complemento. Puede haber también *participación plaquetaria* que da lugar a nuevas aminas vasoactivas y microtrombos que producen isquemia.

En la atracción de plaquetas va a intervenir el PAF-A, elaborado por los mastocitos y basófilos y liberado por medio de las anafilotoxinas.

Para que los complejos ejerzan una patología necesitan estar en proporciones óptimas el antígeno y anticuerpo. Si hay exceso de anticuerpos, precipitan rápidamente cuando se unen al antígeno, dando lugar a la reacción de Arthus. Si hay exceso de antígeno, los complejos solubles formados pueden causar enfermedad sistémica con depósitos en riñones, articulaciones y piel; es lo que ocurre en la enfermedad del suero.

* El complemento es una cadena enzimática en equilibrio, existente en el suero y que puede ser activada de forma secuencial de C₁ a C₉ por complejos antígeno-anticuerpo (IgG e IgM) (vía clásica). También puede ser activado a partir de un eslabón central el C₃ (IgA, IgG₄, insulina, etc.) (vía alternante).

Reacciones de inmunidad celular

El mecanismo de la hipersensibilidad retardada mediada por células comprende una fase aferente, por la que a partir de una información antigénica se forman linfocitos sensibilizados que reconocerán el antígeno ante un nuevo contacto y originarán las manifestaciones clínicas de la reacción.

Experimentalmente, la hipersensibilidad tardía de contacto puede ser inducida por el fármaco que se combina como hapteno a las proteínas de la piel, formando así el antígeno completo. Así se induce la respuesta inmunológica por mediación de las células T (timoderivadas) de los ganglios linfáticos regionales. En esta primera fase, el fármaco se conjuga con los sitios reactivos sulfhidrilos (lisina o cisteína) de las proteínas dérmicas, lo que ocasiona una sensibilización no sólo al medicamento, sino también a la proteína. Sólo una pequeña parte del antígeno puede ser capturado y retenido por el tejido linfático responsable de la respuesta inmune. Allí se produce la estimulación y la aparición de linfocitos T sensibilizados, de vida media prolongada, y que recirculan continuamente por los vasos sanguíneos y linfáticos. En la presencia del antígeno específico, los linfocitos sensibilizados sufren una transformación blástica y liberan sustancias solubles (fig. B) que incrementan la permeabilidad vascular, inhiben la migración de macrófagos (M-MIF) y polimorfonucleares (PMN-MIF) e incrementan la multiplicación de las células mononucleares (MF). Son, por lo tanto, responsables de la intensa infiltración linfoide local. También causan activación de los macrófagos con liberación de enzimas lisosomales (MAF).

Numerosos medicamentos pueden dar lugar a este tipo de reacción. Por vía tópica, son múltiples; destacamos los antihistamínicos, anestésicos locales, antibióticos (neomicina, penicilina, etc.). Por vía general, encontramos casos de dermatitis generalizadas; también con diferentes medicamentos entre los que citamos el cloranfenicol, insulina, etc.

Otros factores que intervienen en la alergia a fármacos

Se han barajado varios factores:

La edad. Se da más en el adulto que en el niño, con una mayor incidencia hacia los 30 años.

El sexo. No hay una preponderancia de ninguno; quizá algo más en las mujeres.

La herencia. Se han descrito genes de respuesta inmune (Ir) localizados en el cromosoma 6 y ligados a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) en relación a la respuesta a antígenos simples. Los intentos de establecer si la alergia a medicamentos en el hombre está bajo la influencia de genes Ir asociados a algún HLA específico han sido infructuosos hasta el presente¹¹.

Parásitos. La existencia de parásitos puede ser un factor importante que de alguna manera ayude a sensibilizar al organismo contra el fármaco (proteína portadora).

Enfermedades concomitantes. Se han descrito casos de sensibilización a drogas en enfermedades infecciosas (sensibilización a la aspirina y sinusitis) que ceden cuando desaparece el foco de infección.

También se ha planteado la posibilidad de que enfermedades sistémicas del tipo del lupus eritematoso dise-

minado pueda favorecer la sensibilización medicamentosa.

Factores neurovegetativos. Parece ser que el sistema parasimpático favorece la sensibilización.

Vía de administración. En clínica, la vía más importante para producir reacciones alérgicas medicamentosas es la parenteral; de ésta, la más grave es la vía endovenosa.

Fotosensibilización. Puede ocurrir que un medicamento por vía tópica o por otras vías participe en una reacción de tipo tardío que se pone de manifiesto por influencia de la luz. La luz ultravioleta actúa desencadenando la unión del hapteno con la proteína transportadora, originando el antígeno completo que puede producir el cuadro clínico.

El estudio de los complejos mecanismos inmunológicos involucrados en las reacciones alérgicas a drogas proveen, por un lado, la lógica explicación para los polifacéticos hallazgos clínicos y, por otro lado, una base racional para el desarrollo de las técnicas inmunológicas de confirmación diagnóstica y para la instauración de las medidas específicas diseñadas para reducir la incidencia y severidad de las reacciones alérgicas a drogas.

Bibliografía

1. Austen KF, Becker EL. *Biochemistry of the acute allergic reactions*. 2.º Symposium Internacional. Blackwell. Oxford. 1972.
2. Brocklehurst WE. *A slow reacting substance in anaphylaxis SRS-A*. En "Histamine". Symposium Fundación Ciba. Editado por Wolstenholme, GEW., O'Conner, CH. Churchill Livingstone. Londres. 1956.
3. Carstairs KC, Breckenridge A, Dollery CN, y Worlledge SM. *Incidence of a positive direct Coombs test in patients on alpha-methyldopa*. Lancet 2, 133, 1966.
4. Henson PM, Benveniste J. *Antibody-leukocyte-platelet interactions*. En "Biochemistry of the acute allergic reactions". 2.º Symposium Internacional. Editado por Austen KF, Becker EL. Blackwell. Oxford. 1971.
5. Kay AB, Austen KF. *The IgE-mediated release of an eosinophil leukocyte chemotactic factor from immunology*. J Immunol. 107, 889, 1971.
6. Kay AB, Stechschulte DJ, Austen KF. *An eosinophil leukocyte chemotactic factor of anaphylaxis*. J Exp Med. 113, 602, 1971.
7. Landsteiner K, Jacobs J. *Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds*. J Exp Med. 64, 625, 1936.
8. Orange R, Murphy RC, Austen KF. *Inactivation of slow reacting substances of anaphylaxis (SRS-A) by arylsulfatases factors*. J Immunol. 113, 316, 1974.
9. Poole G, Stradling P, Worlledge S. *Potentially serious side effects of high dose twice-weekly*. Brit Med J. 3, 343, 1971.
10. Roitt I. *Hipersensibilidad*. En "Inmunología esencial". 3.ª ed. 157. Jims. Barcelona. 1978.
11. Spengler H, De Weck AL. *Evaluation of genetic control of the immune response to penicillin in man*. En "HLA and allergy". Editado por De Weck AL, Blumenthal MN. 116. S. Karger Ag. Basel. 1977.