

# Manifestaciones clínicas en la alergia medicamentosa

I. Diéguez\*\* / A. Oehling\* / D. Martín-Gil\*\*

Tal vez sean las manifestaciones clínicas de la alergia medicamentosa uno de los cuadros más polimorfos que existen en la patología médica y que como ya bien decía Sulzberger, "sólo la lues le gana en síntomas". En general, el cuadro clínico afecta, tanto en el niño como en el adulto, a los más variados órganos y sistemas, si bien en determinadas circunstancias algunos de estos cuadros pueden llegar a adquirir formas atípicas. En este sentido nos referimos a determinados cuadros que fueron descritos como típicos de intolerancia a drogas en el niño y que son idénticos a los que se observan en el adulto, y sin que por ello reciban en el mismo un nombre determinado. La ignorancia por parte de algunos clínicos en el polimorfismo de la reacción alérgica medicamentosa llevó a algunos a creer que eran cuadros exclusivamente del niño.

Existen una serie de factores que juegan un papel importante en el desencadenamiento del cuadro clínico, dando lugar a manifestaciones en un sistema o en otro. Ello viene dado, por una parte, por el tipo de droga utilizado, esto es, afinidad por un determinado órgano de choque de la sustancia administrada; y, por otra parte, debemos tener en cuenta que el factor individual juega un papel importante, ya que una misma droga puede dar lugar en un individuo a diversos tipos de manifestaciones y en otro, siempre a un mismo cuadro, por ejemplo al exantema fijo medicamentoso.

El que determinados medicamentos elijan siempre una misma forma de reacción cutánea y el análisis de todas estas formas en cuanto a su tipo de reacción, fue lo que ya hace algunos años nos llevó a hacer un estudio en este sentido<sup>6</sup>. Pero tal vez sea la piel de entre todos los órganos y sistemas el más importante y frecuente órgano de choque en las manifestaciones alérgicas a medicamentos.

Múltiples son las clasificaciones que se hacen de las manifestaciones clínicas de la alergia medicamentosa, bien clasificando los síntomas y cuadros por órganos y sistemas, o bien teniendo en cuenta su mecanismo inmunológico por su forma de reacción. Esto es, el tipo de reacción hiperérgica involucrada en la respuesta.

## Formas de reacción

Las formas de reacción vienen determinadas por el mecanismo inmunológico comprometido en la respuesta.

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

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

ta. Si tenemos en cuenta lo que se ha expuesto en el apartado sobre los mecanismos de la alergia medicamentosa, se comprenderá lo que hemos tratado de esquematizar en la tabla I, donde se clasifican las reac-

Tabla I. FORMAS DE REACCION Y SINDROMES

0-60 Minutos Reacción aguda	1-24 Horas Reacción subaguda	1 día a varias semanas R. con tiempo de latencia
Shock Anafiláctico		
Urticaria / Edema de Quincke / Asma bronquial / Fiebre		
Exantema maculopapuloso / Púrpura vascular		
Enfermedad del suero / Angeitis alérgica / Fenómeno de Arthus		
Trombopenia / Agranulocitosis / Pneumopatía / Pleuritis exudativa		
Afección orgánica / Exantema eczematoso		

ciones de hipersensibilidad medicamentosa según el tiempo transcurrido entre la incorporación del fármaco al organismo y la aparición de los primeros síntomas<sup>9</sup>.

## Reacción aguda

Vemos cómo, dentro de la primera hora, tiene lugar el shock anafiláctico, expresión severa de la reacción anafiláctica general grave capaz de conducir a la muerte en pocos segundos. Otras manifestaciones clínicas son la urticaria y el edema de Quincke que se presentan asociados, según nuestra casuística<sup>6</sup> en más del 20 % de los casos y que son los cuadros que observamos más frecuentemente. También vemos que el asma y la fiebre medicamentosa pueden presentarse en la primera hora. Estos cuadros clínicos responden a un mecanismo de tipo anafiláctico o citotrópico provocado por la intervención de la IgE que actuando sobre el mastocito induce la liberación de sustancias activas responsables de la

sintomatología. Estas manifestaciones son, sin duda, las más frecuentes.

### Reacción subaguda

Dentro de los cuadros que se presentan entre la primera hora y las siguientes 24 horas, encontramos manifestaciones diversas que incluyen a los exantemas fijos y generalizados en sus formas morbiliforme, escarlatiniforme o eritrodérmica. Las púrpuras vasculares mediadas por un mecanismo de histotoxicidad con afectación vascular por depósito de inmunocomplejos en los pequeños vasos, responsables de ciertos cuadros de anguitis alérgicas, o como acompañantes de la enfermedad del suero. Entran aquí también en consideración alteraciones de los elementos formes de la sangre como ciertas anemias hemolíticas, trombocitopénicas y agranulocitosis provocadas por un mecanismo de citotoxicidad o citolisis, algunas raras neumopatías, pleuritis, etc., por exudación a nivel de las membranas serosas y el fenómeno de Arthus, reacción local, que pueden aparecer en el lugar de la inyección de ciertos medicamentos, en especial del tipo "dépôt", con manifestaciones clásicas de reacción subaguda.

### Reacción con tiempo de latencia

Por último y como manifestaciones que pueden aparecer después de las primeras 24 horas, tenemos el eczema y los síndromes subsecuentes a la afectación de ciertos órganos y sistemas. Generalmente, aquí, el mecanismo implicado es el de hipersensibilidad celular, aunque es frecuente observar la superposición de varios de ellos.

### Cuadros clínicos

De entre las múltiples clasificaciones que se ofrecen de los diversos cuadros clínicos de la alergia medicamentosa, consideramos que tal vez sea la más objetiva y

Tabla II. MANIFESTACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES EN LA ALERGIA MEDICAMENTOSA

Cutáneas	Urticaria y Edema de Quincke	Exantema generalizado
	Exantema fijo	Reacciones fotoalérgicas
	Eritema exudativo multiforme	Epidermonecrosis ampollosa
	Dermatitis	
Hematológicas	Anemia hemolítica	Anemia aplásica
	Trombocitopenia	Agranulocitosis
Digestivas	Glositis	Estomatitis
	Gastritis	Enteritis
Respiratorias	Rinitis y Asma	Alveolitis alérgica
Articulares	Hidrartritis intermitente	Reumatismo palindrómico
	Anguitis alérgica	Vasculopatías
Vasculares	Púrpura de Schönlein-Henoch	
Generales	Shock anafiláctico	

práctica aquélla en la que se incluyen las manifestaciones según el órgano de choque, por ser a nuestro juicio la más expresiva desde el punto de vista clínico (tabla II).

### Manifestaciones cutáneas

Ya en trabajos anteriores señalábamos la piel como el sistema más frecuentemente afectado, lo que fue motivo de un estudio de esta patología<sup>5</sup>.

Dentro de la amplia gama de manifestaciones cutáneas encontramos desde leves alteraciones de carácter simple a complicadas lesiones que llegan a revestir características de síndromes.

El *prurito* simple, como único síntoma, no puede considerarse exclusivamente mediado por reacción hipérgica, por lo que no solemos valorarlo salvo cuando se asocia a otros cuadros cutáneos.

La *urticaria* y el *edema de Quincke* son la sintomatología más frecuentemente encontrada, estando presente casi en el 60 %<sup>6</sup> de las reacciones medicamentosas. Son la típica reacción inmunológica citotrópica de aparición inmediata. La urticaria suele ser generalizada dentro de sus múltiples variantes morfológicas (fig. 1, p. 17).

El edema de Quincke afecta, sobre todo, a terrenos cutáneos laxos, tales como párpados, labios, con borramiento de pliegues y surcos naturales y deformación facial evidente. También puede afectar a zonas genitales, escroto y vulva, pudiendo alcanzar en estos casos gran tamaño. La localización en mucosas, sobre todo en tracto respiratorio (laringe) reviste caracteres dramáticos, ya que puede acarrear sintomatología disfónica, afónica, disneica y si es intensa asfíctica. Cuando el edema de Quincke afecte a glotis, puede llegar a ser tan grave que se requiera traqueotomía. Como apuntamos anteriormente estos síntomas aparecen en la mayoría de los cuadros de hiperergia medicamentosa sin predilección por fármaco específico alguno, ya que la totalidad de los mismos pueden provocarla.

El *exantema generalizado* puede revestir cualquiera de sus tipos: escarlatiniforme, morbiliforme o roseoliforme. Está mediado asimismo por IgE o IgG con afectación de capilares aferentes por vasodilatación con intensa coloración roja y aumento de calor local. La incidencia de este cuadro es muy inferior a las anteriores<sup>2,13</sup> (figs. 2 y 3, p. 17).

El *exantema fijo* presenta unas características inmunológicas más complejas, ya que su aparición es siempre a partir de las 12 horas, al menos en las primeras ocasiones. Las lesiones que en un principio son simplemente eritematosas pueden ser más tarde hemorrágicas y ampollas, por lo general, casi siempre descamativas, evolucionando muy lentamente y soliendo dejar una secuela pigmentada duradera (manchas color café).

La característica esencial reside en su reproducción selectiva en el mismo lugar con idéntica morfología, si bien puede variar su intensidad. Los lugares de elección suelen ser manos, pies y genitales, aunque puede afectar a cualquier otra zona del cuerpo, incluso en mucosas (fig. 4, p. 17). Esta manifestación está mediada por una reacción de tipo precipitínico con intervención de complemento, y también a veces mecanismos de inmunidad celular. Este cuadro lo encontramos debido a barbitúricos, pirazonas, tetraciclinas, penicilina y sulfamidas entre otros.

Las *reacciones fotoalérgicas* son debidas a la intervención de un fármaco fotosensibilizante, tanto por

aplicación externa como por vía endógena, y consecuente sensibilización del individuo al mismo. El tipo de lesión varía tras la exposición al sol, desde el eritema simple hasta la dermatitis que encontramos fundamentalmente en las zonas de piel expuestas a éste. Es típico en tetraciclinas y fenotiazinas, así como sulfamidas y ácido nalidíxico entre otros.

Dentro de los cuadros cutáneos de abigarrada sintomatología encontramos el *eritema exudativo multiforme*, cuadro polimorfo, cuyo diagnóstico estriba en la existencia de elementos eruptivos con aspecto de diana (herpes iris de Bateman). Estas lesiones se asocian a otras de gran polimorfismo tales como pápulas eritematosas, vesículas y ampollas que se ulceran, tanto en tegumento externo como en mucosas. Las recidivas de este cuadro suelen ser similares unas a otras, variando la intensidad de la reacción. Lo encontramos debido a sulfamidas, tetraciclinas, yoduros, salicilatos, pirazolonas, penicilina y otros (figs. 5 y 6, p. 17).

Una variante de este cuadro es la *ectodermosis erosiva pluriorificial* o síndrome muco-cutáneo-ocular agudo, con carácter de más gravedad que el anterior, ya que afecta a mucosas orificiales con lesión predominantemente hemorrágico-necrótica. Por ello, puede provocar queratitis erosiva, rinitis, estomatitis, balanitis, uretritis y ano-proctitis. Las complicaciones y secuelas posteriores de este cuadro vienen derivadas de las lesiones antes citadas, así como de las alteraciones del medio interno hídricas y electrolíticas. Este cuadro se designa también como síndrome de Stevens-Johnson, aunque estos autores desconocían su verdadera etiología cuando lo describieron, considerándolo erróneamente como exclusivo de la infancia.

Entre estas manifestaciones cutáneas el síndrome más grave es el de la *epidermonecrosis ampollosa*, más conocido por *síndrome de Lyell*. Existe una gran afectación general con exantema generalizado en forma de vastas placas eritematosas en tronco y extremidades. Todo ello evoluciona hacia la formación de grandes ampollas flácidas que al romperse dan lugar a grandes superficies desnudas que confieren el aspecto de un gran quemado. En la piel intacta se aprecia el signo de Nikolski positivo. El pronóstico es fatal en un 40 % de los casos<sup>11</sup>.

La *dermatitis o eczema* es una reacción inmunológica mediada por células linfocíticas T, con carácter tardío. Se debe a multitud de fármacos, entre los que destacan el cloranfenicol, procaína, sulfonamidas y otros muchos. La sensibilización puede ser a través de la piel en forma de pomadas, cremas o colirios tópicos (dermatitis de contacto) y pudiendo desencadenarse la reacción eczematosa también tras la administración por otra vía distinta, siendo entonces su localización muy variada<sup>10</sup>.

### Manifestaciones hematológicas

Dentro de los cuadros que afectan al sistema sanguíneo como respuesta a una alergia medicamentosa, destaca la *anemia hemolítica* como clásica reacción inmunológica citolítica, mediada por IgM e IgG con intervención del complemento. Existe una destrucción de hemáties periféricas con aumento de elementos jóvenes y consecuente bilirrubinemia. Puede presentarse en forma de crisis o bien de forma larvada dependiendo de la administración de la droga. Los medicamentos implicados en ese tipo de manifestaciones pueden ser del tipo de las fenilhidracinas, salicilatos, pirazolonas, fenaceti-

nas, penicilina, quininas, sulfamidas, nitrofurantoinas y cloranfenicol, entre otros<sup>4</sup>.

Las *trombocitopenias* obedecen al mismo mecanismo citolítico, presentando una sintomatología de petequias y hemorragias debidas a un descenso de las plaquetas. El curso puede ser asimismo agudo o crónico. Puede ser debido a la administración de sedormid, quinina, ioduros, pirazolonas, sulfamidas, etc. La *agranulocitosis* se debe también a un mecanismo citolítico. Hay un descenso de los neutrófilos con las consiguientes alteraciones en el sistema defensivo. Es clásico este cuadro debido a metabolitos del piramidón, pudiendo también deberse al etambutol, cloroquinas y diuréticos mercuriales. Incluso se han observado cuadros de *anemia aplásica* y *panmielopatías agudas* tras la administración de medicamentos del tipo de las pirazolonas. Para el diagnóstico de estos cuadros, asociándolos a una etiología hiperérgica, es preciso establecer una estrecha relación causa-efecto, detectable también por técnicas de laboratorio<sup>1, 8, 14</sup>.

### Manifestaciones digestivas

Las manifestaciones alérgicas en el tubo digestivo no suelen ser muy frecuentes o al menos no se saben detectar como tales. La lengua aparece afectada en algunos de los cuadros cutáneos indicados más arriba como asiento de edema de Quincke o lesiones hemorrágicas. Como cuadro independiente, a veces se presenta una *glositis* con afectación eritematoedematosa con macroglosia y quedando posteriormente un tejido denudado y depapilado. Suele darse en casos de sensibilización a medicamentos de uso oral, antisépticos o anestésicos. Igualmente y por las mismas causas, estas reacciones hiperérgicas en lengua, se suelen acompañar de *estomatitis* (fig. 12, p. 18).

Los cuadros de afectación *gástrica* y *entérica* pasan, a menudo, desapercibidos ya que suelen asociarse a otro tipo de manifestaciones, cutáneas, etc. En tubo digestivo pueden formarse zonas de intensa tumefacción y edema, como exponente del edema de Quincke con diarreas líquidas y cuadros de pseudo-oclusión. Suelen ser debidas a reacciones generales tipo citotrópico de carácter inmediato. Sería el llamado "asma intestinal".

### Manifestaciones respiratorias

Por lo que respecta a la sintomatología respiratoria, los cuadros de *rinitis* y *asma* obedecen a la respuesta de tipo inmediato citotrópica. Suelen estar asociados a una patología subyacente previa en este terreno ya sea clínica o subclínica. Los medicamentos relacionados pueden ser muy variados, tales como antibióticos (penicilina, estreptomocina), analgésicos (aspirinas) y otros. A veces pueden provocar "status" de naturaleza grave, incluso simulando a un edema agudo de pulmón. Generalmente suelen asociarse a manifestaciones generales, tales como shock anafiláctico.

La *alveolitis alérgica* pertenece a una reacción de tipo precipitínico mediada por IgM e IgG con depósito de inmunocomplejos en zonas subendoteliales. El cuadro clínico puede serlo con tos intensa, expectoración escasa, a veces hemoptoica y posible disnea progresiva, si el cuadro evoluciona durante algún tiempo. Generalmente, este tipo de reacción alérgica medicamentosa se acompaña de manifestaciones cutáneas.

## Manifestaciones articulares

La sintomatología articular es relativamente frecuente, aunque a veces se presenta como cuadros clínicos definidos tipo *hidrartrosis intermitente* o *reumatismo palindrómico*. Generalmente, van incluidos dentro de manifestaciones generales que acompañan a la enfermedad del suero o asociados a otras manifestaciones de tipo inmediato, tales como urticaria y edema de Quincke. Las más de las veces y cuando sólo afecta a articulaciones, estas reacciones alérgicas no suelen ser diagnosticadas como tales, etiquetándose como cuadros reumáticos inespecíficos<sup>7</sup>.

## Manifestaciones vasculares

Asimismo las manifestaciones vasculares son de tipo precipitínico con afectación de la pared vascular, lesión de la misma y salida de elementos formes. Son las *vasculitis* y *púrpuras*. Citemos aquí la púrpura de Schönlein Henoch (fig. 13, p. 18) que puede acompañarse de cuadro abdominal y/o articular. Los medicamentos involucrados son aminofenazonas, tiazidas, digitálicos, salicilatos, fenilbutazona y dicumarol, entre otros<sup>3</sup>.

## Manifestaciones generales

La manifestación más temida, violenta y por desgracia presente con suma frecuencia es el *shock anafiláctico*.

Expresión máxima de la reacción citotrópica, puede llevar a la muerte en pocos segundos cuando el sujeto está muy sensibilizado. Conviene tener presente que la vía parenteral en estos casos es extremadamente peligrosa y que los medicamentos que con mayor frecuencia causan shock son la penicilina y la estreptomina, aunque otros como las pirazonas, vitaminas del complejo B, extractos hepáticos, sueros equinos, etc., pueden igualmente provocarlo. El médico debe estar atento ante los síntomas premonitores que puedan pasar inadvertidos, especialmente si aquéllos se hubieran presentado días antes tras la administración de un medicamento.

Estos síntomas son variados y se pueden resumir por: aparición de un prurito palmo-plantar y/o del cuero cabelludo, sensación urente a nivel de la garganta, tendencia al desvanecimiento o debilidad muscular persistente, prurito generalizado acompañado de gran inquietud o sensación de ahogo acompañada de tos irritativa, opresión torácica y eventualmente reacción asmática.

Hemos visto cómo la reacción alérgica medicamentosa puede dar lugar a los más variados cuadros, habiéndonos referido aquí sólo a aquellos que consideramos son los más importantes. Lógicamente, teniendo en cuenta las características de este tipo de reacción y como se desprende de todo lo expuesto, el polimorfismo de estas reacciones puede adquirir proporciones insospechadas. Nunca podemos saber ante el comienzo de una reacción alérgica, que puede comenzar con una tímida reacción urticarial, las proporciones de gravedad que puede llegar a adquirir. Este aspecto es sumamente importante a tener en cuenta en el momento del tratamiento, ya que nunca sabemos, como ya hemos dicho anteriormente, la magnitud que va a adquirir la reacción. Es por ello por lo que ante el inicio de una reacción

alérgica medicamentosa, se hacen indispensables energéticas medidas terapéuticas. En este sentido, la administración inmediata de un corticoide con intensa actividad antiinflamatoria, esto es, una betametasona, etc., en dosis óptima (siempre vale más pecar de exceso) y todo ello acompañado de la administración de un antihistamínico, son la pauta de elección. Si la reacción fuese violenta, lógicamente se hace indispensable la administración de noradrenalina.

Como consecuencia al gran incremento que ha experimentado en los últimos años este tipo de manifestaciones alérgicas, se hace absolutamente necesario que las mismas se consideren y se valoren de una forma razonable ante las consecuencias que pueden traer. Un mayor control de este tipo de reacciones en hospitales y centros sanitarios es en el momento actual absolutamente necesario. En este sentido medidas de profilaxis en los centros sanitarios, serían hoy deseables, así como el que se favoreciese el diagnóstico inmunológico ya que las pruebas de provocación y cutánea se hacen sumamente peligrosas<sup>12</sup>. Son ya muchos los hospitales que en Europa y EE. UU llevan de una forma ejemplar el control profiláctico y el diagnóstico de la alergia medicamentosa, evitándose así muchas reacciones y muertes inútiles.

## Bibliografía

1. Ackroyd JF. *The role of sedormid in the immunological reaction that results in platelet lysis in sedormid purpura*. Clin Sci. 13, 409, 1954.
2. Beckmann H. *Exanthema unter der Behandlung mit Ampicillin*. Münch Med Wschr. 113, 1.423, 1971.
3. Björnbert A, Gisslen H. *Thiazides: a cause of necrotising vasculitis?* Lancet 11, 982, 1965.
4. Dawson Jr RB, Segal BL. *Penicillin induced immunohemolytic anemia*. Arch Intern Med. 118, 575, 1966.
5. Dieguez I, Niveiro E, Oehling A. *Contribución al estudio de la alergia a drogas con especial referencia a sus manifestaciones cutáneas*. Allergol et Immunopathol. 3, 391, 1975.
6. González de la Reguera I, Martín-Gil D, Oehling A. *Zur Häufigkeit der Antibiotika-Sensibilisierung*. Allergie und Immunologie 17, 217, 1971.
7. Hansen K, Werner M. *Alergia clínica*. Salvat S. A. Barcelona. 1970.
8. Hauswaldt Ch, Hunstein W, Perings E. *Amidopyrin-Agranulocytose mit gleichzeitiger erythroblastopenie*. Dtsch Med Wschr. 91, 1.832, 1966.
9. Hoigné R. *Arzneimittel-Allergien*. Verlag Hans Huber. Berna, 1965.
10. Kirton V. *Contact dermatitis from neomycin and tramycetin*. Lancet 1, 138, 1965.
11. Korting GW, Denk R. *Diagnóstico diferencial dermatológico*. Científico Médica. 1975.
12. Mathov E. *Alergia a drogas*. Paidós. Buenos Aires. 1969.
13. Shapiro S, Slone D, Siskind V, Lewis GP, Jick H. *Ampicillin rash*. Lancet 1, 194, 1970.
14. Thierfelder S, Magis C, Saint-Paul M, Dausset J. *Die Pyramidon Agranulozytose*. Dtsch Med Wschr. 89, 506, 1964.