

Inmunología y consumo de medicamentos: reacciones adversas de baja frecuencia tipo B

Immunology and drugs consumption: type B low-frequency adverse reactions

Dr. C. Ana Julia García Milián,^I MSc. Leidys Santos Muñoz,^{II} MSc. Alexander Ciria Martín^{III}

^I Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

^{III} Hospital Pediátrico Universitario William Soler. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: para el Sistema Cubano de Farmacovigilancia, es importante la detección de efectos adversos ocasionales, raros o muy raros e incluso no descritos, este es el punto de partida para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.

Objetivo: describir las reacciones adversas tipo B en Cuba notificadas al sistema de farmacovigilancia y las bases inmunológicas para su interpretación.

Materiales y métodos: se realizó una investigación documental y análisis de contenido de las publicaciones identificadas en la literatura nacional e internacional que tratan el tema.

Resultados: se presentan los elementos teóricos metodológicos para el abordaje de la seguridad del consumo de medicamentos, farmacovigilancia y reacciones adversas a medicamentos, así como su interpretación inmunológica y perfil de baja frecuencia tipo B.

Conclusiones: el perfil de reacciones adversas tipo B en Cuba es alto por lo que el estudio de estas teniendo en cuenta su interpretación inmunológica resulta información valiosa para la caracterización de la seguridad de los medicamentos y para la toma de decisiones en salud.

Palabras clave: reacciones adversas de baja frecuencia, consumo de medicamentos, inmunidad.

ABSTRACT

Introduction: for the Cuban System of Pharmacovigilance, the detection occasionally adverse, rare or very rare, and even non-described is important. This is the starting point to generate hypotheses of casual relations between drug administration and the emergency of a determinate adverse effect.

Objective: to describe the type B adverse reactions in Cuba that have been notified to the pharmacovigilance system and the immunologic bases for their interpretation.

Material and methods: it was carried out a documental research and a content analysis of the identified national and international publications dealing with the theme.

Results: the theoretical and methodological elements for dealing with drug consumption security, pharmacovigilance and drug adverse reactions are given, and also their immunologic interpretation and type B low-frequency profile.

Conclusions: the type B adverse reaction's profile in Cuba is high; therefore their study, taking into account their immunologic interpretation is a valuable information for characterizing drugs security and for taking decisions in public health care.

Key words: low frequency adverse reaction, drug's consumption, immunity.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre la nocividad derivada del uso de los medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe.

En los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos, como consecuencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable no detectada cuando se autorizó su comercialización.

Para que un medicamento pueda ser comercializado, debe pasar por los estudios preclínicos, y clínicos correspondientes, con el fin de valorar la acción terapéutica, la dosis óptima y evaluación de efectos adversos.¹

Aún cuando en las primeras etapas de la investigación clínica de un medicamento se documenta información sobre la seguridad, es en la etapa de comercialización donde la farmacovigilancia, toma mayor relevancia, pues el medicamento es utilizado por una población mayor y la aparición de RAM de baja frecuencia pueden ser observadas. Estos estudios se conocen como estudios de fase IV o de Post-Comercialización y se basan principalmente en la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a los Sistemas de Farmacovigilancia.¹

Las RAM de baja frecuencia son las ocasionales, poco común o infrecuente, las raras y aquellas que no están descritas en la literatura. Es importante para el sistema la detección de efectos adversos de baja frecuencia, que generan una señal o alerta sobre una posible reacción adversa de un medicamento, se investiga dicha señal poniendo en marcha nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tras dicha investigación evalúa toda la información disponible y, finalmente, actúa tomando las medidas reguladoras necesarias e informando del riesgo y de dichas medidas a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo.²

El creciente ingreso al mercado de nuevos medicamentos y las constantes retiradas de los mismos exigen una permanente actitud de vigilancia por lo que es de vital importancia contar con un programa de farmacovigilancia. La farmacovigilancia es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces. Por tanto, está dirigida a la recopilación de información sobre seguridad de medicamentos que permitan la evaluación constante de la relación beneficio/riesgo y la toma de decisiones oportunas orientadas a minimizar, comunicar y prevenir el riesgo asociado a los medicamentos, lo que se conoce también como gestión del riesgo.³

Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población específicos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos.⁴

La comprensión sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los medicamentos es una de las mayores debilidades de la terapéutica moderna. Es esencial que la farmacovigilancia brinde información sobre alertas o señales de manera tal, que sirva como marco de referencia para la toma de decisiones en los respectivos países. La notificación espontánea es una de las herramientas más utilizadas para la recolección de datos y la búsqueda de señales.⁴

En Cuba existe una Unidad Coordinadora Nacional de farmacovigilancia con una tasa elevada de reporte de efectos adversos por medicamentos (7000 a 10 000 casos anuales). A través de los años el sistema ha perfeccionado la detección y análisis de

los efectos adversos y ha aumentado el porcentaje de efectos adversos moderados y graves, que generalmente implican la atención de urgencia y/o ingreso hospitalario.⁵

Para el Sistema Cubano de Farmacovigilancia, es importante la detección de efectos adversos ocasionales, raros o muy raros e incluso no descritos, este es el punto de partida para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso, ya que la notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de asociaciones fármaco/RAM no descritas, son los medios más rápidos para generar hipótesis partiendo del criterio clínico de ser suficientemente graves o interesantes como para merecer un estudio más profundo que conlleve a que sean clarificadas o refutadas.

A esto se le suma la importancia de clasificar las reacciones adversa en cuanto a gravedad, imputabilidad, frecuencia, mecanismos de acción o evitabilidad, de manera que los sistemas de farmacovigilancia cuenten con evidencia científica que le permita la toma de decisiones. Tal es el caso de la retirada o generación de señales sobre seguridad de los fármacos que se comercializan. En tal sentido se realiza este trabajo, con el propósito de describir las reacciones adversas tipo B en Cuba, notificadas al sistema de farmacovigilancia y las bases inmunológicas para su interpretación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hace un análisis de contenido de las investigaciones sobre medicamentos en la literatura nacional e internacional. Su proceso de elaboración tuvo varios momentos: la revisión bibliográfica y documental sobre este tema, y el análisis del contenido de los mismos, buscando formular inferencias a partir de la identificación de sus características. Se utilizó como palabras clave: farmacovigilancia, reacciones adversas de baja frecuencia, seguridad del consumo de medicamentos. Se revisaron las bases de datos PubMed, Cochrane, LILACS, Hinari, EBSCO, Scielo en un periodo de hasta 20 años.

DISCUSIÓN

Seguridad del consumo de medicamentos

El perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no es bien conocido, por lo que la farmacovigilancia post-comercialización adquiere especial importancia para conocer la seguridad de los fármacos en los pacientes reales, que no están representados habitualmente en las poblaciones seleccionadas en los ensayos clínicos y que, en definitiva, son los destinatarios de los medicamentos.⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Farmacovigilancia como: “la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionados con ellos”.⁶

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Como tal está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible.⁶

El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica. En la medida que el personal clínico esté informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerza su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria.

La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos, el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al paciente. En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en el conocimiento de las enfermedades inducidas por medicamentos.

El sistema cubano de farmacovigilancia

La estrategia de la farmacoepidemiología en Cuba se implementa en el año 1996, ya que era necesario contar con una disciplina nueva que abarcara todos los aspectos relacionados con el medicamento durante su tránsito, desde la producción hasta el consumo y la farmacovigilancia con su Unidad Nacional Coordinadora comienza a desarrollarse en el año 1999, con el objetivo de impulsar dicha actividad en el país, el sistema cubano de farmacovigilancia está integrado por unidades provinciales y con una red de farmacoepidemiología en todos los municipios del país.⁷

Cuba es miembro del Centro Internacional de monitoreo de RAM, de Uppsala, Suecia, desde el año 1994 con el cual mantiene un constante intercambio de información que le permite estar actualizado de lo que ocurre en este campo en todo el mundo; por otra parte mantiene relaciones de intercambio de información con otros países que han trabajado en este tema desde hace algunos años como son los casos de Australia y España.⁸

En Cuba se ha implementado un programa de farmacovigilancia para todos los profesionales y técnicos de la salud, con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados con los medicamentos comercializados.⁹ La tendencia continua al aumento de la calidad de las notificaciones que se reciben en la Unidad Coordinadora, y así como el número de notificaciones,⁹ que hoy sitúa a Cuba entre los primeros países que más notificaciones recibe en su sistema nacional, constituye una herramienta de investigación y que por lo tanto genera conocimiento acerca de los cambios en el perfil de seguridad de los fármacos.

Reacciones adversas a medicamentos

Según la OMS, se refiere a una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.³

La caracterización de las reacciones asociadas con el uso de medicamentos es variada. Existen diferentes clasificaciones de las reacciones adversas:³ se clasifican según frecuencia de aparición, gravedad, imputabilidad y mecanismo de producción.

Las RAM se clasifican según la frecuencia de aparición,¹⁰ en común o frecuente (sucede 1 de cada 100 (1%) y 1 de cada 10 casos (10%). Ocasional que es aquella que es poco común o infrecuente, es decir, sucede entre 1 caso de cada 1000 (0.1%) y 1 de cada 100 (1%) y *raras* que sucede entre 1 caso de cada 10 000 (0.01%) y casi 1 por cada 1000 (0.01%).

Se considera RAM de baja frecuencia a aquellas clasificadas como ocasionales, raras y no descritas que son las que las Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia contempla.¹⁰ Este sistema tiene como indicador de calidad de las notificaciones de las RAM, el reporte del 40% o más de RAM de baja frecuencia con vistas a la generación de señales y a la evaluación de cambios de frecuencia de aparición de RAM ya conocidas.

Las RAM también se clasifican de acuerdo al grado de gravedad de las mismas:³ mortal o fatal; grave; moderada y leve. Otra clasificación utilizada es según la imputabilidad.^{3,10}

Los centros encargados de evaluar la relación de causalidad utilizan algoritmos de decisión. Estos algoritmos de imputabilidad ayudan a estudiar cada caso, con unos criterios más homogéneos, pero no evitan la variabilidad subjetiva producto de la experiencia del evaluador. Uno de los más empleados es el de Karch y Lasagna,¹⁰ El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, lleva a determinar una categoría de causalidad. Las mismas son: definitiva, probable, posible, condicional y No relacionada.

Las RAM se han clasificado también de acuerdo a características químicas, farmacológicas, clínicas y según su mecanismo de producción.^{11,12}

Aunque hay una tendencia actual para reevaluarla, la clasificación más usada por su carácter práctico es la de Rawlins y Thompson, quienes se basaron en dos aspectos básicos: La posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis. Así, agruparon las RAM en dos tipos principales, A y B.

La clasificación de Rawlins y Thompson no incluye algunos efectos nocivos derivados claramente del uso correcto de fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar otros grupos.¹³ Reacciones de Tipo C, D, E.

Mecanismos inmunológicos que explican la aparición de reacciones adversas a medicamentos

La anafilaxia es definida según la nomenclatura de *World Allergy Organisation* (WAO),¹³ como una reacción de hipersensibilidad sistémica grave potencialmente fatal que puede ser desencadenada por mecanismos inmunológicos (anafilaxia alérgica), mediados por inmunoglobulina E (IgE) (anafilaxia alérgica IgE-mediada) o por otros mecanismos inmunológicos (anafilaxia alérgica no IgE-mediada), o por mecanismos no inmunológicos (anafilaxia no alérgica).

Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo I: se define como una reacción inmunológica de desarrollo rápido que ocurre minutos después de la interacción de un antígeno con un anticuerpo asociado con un mastocito o un basófilo en individuos previamente sensibilizados a ese antígeno. Está mediada por anticuerpos del tipo IgE, producidos de forma específica por linfocitos B, que previamente fueron inducidos por citocinas del perfil Th2.¹⁴

Los tipos celulares iniciadores y directamente implicados con este tipo de respuesta son el mastocito y el basófilo. El primer paso en la síntesis de IgE es la presentación del antígeno (medicamento) a las células presentadoras de antígeno; luego, estas células, una vez procesado, lo exponen en su superficie asociado con CMH II y lo presentan a los linfocitos T CD4+ con la producción subsecuente de citocinas como IL 3, 4 y 5 y GM-CSF, a partir de un perfil de citocinas Th2. De las anteriores, la IL 4 es absolutamente imprescindible para que se activen las células B encargadas de producir IgE específica contra este antígeno.

Reacciones a medicamentos mediadas por reacciones de hipersensibilidad tipo I se caracteriza por lesiones en pielurticarianas y pruriginosas, broncoespasmo, edema laríngeo y, ocasionalmente, casos graves de choque anafiláctico con hipotensión y muerte. Las penicilinas son los fármacos que más comúnmente producen reacciones adversas mediadas por este tipo de hipersensibilidad; también, los AINE, la aspirina, las sulfas y otros antibióticos betalactámicos.¹⁵

Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo II: este tipo de hipersensibilidad está mediado por anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de células o cualquier otro componente de un tejido. Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos a la membrana celular o ser antígenos exógenos, en este caso, un metabolito de un medicamento. De esta manera, el anticuerpo se une a antígenos normales o alterados en la superficie.¹⁵

Reacciones dependientes de complemento: se presentan ya sea cuando el anticuerpo (IgM o IgG) reacciona con el antígeno presente en la superficie celular con activación del sistema del complemento, o cuando la célula es susceptible a la fagocitosis por fijación sobre su membrana de un anticuerpo o del fragmento C3b del complemento (opsonización).^{15,16}

Este mecanismo de hipersensibilidad tipo II involucra comúnmente como órgano blanco las células sanguíneas: glóbulos rojos, blancos y plaquetas; pero los anticuerpos pueden estar también dirigidos contra tejido extracelular como la membrana basal glomerular. Muchos pacientes con trombocitopenia inducida por medicamentos tienen anticuerpos dirigidos contra dos de los receptores plaquetarios principales, la glicoproteína gpIb y la gpIIb/IIIa. De esta manera, al unirse el anticuerpo al antígeno expuesto en la superficie plaquetaria, la célula se destruye por el complemento o por fagocitosis de macrófagos en el hígado o el bazo.¹⁵

La heparina es otro fármaco implicado en la inducción de anticuerpos contra la superficie de las plaquetas; produce cuadros de trombocitopenia y trombosis en la microvasculatura que se presenta clínicamente con necrosis cutánea localizada o generalizada y, además, eventos trombóticos que comprometen el corazón y el sistema nervioso central.¹⁵

La agranulocitosis es otra RAM explicada mediante este mecanismo. Muchas drogas que causan agranulocitosis idiosincrática pueden causar también anemia hemolítica; la clozapina (un antipsicótico) está asociada con agranulocitosis.¹⁵

Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo III (mediada por complejos inmunes): este tipo de reacción es inducida por complejos antígeno-anticuerpo que producen daño tisular como resultado de su capacidad para activar el sistema del complemento. Las reacciones de complejos inmunes pueden ser generalizadas, si los complejos se depositan en muchos órganos, o localizadas si el depósito ocurre en órganos particulares como el riñón (glomerulonefritis), las articulaciones (artritis) o los pequeños vasos de la piel (reacción de Arthus).^{15,17}

- Enfermedad sistémica por complejos inmunes: la enfermedad del suero es el prototipo de una enfermedad sistémica por complejos inmunes. Puede ocurrir por la administración de medicamentos.
- Enfermedad local de complejos inmunes (enfermedad de Arthus): se define como un área localizada de necrosis tisular resultante de una vasculitis aguda mediada por complejos inmunes, usualmente vista en la piel, posterior a la inyección intradérmica o subcutánea de un antígeno.
- Vasculitis cutánea: este tipo de respuesta inmune tipo III define un prototipo de patología cutánea conocida como púrpura palpable, que se evidencia histopatológicamente como vasculitis leucocitoclástica y en cuya fisiopatogenia están implicadas de forma importante los medicamentos.
- Eritema nodoso: los medicamentos que más se asocian con esto son los anticonceptivos orales, las sulfonamidas y los bromuros.

Reacción a medicamentos mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo IV (hipersensibilidad retardada mediada por células): la reacción de hipersensibilidad tipo IV es iniciada por los linfocitos T específicamente sensibilizados. Incluye las reacciones de hipersensibilidad retardada iniciada por linfocitos T CD4+ y las de citotoxicidad mediada por LT CD8+. Múltiples medicamentos, tanto de administración tópica como sistémica, pueden desencadenar este tipo de reacción, siempre y cuando su molécula o metabolitos sean capaces antigénicamente de desencadenar las respuestas iniciadoras de la sensibilización. La reacción ha sido bastante estudiada y se fundamenta en el ejemplo clásico de las respuestas observadas en la dermatitis alérgica de contacto.

Un grupo importante de reacciones adversas que involucran este tipo de respuesta inmune celular son todas las fotoalergias por medicamentos o químicos que absorben energía radiante de la luz ultravioleta o de la luz visible para producir una respuesta cutánea de fotosensibilidad. Las moléculas implicadas en estas reacciones fotoalérgicas no son sólo de aplicación tópica sino también sistémica. Dentro de los medicamentos implicados, se encuentran las sulfonamidas, los salicilatos, la clorpromazina, la prometazina, las tiazidas, las sulfunilureas, los psoralenos y muchas sustancias utilizadas en fragancias, cosméticos y protectores solares, , benzofenonas, etc.

Las reacciones liquenoides, la necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de Stevens Jonhsons, los exantemas medicamentosos, el eritema polimorfo y las erupciones fijas por drogas están mediadas por este tipo de respuesta inmunológica. Las sulfonamidas, los betalactámicos, los antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina) y los AINE son los medicamentos que más se asocian con RAM mediadas por respuestas de hipersensibilidad tipo IV.

Se invocan múltiples factores en la causalidad de una reacción adversa. Dentro de ellos podemos mencionar la susceptibilidad genética en los procesos de biotransformación, la molécula por sí misma, la tolerancia que tenga el individuo frente a los nuevos compuestos formados, la inmunogenicidad adquirida de los metabolitos, el momento metabólico en el cual la célula blanco se encuentre, la presencia o no de otras patologías (infecciones virales), el tipo de célula blanco atacada, los mecanismos inmunológicos reguladores de la respuesta y toda la compleja red de procesos celulares y humorales desencadenados por el neoantígeno (medicamento o metabolito).

Reacciones adversas de baja frecuencia Tipo B en Cuba

Un análisis de las notificaciones de reacciones adversas de la base de datos nacional de farmacovigilancia en los años comprendidos entre el 2004–2013, permitió clasificar las ocasionales, raras y no descritas como, reacciones adversas de baja frecuencia de aparición.¹² Con posterioridad dichas reacciones se agruparon según su mecanismo de producción de Rawlins y Thompson. El estudio evidenció que de las 51 523 notificaciones de RAM, 21 030 reacciones (40.8%) correspondieron a los efectos tipo B. Tabla.

Tabla. Primeros diez fármacos que produjeron reacciones adversas tipo B de baja frecuencia. Cuba. 2004-2013

Fármaco	No.	%	Ejemplos de RAM
Penicilina Rapolenta	5 452	21,1	shock anafiláctico, edema angioneurótico
Penicilina Cristalina	3 947	15,3	shock anafiláctico, edema angioneurótico
Dipirona	3 349	12,9	necrólisis tóxica epidérmica, edema angioneurótico broncoespasmo
Ibuprofeno	982	3,8	necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens- Johnson, edema de la glotis
Ciprofloxacina	854	3,3	necrólisis tóxica epidérmica, edema de glotis
Captopril	581	2,2	edema angioneurótico, rinitis alérgica
Paracetamol	373	1,4	shock anafiláctico, angioedema
Azitromicina	152	0,6	angioedema
Piroxicam	71	0,3	broncoespasmo, Petequias
Ceftriaxona	67	0,2	shock anafiláctico, angioedema

(n= 25 817)

Fueron las RAM de hipersensibilidad en este estudio, las que predominaron siendo los antimicrobianos -las penicilinas- con (rash, urticaria, edema angioneurótico, shock anafiláctico), necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Steven Jonhson por cotrimoxazol y los AINES petequias por piroxicam, broncoespasmo por ibuprofeno y por dipirona los más frecuentes.¹²

La rinitis alérgica, el edema angioneurótico, las erupciones maculopapulares, la urticaria generalizada, el asma bronquial, la hipotensión o el shock anafiláctico aparecen en el 1-2% de los pacientes en tratamiento con AINE de carácter pseudoalérgico predominan la rinorrea, la vasodilatación facial y el asma bronquial.

Son relativamente frecuentes las reacciones dérmicas leves como prurito, erupciones cutáneas inespecíficas y erupciones fijas. Menos frecuentes pero más graves son el eritema multiforme (que puede llegar a alcanzar la gravedad del síndrome de Stevens-Johnson), la púrpura, la fotodermatitis (preferentemente asociada a derivados del ácido propiónico) y la necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell, excepcional pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINE (fenbufeno, piroxicam, diflunisal, diclofenaco, paracetamol).¹⁸

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) son variantes clínicas de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, compartiendo aspectos clínicos, etiológicos, histológicos y terapéuticos. Pueden presentarse a cualquier edad, con una incidencia de 0,4-1 y 1,2-2 casos por millón de personas por año, respectivamente.¹⁹

La importancia de estas reacciones, aun siendo baja su frecuencia radica en su gravedad, con una mortalidad que para el SSJ es del 5%, llegando al 40% de acuerdo a los diferentes autores para la NET. En ambos casos las lesiones comprometen la piel y 2 o más mucosas simultáneamente. Si este compromiso es del 10% hablamos de SSJ y si es mayor del 30% nos referimos a NET.²⁰

Desde el punto de vista patogénico, los fármacos se unen a las proteínas de membrana de los queratinocitos transformándolos en blanco para el ataque celular. Se produce apoptosis (muerte) de los mismos, separándose la unión dermo-epidérmica (signo de Nikolsky). Esta apoptosis es inhibida in vitro por inmunoglobulinas, razón por la que han sido incluidas en el tratamiento de estos pacientes junto a las medidas de sostén. No hay un tratamiento específico. La medida sin duda más beneficiosa es retirar precozmente el que se presume como agente desencadenante.²⁰

Un estudio, llevado a cabo por Bustamante C y colaboradores, en una Clínica Universitaria en Colombia en el 2007,²¹ hallaron una prevalencia de RAM del 25%, en el mismo según la clasificación de Rawlins y Thompson encontró que el 88,5% de las RAM fueron de tipo A, siendo el 11,5% restante de tipo B. En otra investigación realizada en Colombia de vigilancia intensiva de los pacientes que acuden a los servicios de urgencia,²² según clasificación de Rawlins y Thompson se presentaron 50 reacciones adversas tipo A; las reacciones que aparecieron asociadas al uso de antidiabéticos, anticoagulantes y psicofármacos fueron tipo A, mientras que aquellas relacionadas con antiinfecciosos y AINES fueron tipo B. Las reacciones más comunes fueron la urticaria alérgica, la hipoglicemia, gastritis aguda, el edema angioneurótico y la anafilaxia.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer con cualquier dosis de penicilina y la alergia a un antibiótico de ese tipo expone al paciente a un riesgo mayor de reacción si se utiliza otro. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer incluso sin que haya habido exposición corroborada al fármaco; ello puede depender de una exposición previa no identificada a la penicilina en el entorno (como alimentos de origen animal o de hongos productores de penicilina).

Es necesario insistir en que con cantidades muy pequeñas del fármaco, han aparecido episodios mortales de anafilaxia. Las reacciones de hipersensibilidad más graves generadas por las penicilinas son el angioedema y la anafilaxia. La primera, con hinchazón extraordinaria de los labios, la lengua, la cara y tejidos periorbitarios suele acompañarse de respiración asmática y "ronchas gigantes" y se ha observado después de administración tópica, oral o sistémica de penicilinas de diversos tipos. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas inducidas por preparados de penicilina constituyen el peligro inmediato más importante con el empleo de tales antibióticos. Entre todos los fármacos, las penicilinas son las que con mayor frecuencia generan este tipo de efecto adverso. Las reacciones anafilactoides pueden aparecer a cualquier edad, su incidencia es de 0.004 a 0.04% en personas tratadas con penicilina. En promedio, 0.001% de pacientes tratados con los agentes mencionados fallece de anafilaxia. Se ha calculado que cuando menos 300 personas fallecen cada año por tal complicación del tratamiento. En otros casos, los episodios anafilácticos se caracterizaron por broncoconstricción con asma intensa; dolor abdominal, náuseas y vómitos; debilidad extrema e hipotensión notable o diarrea y erupciones cutáneas purpúricas.

CONCLUSIONES

Se concluye que el perfil de reacciones adversas tipo B en Cuba es alto, por lo que el estudio de estas teniendo, en cuenta su interpretación inmunológica resulta información valiosa para la caracterización de la seguridad de los medicamentos y para la toma de decisiones en salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- García Milian AJ, León Cabrera P, Alonso Carbonell L. Epidemiología del medicamento en el contexto de la atención primaria de salud cubana. Rev Cubana de Medicina General Integ [Internet]. 2016 [citado 21 Mar 2017];35(4). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/181>
- 2- García Milián AJ, Galindo Reymod K, Morales Pérez M. Farmacovigilancia hospitalaria. Rev Cubana de Oftalmol [Internet]. 2016 [citado 21 Mar 2017];29(4). Disponible en: <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/443>
- 3- García Milian AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana. La Habana, Cuba: ECIMED. OPS/ENSAP; 2013.
- 4- Uppsala Monitoring Centre. Programme for International Drug Monitoring [Internet]. Suecia: UMC; 2017 [citado 21 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/>
- 5- García Milian AJ, Alonso Carbonell L, León Cabrera P. Error de medicación y reacciones adversas evitables por el consumo de fitofármacos en Cuba. Rev Horizon Sanit [Internet]. 2016 [citado 21 Mar 2017];15(2). Disponible en: <http://ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/1186>

- 6- García Milian AJ, Ruiz Salvador AK, Alonso Carbonell L. Seguridad del consumo de fitofármacos. Experiencia en farmacovigilancia. La Habana: ECIMED. OPS/ENSAP; 2013.
- 7- García Milian AJ, León Cabrera P, Alonso Carbonell L. Estrategia cubana de la farmacoepidemiología para garantizar seguridad del paciente. Rev INFODIR [Internet]. 2016 [citado 19 Dic 2016];0(23): Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/195>
- 8- Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia; Dirección de medicamentos. Balance anual 2014. Sistema Cubano de Farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Departamento de Farmacoepidemiología; 2014 [citado 12 Ene 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2015/01/farmacovigilancia-cuba-ano-2014.pdf>
- 9- Jiménez López G, Debesa García F, González Delgado B. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011 [citado 12 Ene 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- 10- Valsecia M. La Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. El Salvador: UNNE; 2015 [citado 07 Dic 2017]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf
- 11- Santos Muñoz L. Identificación de señales en reacciones adversas de baja frecuencia. Cuba 2004-2008 [Tesis para optar por el título de Máster en Farmacoepidemiología]. Ciudad de La Habana: MINSAP; 2010.
- 12- Santos Muñoz L. Caracterización de las reacciones adversas de baja frecuencia. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia 2004-2013 [Tesis para optar por el título de Especialista en Farmacología]. La Habana: Instituto de Ciencias Médicas de La Habana; 2015.
- 13- Martínez Rodríguez A, Duque Vizcaíno M, Castro Peraza O. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí". Rev Cubana Farm [Internet]. 2016 [citado 21 Mar 2017];50(1). Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu/scielo.php>
- 14- Bernal F, Vásquez P, Giadallah C, et al. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. Rev Chil Infectol [Internet]. 2013 Oct [citado 7 Mar 2018];30(5):507-12. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=es .
- 15- Leiferman K. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. J Am Acad Dermatol. 1991;24:1101-12.
- 16- Stevenson D. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunol Allergy Clin North Am. 1998;18:773-95.

- 17- Cotran R, Kumar V, Collin T. Pathologic basis of disease. 6ta.ed. USA: Ed. Saunders; 1999.
- 18- Wagner W, Khanna P, Furst DE. Antiinflamatorios no esteroideos, anti-reumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opiodes y medicamentos usados para tratamiento de la gota. En: Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica. 10ma. ed. México: Manual moderno; 2007. p. 575-60.
- 19- Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay [Internet]. 2004 [citado 21 Mar 2017]; 20:172-77. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000300002
- 20- Kuhn Córdova I, Ramírez Bouchan D, Gamboa Marrufo JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2007 [citado 21 Mar 2017]; 67(1):68-73. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/uso-inmunoglobulina-intravenosa-el-tratamiento/articulo/13108083/>
- 21- Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(6): 759-70. Citado en Pub Med; PMID: 28251277.
- 22- Cabré M, Elías L, García M. Hospitalizaciones evitables por reacciones adversas a medicamentos en una unidad geriátrica de agudos. Análisis de 3292 pacientes. Rev Med Clin [Internet]. 2017 [citado 21 Mar 2017]; 7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition--462-avance-resumen-avoidable-hospitalizations-due-adverse-drug-S2387020618300251>

Recibido: 26/10/16
Aprobado: 12/3/18

Ana Julia García Milián. Escuela Nacional de Salud Pública. Ciudad de la Habana.
Correo electrónico: purmed@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Milián AJ, Santos Muñoz L, Ciria Martín A. Inmunología y consumo de medicamentos: reacciones adversas de baja frecuencia tipo B. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado: fecha de acceso]; 40(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2152/3770>