

HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS: EPIDEMIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE CÓRDOBA

Hypersensitivity to medications: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis in a public hospital in Córdoba

Victoria A. Carrieri¹, Susana de Barayzarra²

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2023;54(4):112-125

INTRODUCCIÓN

Si en el transcurso de una enfermedad para la que se administran fármacos aparece otra enfermedad, hay que pensar en reacciones adversas a medicamentos (RAM), que son todas aquellas respuestas a un medicamento nocivas y no intencionadas, donde la relación causal entre un medicamento y un evento adverso es, al menos, una posibilidad razonable^{1-3,10}. Las RAM se dividen en tipo A (predecibles, relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento, dosis dependiente) y tipo B (impredecibles, relacionadas con la respuesta inmunológica del individuo, dosis independiente)^{3,14}.

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM) son reacciones de tipo B, que ocurren en una minoría de pacientes; clínicamente tienen características de una reacción alérgica y ocurren tras la administración de un medicamento a dosis habitualmente toleradas donde, en ocasiones, cantidades muy pequeñas del medicamento pueden causar reacciones severas³.

Las RHM se pueden desencadenar por cualquiera de los mecanismos/reacciones inmunitarias descriptas en la clasificación

de Coombs y Gell: tipo I, mediadas por la IgE producida por las células secretantes de anticuerpos (Acs); tipo II, IgG/IgM que reconocen antígenos (Ags) específicos de tejidos o células y generan citotoxicidad celular mediada por Acs, tipo III mediadas por inmunocomplejos que se generan de manera soluble; y tipo IV, mediadas por células T^{1,10}. Los más comunes son el tipo I (inmediatas) y IV (tardías).

Se estima que las RHM comprenden el 5-15% de todas las RAM, representan el 3 al 6% de los ingresos hospitalarios y el 25% de los pacientes ambulatorios, aunque se desconoce la verdadera incidencia^{7,11,12}. Cualquier medicamento puede causar una RHM, aunque algunos grupos farmacológicos tales como los antibióticos, analgésicos y anticonvulsivantes las producen con mayor frecuencia^{11,12}.

Las características clínicas son heterogéneas. La piel es el órgano heráldico más afectado, con cuadros desde leves hasta afecciones mortales como el síndrome de Steven Johnson. El diagnóstico de las RHM se basa en una historia detallada seguido por pruebas diagnósticas *in vivo* e *in vitro*¹².

El manejo terapéutico dependerá del tipo de RHM. Todos los casos deben tratarse de manera rápida y oportuna, comenzando con el cese inmediato de la droga problema y, si existen signos de peligro/gravedad, el ingreso a urgencias para monitorización continuada^{1,5,12}.

Las RHM constituyen una importante causa de morbimortalidad, hospitalizaciones y mala praxis^{4,5,12}.

OBJETIVO GENERAL

Describir una serie de casos de pacientes con sospecha de RHM que consultaron al Servicio de Urgencias del Hospital Nacional de Clínicas durante el período 2022-2023, con el fin de disminuir la demora diagnóstica mediante la identificación de los cuadros clínicos más frecuentes y factores de riesgo asociados.

1. Médica residente de tercer año del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Nacional de Clínicas (HNC), Córdoba, Argentina.

2. Prof. Dra. Especialista en Alergoimmunología. Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología de HNC, Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Victoria A. Carrieri. Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas. Santa Rosa 1564, X5000ETF Córdoba, Argentina. Tel.: 351-5353970. victoriacarrieri89@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 18/10/2023 | Aceptado: 02/11/2023

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los cuadros clínicos sospechosos de hipersensibilidad a medicamentos para poder clasificarlos como reacciones inmediatas (RHMI) o reacciones tardías (RHMT) mediante anamnesis y examen físico.
- Detallar la clínica de presentación más frecuente, gravedad y factores de riesgo asociados para determinar si requiere observación hospitalaria.
- Describir en la población estudiada los métodos de diagnóstico que se utilizaron mediante pruebas *in vivo* e *in vitro*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de 40 casos de RHM.

Como criterios de inclusión se consideraron pacientes a partir de los 15 años o más que acudieron al Servicio de Guardia Central y que posteriormente fueron estudiados en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas, durante un período de 12 meses. Se excluyeron pacientes de 14 años o menos, mujeres gestantes, aquellos con exantemas y cuadros gastrointestinales por otras causas no relacionadas con medicamentos.

Recolección de datos: se identificaron los casos compatibles con RHM utilizando el algoritmo de causalidad de la FDA²⁰ y según el período de latencia tras la administración del fármaco, se las dividió en RHMI o RHMT. Las RHM fueron clasificadas por Levine, según el tiempo de latencia tras la administración del fármaco, como RHMI, que se presentan en las primeras 48 horas, aunque por lo general ocurren en menos de una hora tras la administración del medicamento, y RHMT, que aparecen luego de 48 horas de la ingesta del fármaco^{3,14}.

Se utilizó el *Drug Hypersensitivity Questionnaire*¹³ para recabar datos demográficos, factores de riesgo (infección concomitante) y la forma de presentación clínica, antecedentes patológicos personales y heredofamiliares de alergia a medicamentos, tratamientos y medidas preventivas instaurados en agudo.

La metodología de estudio mediante pruebas *in vitro* (IgE específica sérica) e *in vivo* (*prick test*, prueba del parche) se implementó en el Servicio de Alergia e Inmunología. Todos los casos fueron comunicados al Departamento de Farmacovigilancia para realizar la notificación electrónica de las RHM mediante el llenado de la "ficha amarilla", que es el instrumento que permite notificar la aparición de RHM a los entes responsables.

VARIABLE PRINCIPAL

Identificación de casos compatibles de RHMI y RHMT, que se definen, para el caso de RHMI, como todas aquellas manifestaciones clínicas similares a un proceso alérgico reportadas por el mismo paciente o familiar que aparecen a partir de minutos y hasta las primeras 48 horas posexposición al medicamento sospechoso, y para el caso de

RHMT a aquellas manifestaciones clínicas que comienzan a partir de las 48 horas posexposición.

Se consideraron reacciones definidas nivel 4 o probadas las de todos aquellos pacientes que tuvieron una reexposición voluntaria en dos o más oportunidades al medica-



Algoritmo de causalidad de la FDA20.

mento causal, el cual desencadenó la misma clínica; y reacciones nivel 3 o probables las de aquellos pacientes que presentaron clínica de una RHM y que desapareció al suspender el medicamento problema.

VARIABLES SECUNDARIAS

Las variables secundarias fueron sexo, edad, presencia de atopía (definida como el antecedente de padecer alergia a medicamento, asma bronquial, rinitis alérgica, alergia alimentaria, dermatitis atópica, etc.), el nombre del medicamento que le causó la RHM, antecedentes de RHM previas, tiempo de latencia, o aquel transcurrido entre la administración del medicamento y la manifestación clínica; severidad de la RHM (leve, moderada, grave), definida como:

- Reacciones adversas leves. Incluyen malestar general, prurito, erupciones en piel, ansiedad. Son autolimitadas y no interfieren con la actividad habitual del sujeto. Es posible que no requieran tratamiento ni internación.
- Reacciones adversas moderadas. Incluyen erupciones extensas y persistentes, prurito intenso, síntomas gastrointestinales, cefaleas, malestar general, astenia, fatiga, cambios en el estado de ánimo o la función mental. Pueden comenzar como leves que se vuelven extensas y persistentes. Requieren tratamiento, es posible que necesiten internación.
- Reacciones adversas graves. Incluyen aquellas donde existe fiebre o síntomas sistémicos, y/o signos de gravedad mucocutáneos, y/o hallazgos de laboratorio que muestran la afección de otros órganos, que pone en compromiso la vida del paciente, requiere internación.

Signos de gravedad mucocutáneos⁴

- Edema facial
- Lesiones purpúricas
- Lesiones en diana o blanco de tiro (típicas o atípicas)
- Lesiones en mucosas

- Ampollas
- Pústulas
- Eritrodermia
- Dolor cutáneo
- Signo de Nikolsky

Otras variables secundarias. Medidas preventivas utilizadas (suspensión del fármaco problema), necesidad de ingreso hospitalario definida como: internación en guardia central si requiere hasta 24 horas de observación continuada; sala común o terapia intensiva si requiere un tiempo mayor de 24 horas; evolución, desenlace (vive/fallece). Manifestaciones clínicas durante la RHM: (reacción adversa severa inmediata: anafilaxia - *shock* anafiláctico); reacción adversa severa tardía (Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de *rash* por droga, eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS: *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*], eritrodermia), exantemas inducidos por fármacos (*rash* maculopapular, *rash* purpúrico), angioedema con ronchas (urticaria aguda con angioedema), angioedema sin ronchas (angioedema mediado por bradiquininas).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para presentar las distintas variables en pacientes con RHMI y RHMT. En el caso de las variables cuantitativas se presentaron promedio, mínimo y máximo; mientras que en las variables categóricas se indicó su frecuencia (número de pacientes) y porcentaje. La comparación entre las características entre pacientes con RHMI y RHMT fue realizada con la prueba t de Student¹⁴ o con la prueba exacta de Fisher¹⁴ según las variables fueron cuantitativas o categóricas, respectivamente. Para comparar diferencias entre porcentajes se utilizó la prueba de diferencia de proporciones¹⁴. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa JAMOV¹⁵ y se consideraron significativos con $p \leq 0,05$.



Figura 1. Número y porcentaje de reacciones de hipersensibilidad inmediatas (RHMI) y tardías (RHMT) atendidos en urgencias del Hospital Nacional de Clínicas.

RESULTADOS

Se consideraron 40 pacientes que asistieron al servicio de urgencias del Hospital Nacional de Clínicas entre el 2 de febrero de 2022 y el 5 de junio de 2023; 25 de ellos (61,5%) presentaron RHMI y 15 (38,5%) RHMT a medicamentos administrados por vía oral en más del 70% de los casos (**Figura 1**). De estos, 66,7% presentaron reacciones clasificadas como nivel 3 (probables) en el algoritmo de causalidad de la FDA y 33,3% presentaron reacciones de nivel 4 (definidas). Se consideró reacciones definidas nivel 4 a todos aquellos pacientes que tuvieron una reexposición voluntaria en dos o más oportunidades al medicamento causal, el cual desencadenó la misma clínica tras cada exposición voluntaria y no controlada. Los pacientes atendidos con RHMI fueron 50% femeninos y 50% masculinos, mientras que en las RHMT hubo predominancia de mujeres con 73,3% *vs.* 26,7% hombres (**Figura 2**).

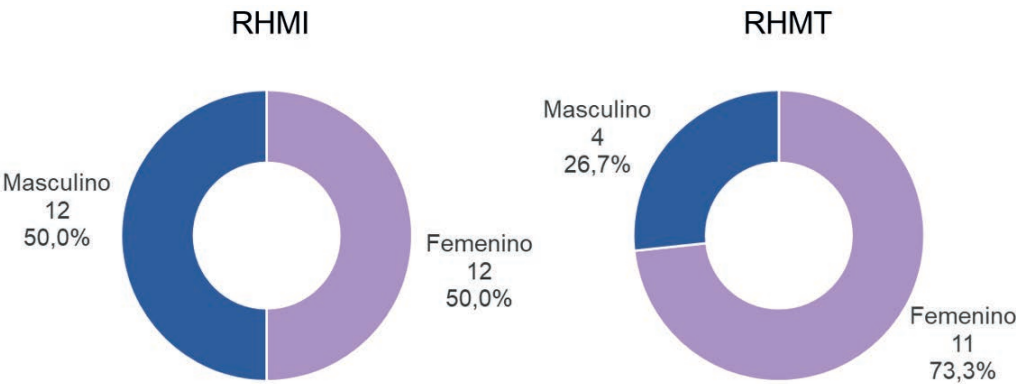


Figura 2. Distribución según el sexo de pacientes con reacciones alérgicas inmediatas y tardías.

TABLA 1. Características de los pacientes estudiados. Los valores con * tienen $p \leq 0,05$.

Características	Pacientes n (%)		p
	RHMI (n=25; 61,5%)	RHMT (n=15; 38,5%)	
Edad: promedio (mín-máx)	39 (15-70) años	44 (16-90) años	0,456
Tiempo de latencia: promedio (mín-máx)	17 (4-60) min	18 (2-90) días	-
Peso: promedio (mín-máx)	70 (50-90) Kg	71 (50-100) Kg	0,782
Sexo			
Femenino	12 (50,0%)	11 (73,3%)	0,192
Masculino	12 (50,0%)	4 (26,7%)	
Antecedentes RHM en la familia			
Sí	3 (12,5%)	1 (6,7%)	1,000
No	13 (54,2%)	9 (60,0%)	
Desconoce	8 (33,3%)	5 (33,3%)	
RHM personales previas			
A un solo medicamento	11 (45,8%)	2 (13,3%)	0,018
A múltiples medicamentos	5 (20,8%)	1 (6,7%)	
Sin reacción previa	8 (33,3%)	12 (80,0%)	
Naturaleza de la droga			
Anticonvulsivante	0 (0,0%)	3 (20,0%)	0,001*
Antibiótico	5 (20,8%)	7 (46,7%)	
Antiinflamatorio no esteroideo	12 (50,0%)	1 (6,7%)	
Anestésico	4 (16,7%)	0 (0,0%)	
Otros	3 (12,5%)	4 (26,7%)	
Administración del medicamento			
Oral	17 (70,8%)	13 (86,7%)	0,655
Parenteral	6 (25,0%)	2 (13,3%)	
Tópica	1 (4,2%)	0 (0,0%)	
Administración intermitente del medicamento			
Sí	3 (12,5%)	2 (13,3%)	1,000
No	21 (87,5%)	13 (86,7%)	
Nombre del patrón clínico (Diagnóstico Clínico Presuntivo)			
Reacciones adversas cutáneas severas	16 (66,7%)	7 (46,7%)	0,007*
Exantemas inducidos por fármacos	1 (4,2%)	7 (46,7%)	
Angiodema con ronchas	7 (29,2%)	0 (0,0%)	
Angioedema sin ronchas	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
Nombre de la RH (Diagnóstico Clínico Presuntivo)			
Steven Johnson	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Necrólisis epidérmica tóxica	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
Eritrodermia	0 (0,0%)	2 (13,3%)	
Pustulosis exantemática generalizada aguda	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)
Anafilaxia	16 (66,7%)	0 (0,0%)	
Rash purpúrico	0 (0,0%)	3 (20,0%)	
DRESS	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Angioedema por bradiquininas	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
Rash maculopapular	1 (4,2%)	4 (26,7%)	
Urticaria aguda	7 (29,2%)	0 (0,0%)	
Gravedad al ingreso			
Grave	5 (20,8%)	7 (46,7%)	0,270
Moderado	11 (45,8%)	4 (26,7%)	
Leve	8 (33,3%)	4 (26,7%)	
Distribución			
Generalizado	24 (100,0%)	14 (93,3%)	0,385
Localizado	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
Infección concomitante			
Respiratoria	12 (50,0%)	1 (6,7%)	0,010*
Odontógena	2 (8,3%)	4 (26,7%)	
Urinaria	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
Otra	1 (4,2%)	2 (13,3%)	
Sin infección concomitante	9 (37,5%)	7 (46,7%)	
Hospitalización			
Sí, guardia	9 (37,5%)	3 (20,0%)	0,545
Sí, terapia intensiva	2 (8,3%)	3 (20,0%)	
Sí, sala común	5 (20,8%)	4 (26,7%)	
No requirió hospitalización	8 (33,3%)	5 (33,3%)	
Estudios			
Sí	2 (8,3%)	4 (26,7%)	0,064
No	17 (70,8%)	5 (33,3%)	
Pendiente	5 (20,8%)	6 (40,0%)	
Frecuencias en la escala FDA			
Probable	14 (58,3%)	12 (80,0%)	0,147
Definida	10 (41,7%)	3 (20,0%)	
Cuadro			
Favorable	24 (100,0%)	13 (86,7%)	0,142
Desfavorable	0 (0,0%)	2 (13,3%)	
Desenlace			
Vive	24 (100,0%)	13 (86,7%)	0,142
Fallece	0 (0,0%)	2 (13,3%)	

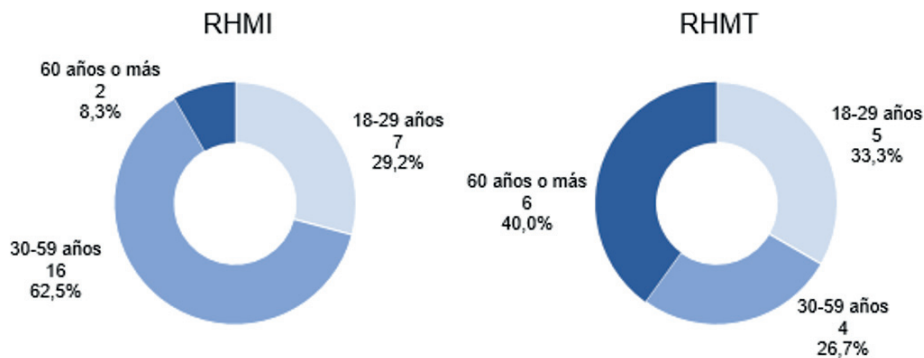


Figura 3. Frecuencias de aparición por edad para RHMT y RHMI.

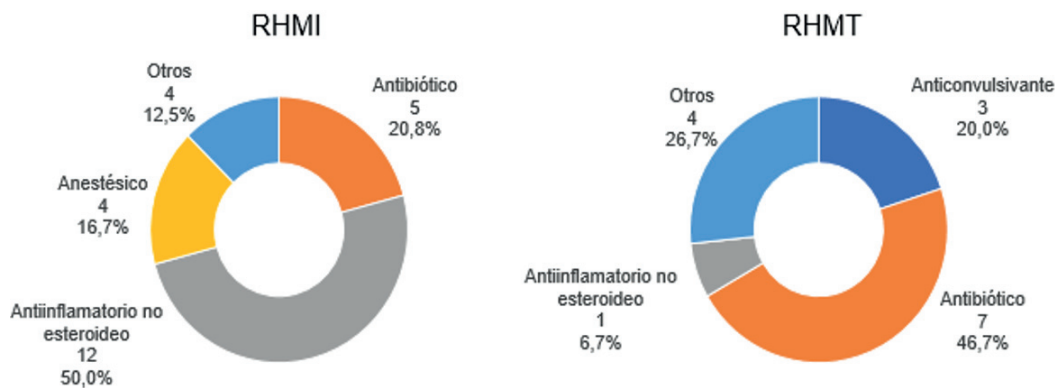


Figura 4. Asociación con la naturaleza de las drogas.

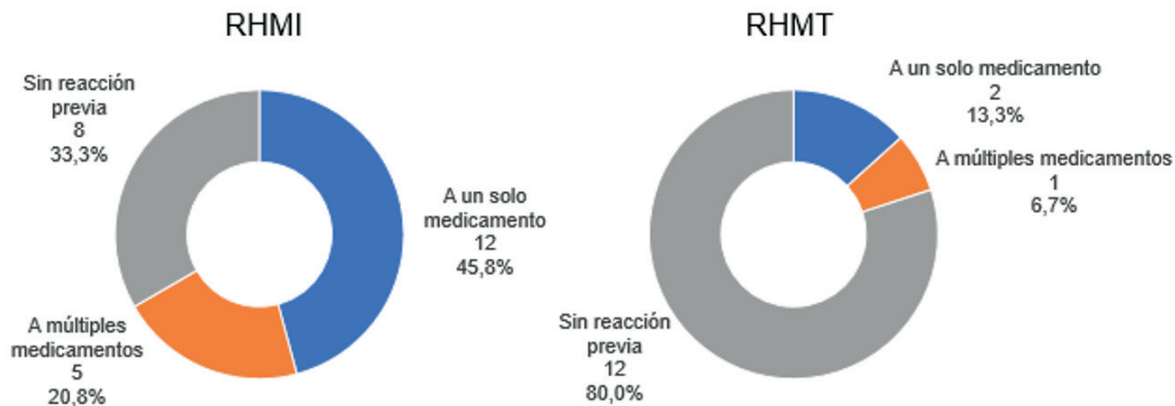


Figura 5. Asociación con las RHM previas.

Al comparar los pacientes que experimentaron RHMI con los de RHMT, la edad, el peso, la relación de sexos, antecedentes familiares, vía de administración del medi-

camento, administración intermitente del medicamento, gravedad al ingreso, fueron similares (Tabla 1). De los pacientes que reportaron antecedentes de RHM en la fami-

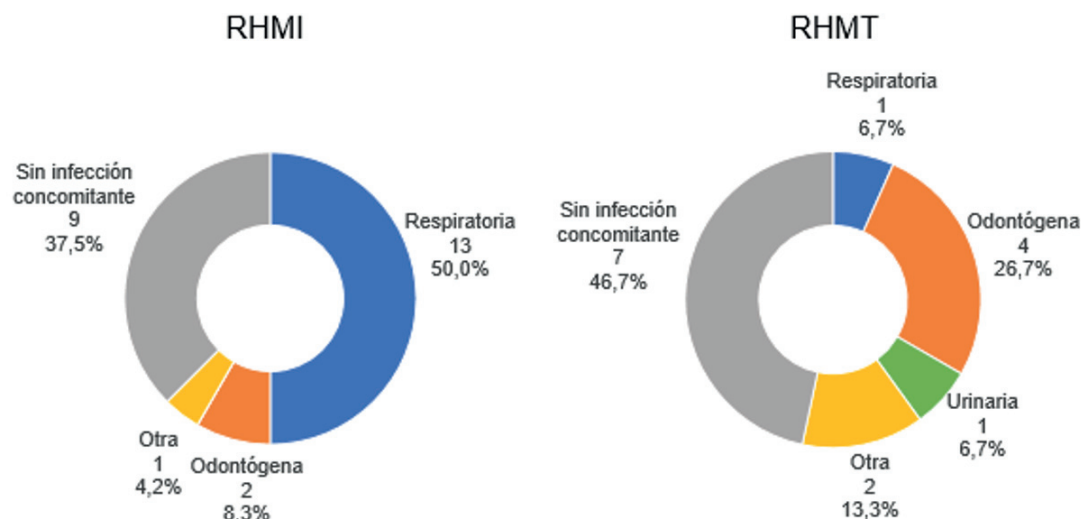


Figura 6. Asociación con el tipo de infección concomitante.

lia, dos expresaron reacción a antiinflamatorios y uno a antibióticos y antiinflamatorios simultáneamente.

Sin embargo, al comparar las edades por categorías, se observó que las RHMI fueron más frecuentes en el grupo etario entre los 30-59 años ($p=0,018$) con respecto a las RHMT, que tuvieron lugar en los mayores de 60 años ($p=0,011$).

Entre los medicamentos causantes de las RHM se encontraron: antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, diclofenac, ketorolac, dipirone, flurbiprofeno), antibióticos (amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ciprofloxacina, cefalotina), anticonvulsivantes (lamotrigina, fenitoína), anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína) y otros (amiodarona, biológicos, antirreumáticos, IECA, antineoplásicos).

Los antiinflamatorios no esteroideos causaron el 50% de los casos con RHMI y fueron más frecuentes que en RHMT ($p=0,004$), mientras que las RHMT estuvieron más asociadas al uso de antibióticos (46,7 *vs.* 20,8%; $p=0,008$). Los anticonvulsivantes no se asociaron con RHMI, ni los anestésicos con RHMT (Figura 4).

Los pacientes que experimentaron RHMI tuvieron 45,8% de reacciones previas a medicamentos únicos, mientras que este patrón no se vio en pacientes con RHMT, donde el 80,0% no presentó RHM previas (Figura 5).

El 50% de los casos con RHMI se observó en concomitancia con infecciones respiratorias y 37,5% de pacientes sin infecciones, mientras que, en las RHMT hubo mayor porcentaje de pacientes con otras infecciones no respiratorias (Figura 6).

En cuanto a los síntomas identificados, los cutáneos (*rash*, angioedema, prurito, compromiso mucosas) aparecieron en 82,1% de los pacientes, los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) en 35,9%; síntomas cardiovasculares y neurológicos (taquicardia, hipotensión, síncope, arritmias, cefalea, astenia-depresión del sensorio) en

33,3%, síntomas asociados a la vía aérea inferior (tos, disnea, broncoespasmo, disfonía) en 28,2%, síntomas sistémicos (fiebre, artromialgias, adenopatías, citopenias) en 23,1%; síntomas en la vía aérea superior (rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, epifora- ojo rojo) y síntomas de *shock* en 15,4% y fallo orgánico (renal o hepático) en 12,8%.

Para las RHMI, los 16 casos de reacciones adversas severas inmediatas fueron anafilaxia, los 7 casos de angioedema con ronchas fueron urticaria aguda y el único caso reportado de exantema inducido por fármacos fue un *rash* maculopapular (Tabla 2).

Para las RHMT, de los 7 casos de exantemas inducidos por fármacos, 4 fueron *rash* maculopapular y 3 fueron *rash* purpúrico; los siete casos de reacciones adversas severas retardadas fueron: dos por eritrodermia, dos por pustulosis exantemática generalizada aguda, uno por necrólisis epidérmica tóxica, un caso de síndrome de Steven Johnson y uno por DRESS; el único caso de angioedema sin ronchas fue un angioedema por bradiquininas (Tabla 2) (Figura 7).

La mayoría de reacciones adversas cutáneas severas inmediatas (anafilaxia) fueron clasificadas a su ingreso según clínica de presentación con gravedad moderada, requiriendo ingreso hospitalario y observación por más de 24 hs en guardia central para monitoreo continuado y tratamiento (Figura 8). Los casos de *shock* anafiláctico tuvieron gravedad severa requiriendo ingreso a terapia intensiva. Los angioedemas con ronchas no requirieron ingreso hospitalario por presentarse clínicamente como cuadros leves.

Las reacciones adversas severas tardías como NET, SSJ, DRESS requirieron ingreso a terapia intensiva por ser cuadros graves. Pacientes con eritrodermia y PEGA tuvieron ingreso a sala común ya que clínicamente fueron cuadros moderados. Los *rash* maculo papulares no requi-

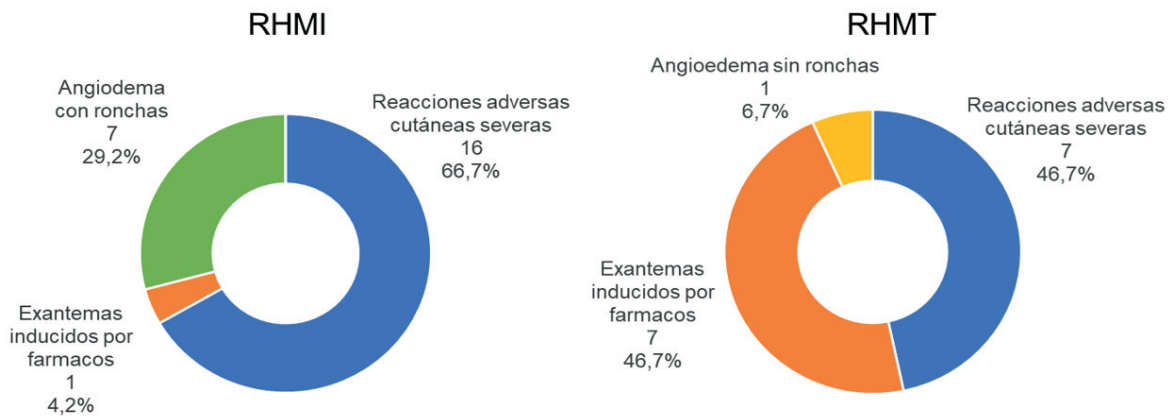


Figura 7. Tipo de presentación clínica en urgencias de las RHMI y RHMT.

rieron ingreso hospitalario por presentarse como cuadros leves.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

En las RHMT como Steven Johnson, NET, eritrodermia, DRESS, PEGA se arriba al diagnóstico por medio de la clínica de presentación y su correlación con la incorporación de un fármaco de forma reciente con una probable correlación temporal y los hallazgos de laboratorio. En los 4 primeros casos se realizó estudio histopatológico de varios sitios lesionales que confirmaron la etiología y descartaron otros cuadros diferenciales, en el caso de la PEGA se realizó un examen en fresco teñido con hematoxilina eosina de material de pústula donde se confirma el diagnóstico por presencia de material aséptico. Todos estos estudios fueron realizados durante la internación del paciente. Para los exantemas inducidos por fármacos (*rash* maculopapular y *rash* purpúrico) el diagnóstico fue clínico y su correlación con la incorporación reciente de un fármaco con probable relación temporal. Seis de estos pacientes vinieron a su primer control y tienen estudios *in vivo* pendientes en su próxima consulta. Dos no volvieron al control.

En las RHMI las anafilaxis y shock anafiláctico se arriba a diagnóstico por la clínica de presentación aguda en minutos u horas y rápidamente progresiva de afección cutánea más síntomas sistémicos luego de la administración de un medicamento potencial. Diez pacientes con RHMI (41%) tuvieron exposición previa al mismo medicamento con el desarrollo del mismo cuadro clínico (Tabla 1) por el que las consideramos reacciones tipo 4 o Definidas en el algoritmo de causalidad de la FDA. En nuestro hospital no se cuenta con la determinación de triptasa sérica para estos casos. De los 16 casos de anafilaxia, 2 pacientes fueron estudiados con IgE específica sérica, pruebas *in vivo*, *prick test* e intradermoreacción con antimicrobianos confirmando el diagnóstico. Cuatro pacientes tienen pendiente realizarse estudios *in vivo* e *in vitro* en su próximo con-

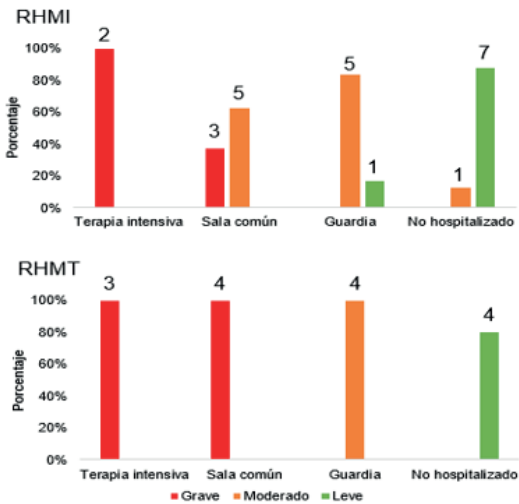


Figura 8. Número y porcentaje de casos ingresados a terapia intensiva, sala común, guardia o no hospitalizados según la gravedad de la reacción de hipersensibilidad inmediata (RHMI) y tardía (RHMT). Se indica sobre cada barra el número de pacientes en cada tipo de sala.

trol y 10 pacientes no han vuelto a control. Los 7 casos de angioedema con ronchas tienen pendientes realizarse estudios *in vivo* e *in vitro*.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El abordaje diagnóstico utilizado consistió en un interrogatorio completo y examen físico minucioso.

Ante un cuadro clínico compatible con RHM, la primera medida adoptada fue suspender el o los fármacos sospechosos.

Cuando las RHM fueron leves o no complicadas se utilizaron humectantes, corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos y un control clínico a los 7 a 14 días. La mayor parte de los pacientes evolucionan favorablemente con resolución del cuadro.

Todos los pacientes con RHMI (anafilaxia y shock anafiláctico) tras la suspensión de la droga problema, fue-

TABLA 2. Descripción de las manifestaciones clínicas, diagnóstico y gravedad al ingreso en urgencias.

Tipo de RHM	Características clínicas	Distribución	Gravedad al ingreso	Ingreso para observación
RHMI: Anafilaxia (Foto 9)	14 pacientes que presentaron de forma brusca en minutos hasta 1 hora tras la administración de un fármaco con un flushing generalizado con posterior evolución a rash urticariforme, o morbiliforme con angioedema labial en la mayoría de casos, prurito generalizado. Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor tipo cólico), cefalea, astenia, taquicardia, mareos y lipotimia) en la mayoría de casos. Del total de pacientes, cinco con asma bronquial alérgica mal controlada desarrollaron crisis de sibilancias refractarias a tratamiento, taquipnea, precordialgia, desaturación con gasometría arterial alterada y requirieron oxigenoterapia. Un solo paciente se presentó con disfonía y sensación de ahogo, síntomas gastrointestinales, edema de úvula y lipotimia que cedió rápidamente con adrenalina intramuscular. Dos pacientes evolucionaron a shock anafiláctico con inestabilidad hemodinámica.	Generalizada	Moderada Grave	Guardia Central Sala común Terapia Intensiva
RHMI: Angioedema con ronchas (Foto 10 y 11)	Rash urticariforme- habonoso generalizado, con angioedema de predominio labial en la mayoría de casos o facial, pruriginoso, sin manifestaciones extradérmicas. Síntomas que comenzaron generalmente dentro de los primeros 60 minutos posingesta del medicamento.	Generalizado	Leve	No internación
RHMI Rash maculopapular	Un solo paciente ingreso con un exantema maculopapuloso y pruriginoso no descamativo a los pocos minutos posingesta del medicamento problema.	Generalizado	Leve	No internación
RHMT: Steven Johnson (Foto 5)	Un solo paciente a los 21 días de estar recibiendo anticonvulsivantes por cefalea, comienza con lesiones maculares y dianas atípicas que confluyen y con el correr de las horas se agregan ampollas y epidermolisis, Nikolsky positivo con compromiso ampollar en boca y orofaringe, mucosa genital, urinaria, anal y ocular (mucositis erosiva). El desprendimiento cutáneo fue menor al 10%. Intenso dolor cutáneo. Fiebre. Alteración del hepatograma y función renal en el laboratorio.	Generalizado	Grave	Terapia intensiva
NET (Foto 3 y 4)	Un solo paciente que a los 50 días de recibir fenitoína por convulsiones comienza con pródromo de ojo rojo doloroso bilateral, epifora y rinorrea. A los 7 días siguientes se agregan lesiones en dianas atípicas generalizadas que rápidamente confluyen y aparecen ampollas con desprendimiento cutáneo mayor al 30% y severo compromiso de mucosa ocular, oral y orofaríngea, genital y anal. Intenso dolor cutáneo. Alteración del hepatograma, función renal, citopenias, fiebre.	Generalizado	Grave	Terapia intensiva
DRESS (Foto 7 y 8)	Un único paciente que tras 21 días de haber recibido antibióticos por un cuadro faríngeo comienza con un flushing generalizado, adenopatías generalizadas, fiebre y malestar general marcado. Edema facial. Con leucocitosis, linfocitos atípicos y eosinofilia mayor al 18%, compromiso hepático y renal. No desprendimiento cutáneo, no afectación en mucosas. Mucositis no erosiva.	Generalizado	Grave	Sala común
Eritrodermia (Foto 7 y 8)	Dos pacientes con eritema rojo brillante y descamación que compromete más del 90% de la superficie corporal a los 6 y 10 días de estar recibiendo antibióticos por cuadros infecciosos. Algunos con fiebre, malestar general y discreta eosinofilia sérica (menor al 8%), sin alteración del hepatograma, función renal. Sin compromisos mucoso ni fenómeno de desprendimiento cutáneos.	Generalizado	Moderado Grave	Sala común
PEGA (Foto 6)	Dos pacientes que entre las 48 y 72 horas posexposición a un antibiótico comienzan con pústulas del tamaño de cabeza de alfiler que asientan sobre una base eritematosa de predominio en grandes pliegues y que en horas o días se extendieron a tronco y miembros. Con prurito o sensación de quemazón. 48 hs previas uno hizo fiebre. Sin compromiso mucoso ni desprendimiento cutáneo, ni síntomas sistémicos. En el laboratorio discreta neutrofilia sin otros hallazgos.	Generalizado	Leve Moderado	Sala común
Exantema por fármacos: rash maculopapular (Foto 12 y 13)	Cuatro pacientes con un exantema maculopapuloso, pruriginoso con xerosis marcada entre los 3 días a 10 días de estar recibiendo el medicamento problema. Sin síntomas sistémicos ni alteración en el laboratorio.	Generalizado	Leve	No internación
Exantema por fármacos: rash purpúrico (Foto 1)	3 pacientes que comienzan con rash maculopapular generalizado entre los 7 a 10 días de estar recibiendo medicamento problema a los que se agregan petequias y equimosis a las 48 hs. Un paciente tuvo alteración del hepatograma y función renal por lo que requirió ingreso a sala común.	Generalizado	Leve Moderado	No internación Sala común
Angioedema sin ronchas o mediado por bradiquininas (Foto 2)	Un paciente que, tras 90 días de consumo de enalapril por hipertensión secundaria a ansiedad, debuta de forma brusca y sin ningún desencadenante identificado, con edema de lengua y piso de la boca, disfonía, disnea, estridor laríngeo, hipersialorrea, sin lesiones cutáneas, sin otras manifestaciones sistémicas, sin cambios en los parámetros de laboratorio y que no responde a adrenalina ni antihistamínicos a altas dosis. Con vía aérea dificultosa hasta poder realizar intubación orotraqueal con resolución completa del cuadro tras administración de Icatibant subcutáneo.	Localizado	Grave	Terapia intensiva



Foto 1. Exantema por fármacos: rash purpúrico a los 10 días de haber comenzado con leflunomida vía oral. Alteración de la función renal y hepática. Ingreso a sala común. Buena respuesta a corticoides parenterales. Y suspensión de la droga problema.

ron tratados con adrenalina intramuscular, antihistamínicos parenterales y medidas de soporte y con antihistamínicos y corticoides vías orales durante tres días al alta. Los pacientes con RHMT recibieron corticoides parenterales a razón de 1-2 mg/kg/día, suspensión de la droga problema, medidas de soporte y suspensión de todos aquellos medicamentos que podrían causar reacciones cruzadas o generar nuevas sensibilizaciones. En cuanto a los resultados de los tratamientos aplicados a las RHMT, un paciente con necrólisis epidérmica tóxica y un paciente con PEGA (5,1%) tratados por RHMT tuvieron un resultado desfavorable y fallecieron entre los 7 a 11 días de internación por complicaciones sépticas durante su internación, mientras que todos los pacientes tratados por RHMI tuvieron resultado favorable y están vivos.

En cuanto a las medidas preventivas, una vez dados de alta, todos los pacientes recibieron información por escrito de la droga problema que debían evitar así como de todas aquellas que generan reacciones cruzadas con la misma, *kit* de emergencia con adrenalina intramuscular en caso de RHMI, signos de alarma y turno para su valoración en el Servicio de Alergia e Inmunología a los 7 días. Todos los casos se notificaron al Departamento de Farmacovigilancia tras el llenado de la ficha de notificación de eventos adversos a medicamentos.



Foto 2. Angioedema de lengua y piso de la boca por braquininas a los 90 días de consumo de enalapril. Evolución rápidamente a disstres respiratorio por lo requiere intubación orotraqueal. Respuesta favorable inmediata tras la administración de icatibant subcutáneo y suspensión de enalapril.

DISCUSIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a drogas son aquellas que se presentan clínicamente como una reacción alérgica, como consecuencia de la desgranulación directa o indirecta de los mastocitos. La liberación de histamina y otros mediadores preformados son los responsables de la aparición de prurito, urticaria y angioedema, contracción del músculo liso y vasodilatación. Por otro lado, las reacciones tardías ocurren, en sus diferentes versiones, por activación de distintas subpoblaciones de linfocitos T^{1,10}.

Las reacciones adversas a medicamentos representan un reto diagnóstico, con una fisiopatología compleja y no del todo comprendida. Antes de indicar cualquier medicamento tras las RHM debe considerarse la gravedad de la enfermedad, disponibilidad de otros tratamientos y riesgos potenciales de sufrir eventos adversos^{1,7,12,17}.

En nuestro registro de pacientes que ingresan a urgencias con RHM, la relación de sexos fue similar entre hombres y mujeres para las RHMI y con un predominio de mujeres en caso de RHMT, aunque no hubo diferencias en las manifestaciones clínicas y la evolución entre ambos sexos. Las mujeres parecen más propensas a desarrollar RHM que los hombres, pero esto puede atribuirse al predominio general femenino en la población estudiada. En estudios publicados, la relación mujeres:hombres de primeras consultas por RHM fue de aproximadamente 2:1¹⁸.

Con respecto a los grupos de edad, no está claro en este momento si la incidencia de las RHM es realmente me-



Foto 3 y 4. NET. Se observa mucositis erosiva (derecha) y epidermolisis con desprendimiento mayor del 30% de la piel con compromiso de mucosa ocular, genital y anal secundario a fenitoína.



Foto 5. Mucositis erosiva en paciente con síndrome de Steven Johnson. Lesiones ampollares peribucales por lamotrigina.



Foto 6. Pústulas asépticas en grandes pliegues que posteriormente se generalizan en paciente con PEGA tras 72 horas de tratamiento con amoxicilina- ácido clavulánico por infección odontógena.

nor o mayor en algún grupo etario, podría ser menor en los niños ya que estos se exponen menos repetidamente a los medicamentos necesarios para que se produzca la sensibilización. En nuestro estudio el grupo etario comprendido entre los 30 a 59 años fue el que más RHM presentó seguido del grupo etario más joven de

18 a 29 años, hallazgo que podría deberse a una mayor prescripción generalizada de ciertos medicamentos y la venta libre que teóricamente puede aumentar el riesgo de sensibilización en estos grupos etarios. Las manifestaciones y el resultado de las RHM en pacientes mayores de 60 años parecen ser similares a los que no son de edad avanzada.

Las RHM se encuentran con frecuencia en pacientes con infección por VIH, particularmente a ciertos medicamentos, incluidos cotrimoxazol, abacavir y nevirapina, y la reactivación del virus del herpes [virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano (HHV) 6 y 7, citomegalovirus] parece estar asocia-



Foto 7 y 8. Mucositis no erosiva a la derecha y eritrodermia generalizada en paciente con DRESS a los 21 días de consumo de amoxicilina clavulánico. Presentó fiebre, malestar general, alteraciones hepáticas y de la función renal. eosinofilia del 18% al ingreso.



Foto 9. Flushing generalizado que evoluciona con lesiones habonosas y angioedema labial. Compromiso gastrointestinal, crisis de sibilancias con mala respuesta al tratamiento y afección hemodinámica con compromiso cardiovascular en paciente con anafilaxia que rápidamente evoluciona a shock anafiláctico secundario a antiinflamatorios no esteroideos.

da con la patogenia de DRESS. El 40% de las RHM de nuestro grupo de estudio no estuvo asociado a infecciones y el 60% restante tenía infección respiratoria, odontógena o urinaria por la que estaba recibien-

do antimicrobianos. Es probable que exista una interacción compleja entre el estado subyacente y los factores genéticos del huésped que predispongan a estas RHM.



Foto 10 y 11. Angioedema labial a la izquierda y rash urticariano habonoso a la derecha, minutos después de la administración de ketorolac sublingual. No síntomas sistémicos.

La atopia no parece ser un factor de riesgo importante para la mayoría de las RHM, sin embargo, algunos de nuestros pacientes con asma bronquial alérgica mal controlada, desarrollaron RHMI tipo anafilaxia y requirieron ingreso hospitalario a sala común por refractariedad a los tratamientos instaurados en agudo. En cuanto a los síntomas identificados, los cutáneos (*rash*, angioedema, prurito, compromiso mucosas) aparecieron en 82,1% de los pacientes, los síntomas gastrointestinales en 35,9%; síntomas cardiovasculares y neurológicos en el 5 al 8% de los casos, mientras que los síntomas de *shock* anafiláctico en 15,4% y fallo renal o hepático en 12,8%, resultados comparables con un estudio epidemiológico observacional, descriptivo, transversal y prospectivo en España, pacientes adultos que consultaron a urgencias por primera vez, el 75% informó solo síntomas cutáneos, el 0,75% SSJ y el 10% *shock* anafiláctico¹⁸.

Observamos que los antiinflamatorios no esteroideos pudieron causar 50% de los casos con RHMI, mientras que las RHMT estuvieron más asociadas al uso de antibióticos. Además, los anticonvulsivantes no se asociaron con RHMI, ni los anestésicos con RHMT, datos que coinciden con otras publicaciones¹⁸. La forma de administración oral fue la que más se asoció a RHM en nuestros pacientes, y si bien se trata de la vía más tolerogénica, atribuimos este hallazgo a que las consultas eran de pacientes ambulatorios y que tienen mayor acceso a medicamentos que se dispensan vía oral.

El diagnóstico de RHM es desafiante y sigue siendo en gran parte clínico, con la ayuda de ciertas pruebas disponibles para algunas clases de fármacos, porque no todos cuentan con pruebas validadas para establecer el diagnóstico. Por lo tanto, la sistemática para diagnosti-



Foto 12 y 13. Exantema inducido por medicamentos: rash maculopapular palmar (arriba) y en tronco y abdomen (abajo) a los 10 días de la administración deciprofloxacina.

car hipersensibilidad a una droga en nuestro medio incluyó una historia clínica minuciosamente detallada en búsqueda de una o más drogas responsables, asociación con temporalidad del fármaco probable y pruebas de alergia *in vivo* e *in vitro*, biopsias cutáneas y/o pruebas de provocación controlada con medicamentos alternativos, para confirmar o descartar el diagnóstico. Una limitación en el estudio de estos pacientes fue que la mayoría ingresaba sin familiar para realizar una anamnesis más ampliada. Los escasos estudios *in vivo* e *in vitro* disponibles en nuestro medio, la demora en el segun-

do control para la realización de pruebas por cuestiones administrativas, llevan a que muchos pacientes tengan resultados pendientes o que no hayan vuelto a la consulta para ser estudiados.

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas a medicamentos representan un reto, con una fisiopatología compleja, y su abordaje requiere un enfoque cuidadoso.

El estudio de 40 pacientes tratados con una variedad amplia de medicamentos causantes de RHM deja en evidencia la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas desde leves hasta cuadros letales y nos muestra que la decisión de un tratamiento oportuno brindada en el servicio de urgencias, logró 94,9% de evolución favorable en estos pacientes.

Las RHMI ocurrieron predominantemente como respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos, mientras que las RHMT se asociaron con los antibióticos. Se recomienda continuar con el registro detallado de las va-

riables estudiadas en este trabajo, de modo de ampliar la base de datos y caracterizar los patrones de RHM inmediatas y tardías, con el propósito de prevenir este tipo de reacciones.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Profesora Susana de Barayzarra especialista en Alergia e Inmunología y actual jefa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas.

A la Dra. Paola Ferrero, bioquímica especialista en inmunología y jefe del Laboratorio de Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas.

A la Dra. María Teresa Serra, ex docente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Nacional de Clínicas.

A la Dra. Raquel Comoglio, jefa del Servicio de Farmacovigilancia del Hospital Nacional de Clínicas, por el apoyo recibido y las correcciones y sugerencias durante la elaboración de mi trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. Consenso internacional sobre alergia a medicamentos. *Alergia* 2014; 69: 420-437.
- Definition EU. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I - Definitions (08 January 2014). {Unchanged in the EU Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (Rev 4) EMA/876333/2011 (Rev 4, October 2017)}.
- Comoglio Herrera R, et al. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos; coordinado por Raquel Herrera Cromoglio; con prólogo de Lindquist Marie-Iaet.-Córdoba: Raquel Herrera Cromoglio Ediciones, 2012.342p.;24x17cm.ISBN978-987-28104-1-2
- Guía de abordaje y manejo inicial de los pacientes con sospecha de reacciones adversas a fármacos. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología. Año 1, N° 1, Marzo de 2020.
- Guías de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología. Año 1. N° 1. Marzo de 2020
- Zambernardi A, Label M. Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:699-707.
- Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Jan-Feb;39(1):27-31. doi: 10.1016/j.aller.2010.02.009. Epub 2010 Aug 1. PMID: 20675031.
- Cornejo-García JA, Guéant-Rodríguez R-M, Torres MJ, et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy*. 2012;67(9):1181-5.
- Vargas S, et al Comparación de métodos para evaluar causalidad RAM -Rev Med Chile 2015; 143: 880-886 <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n7/art09.pdf> Lazo-Betetta MA, Matos-Zegarra DL, Luna L, Porta W, Araujo B. Clinical and epidemiological characteristics of drug hypersensitivity reactions and its rol with atopy in a Peruvian hospital. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 11(4) 2018.
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:1457-1471. <https://doi.org/10.1111/all.13765>.
- Costa MJ, Herdeiro MT, Polónia JJ, et al. Type B adverse drug reactions reported by an immunoallergy department. *Pharm Pract (Granada)*. 2018 Jan-Mar;16(1):1070. doi: 10.18549/PharmPract.2018.01.1070. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29619134; PMCID: PMC5881478.
- Brandariz-Núñez D, Ferreiro-Gómez M, Suanzes J, et al. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias y factores de riesgo de hospitalización. *Farmacia Hospitalaria*, Volume 47, Issue 1, 2023.
- Cuestionario de hipersensibilidad a drogas <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fall.12350&file=ALL12350-sup-001-AppendixS1.pdf>.
- Daniel WW, Cross CL Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences (10th ed.). Wiley. 2013.
- The Jamovi Project. Jamovi Statistical software. V. 2.3. [Internet]. 2022; Available from: <https://www.jamovi.org>.
- <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/drug-allergies>.
- Villarreal- Gonzales ML, et al. Alergia a medicamentos: aspectos fundamentales en el diagnóstico y tratamiento. *Revista Alergia México* Oct 2022. DOI: 10.29262/ram.v69i4.1181.

18. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x. PMID: 21480948; PMCID: PMC3093074.
19. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Chivato Pérez T, et al. GALAXIA: Guía de Actuación en AnafilAXIA. 2022. <https://www.guiagalaxia.com/>
20. Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D.C. OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág. ISBN 978-92-75-33160-6 https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-practicas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es.