Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica. Una visión a largo plazo

M. Blanca, G. Canto, J. Fernández, C. García-Robaina, J. Juste, C. López Serrano, E. Martí Guadaño, I. Martínez

Comité de Reacciones Alérgicas a Medicamentos

INTRODUCCION

Reacción adversa a fármacos según la definición de la OMS es cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función biológica[1]. Existen dos tipos de reacciones: A y B. Las A son fácilmente controlables y van ligadas a fenómenos de sobredosificación u otros problemas inherentes al uso del fármaco y las B que se deben a una respuesta particular del organismo. Estas, a diferencia de las primeras, no son fácilmente predecibles y por tanto no se pueden evitar. Dentro de éstas están las producidas por mecanismos inmunológicos específicos.

En general, todas las reacciones en donde median mecanismos inmunológicos específicos se consideran reacciones alérgicas. Esto implica una valoración muy amplia y representa la visión fundamental de diferentes grupos incluido el nuestro.

El número de cuadros patológicos producidos por la administración de medicamentos es extremadamente variado y van desde reacciones moderadas de exantema y angioedema a reacciones severas como anafilaxis o enfermedad de Lyell, en donde en muchas ocasiones existe un mal pronóstico y son de difícil tratamiento.

MANIFESTACIONES PATOLOGICAS Y MECANISMOS IMPLICADOS

Las primeras reacciones alérgicas que se estudiaron con más detalle fueron las producidas por las penicilinas[2, 3]. Un considerable esfuerzo se ha realizado desde que inicialmente se describieron al estudio de este tipo de reacciones. Los trabajos dedicados al estudio de reacciones alérgicas a penicilina representan más del 50% del conjunto de todos los realizados en su totalidad. La gravedad que dichas reacciones inicialmente representan, así como la emergencia de administrar tratamientos con penicilinas, hizo que tuviesen una buena predicamenta entre médicos y pacientes la existencia de los riesgos asociados a la administración de penicilinas. A pesar de que el número de reacciones alérgicas ha disminuido, el modelo sigue siendo el más importante y el que mayor información da para el estudio de las reacciones a fármacos con base inmunológica[4].

Los siguientes fármacos importantes a considerar son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estos comprenden un grupo amplio de sustancias no químicamente relacionadas y que pueden inducir reacciones alérgicas. La interferencia de los AINES con la ciclooxigenasa es en la actualidad la hipótesis más atractiva que se ha propuesto para tratar de explicar esta patología[5, 6]. También pueden producir reacciones alérgicas mediadas por mecanismos inmunológicos específicos[5, 7].

Aunque las penicilinas y los analgésicos-antiinflamatorios son los fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas, cualquier medicamento puede inducir reacciones adversas con base inmunológica y por ende reacciones alérgicas. Ante esta posibilidad, la visión del alergólogo debe ser amplia y utilizar el vasto conocimiento del que disponemos para evaluar este tipo

de reacciones. La información disponible ha crecido espectacularmente en los últimos años, por lo que parece oportuno aumentar la visión que en la actualidad se tiene sobre esta patología.

Se ha profundizado en la identificación de metabolitos que inducen reacciones alérgicas. En ocasiones, uno de los prerequisitos para que el hapteno se una a la proteína transportadora es su activación que generalmente ocurre por transformación o degradación del compuesto original o precursor a través del sistema enzimático citocromo P450. En la actualidad, este sistema comprende 37 familias de genes y 12 subfamilias que codifican un gran número de isoenzimas. Aunque la mayoría de estas isoenzimas están expresadas en el hígado, en lugares extrahepáticos como los queratinocitos, linfocitos y monocitos, pueden desarrollar actividad enzimática perteneciente al sistema citocromo P450[8]. Clones de células T específicos a sulfamidas han sido descritos en sujetos con lesiones ampollosas a estos compuestos. La respuesta linfocitaria *in vitro* frente al hapteno se encuentra elevada en presencia de extractos de microsomas que contienen el sistema P-450, apoyando la evidencia de que el metabolito genera una mayor respuesta por parte de la célula sensibilizada[9].

Las manifestaciones patológicas inducidas por fármacos son extremadamente variadas y comprenden desde manifestaciones sistémicas a reacciones órgano específicas. Estudios recientes indican que un número importante de sujetos acude a las urgencias con cuadros clínicos imputables a la toma de fármacos que son muy variadas y con diferente grado de intensidad y gravedad. En ocasiones se plantea una situación clínica compleja, ya que los sujetos toman medicamentos que no deben ser suspendidos como es el caso de cistostáticos, medicación anticonvulsivante, antibióticos con un expectro muy selectivo en situaciones de sepsis grave o medicación antitiroidea. Cada día existe una mayor evidencia de la participación de los linfocitos T en este tipo de reacciones. Estudios recientes muestran que los individuos presentan linfocitos T en sangre periférica activados con aumento de la expresión de marcadores de activación como HLA-DR, CD25 y CD69[10]. Asimismo, en las reacciones alérgicas con afectación cutánea los linfocitos expresan moléculas de adhesión específicas con tropismo para la piel como el antígeno CLA que se une a su ligando E-selectina expresado en el endotelio de la dermis. Este con la participación de otras moléculas de adhesión permite la extravasación cutánea del linfocito. La identificación de diferentes marcadores celulares y tisulares tanto *in vivo* como *in vitro* está ayudando a comprender mejor los mecanismos que participan en las reacciones adversas a fármacos con base inmunológica[11].

La producción de líneas y clones de células T ha ayudado a conocer mejor la especificidad de la respuesta y los mecanismos de reconocimiento y presentación antigénica. Los estudios en este sentido son crecientes y están abriendo nuevas vías de gran interés para estudiar el mecanismo que participa en dichas reacciones. Estos han permitido identificar diferentes subpoblaciones linfocitarias, el uso del receptor de las células T y la producción de diferentes linfocinas[12].

Las bases moleculares del reconocimiento de las diferentes estructuras se comprenderán mejor cuando se identifiquen cuáles son las proteínas portadoras tanto celulares como plasmáticas que se unen a los fármacos. Estudios de haptenización con penicilinas indican que éstas se unen tanto *in vivo* como *in vitro* a diferentes proteínas celulares y plasmáticas y posteriormente son reconocidas por linfocitos o anticuerpos específicos[13].

El progreso realizado en penicilinas ha sido evidente[4, 14]. Ello ha contribuido a que se revitalice esta línea modificando la visión clásica que se tenía de este tópico y que se estén generando nuevos conocimientos no sólo en aspectos básicos y clínicos, sino nuevos enfoques en el desarrollo de tecnologías *in vitro* que puedan diagnosticar mejor a los sujetos con alergia a betalactámicos. La demostración de anticuerpos que reconocen específicamente la cadena lateral ha servido para comprender mejor las reacciones específicas a determinadas penicilinas. Sin su identificación no se hubiese podido avanzar de una forma tan precisa en los nuevos aspectos de reacciones mediadas por IgE. Debe enfatizarse en este sentido que son las cefalosporinas además de la amoxicilina las que en un porcentaje alto de casos producen reacciones específicas[15].

La producción de monoclonales frente a amoxicilina ha definido mejor la estructura de los epitopes y ha servido para producir una serie de reactivos que van a permitir conocer la haptenización de las proteínas, así como el papel de otros anticuerpos no IgE en las reacciones alérgicas incluido el efecto bloqueante[16, 17].

La detección y descripción de reacciones no

inmediatas a betalactámicos resulta cada día más evidente y se está considerando seriamente la participación de otros mecanismos no IgE en la producción de las mismas[10]. Existen varias alternativas como la participación de otros anticuerpos[18], pero la hipótesis más plausible apunta hacia la participación de mecanismos específicos dependientes de linfocitos T sensibilizados[10]. También la especificidad de este tipo de reacciones parece un fenómeno común y son las aminopenicilinas las que más reacciones inducen en este sentido[19, 20].

La respuesta genética que controla en humanos este tipo de reacciones es compleja si se consideran los diferentes mecanismos que están involucrados en el desarrollo de este tipo de reacciones. Los intentos realizados en la actualidad en grupos bien caracterizados no arrojan resultados concluyentes[21].

Los estudios epidemiológicos deben ser considerados seriamente, ya que existe suficiente evidencia que indica que con consumos similares las manifestaciones que se describen presentan diferencias en distintas poblaciones[22, 23].

En ocasiones, la reacción adversa al fármaco con base inmunológica se traduce en una respuesta órgano específica como puede ser el caso de una hepatitis alérgica. En esta situación el fármaco o su metabolito se une a una proteína de membrana celular, desencadenando una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos o linfocitos T sensibilizados[7, 24].

El papel de la formación de metabolitos que son reconocidos dependiendo de la vía por la que son administrados se ha publicado recientemente[25] y la participación de los polímeros de aminopenicilinas como posibles sensibilizantes generando determinantes específicos parece poco sostenible en la actualidad[26].

Los mecanismos de haptenización *in vivo* son en gran parte desconocidos, ya que no se han identificado completamente los procesos biocatalizadores que permiten *in vivo* la haptenización de las diferentes estructuras químicas a las que pertenecen los diferentes fármacos. En la actualidad, se están dedicando esfuerzos para tratar de identificar *ex vivo* dichas estructuras[27].

CONSIDERACIONES FINALES

Los españoles nos hemos situado en una buena posición, no sólo en el campo clínico, sino en el desarrollo de investigación básica que ayuda a comprender mejor el mundo complejo de las reacciones alérgicas a fármacos o reacciones adversas con base inmunológica. Queda, no obstante, un largo camino por recorrer. Es previsible pensar que en el futuro la nueva tecnología disponibles *in vitro* va a permitir disponer de unas herramientas que van a mejorar nuestro conocimiento sobre los mecanismos implicados en las reacciones adversas a fármacos con base inmunológica.

La convocatoria de este simposium internacional representa una gran oportunidad por parte de la SEAIC para discutir en profundidad este área de conocimiento y permitir que se puedan obtener nuevas conclusiones, así como generar hipótesis de trabajo para el futuro. Todos estamos en este empeño.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO expert committee. International drug monitoring: the role of national centres. Informe técnico n.º 498, Organización Mundial de la Salud, 1972.
2. Levine, B. B.: Ovary, Z. Z.: Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen III. The N(DBenzyl penicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicilin G. *J Exp Med* 1961; 114-185.
3. Dewdney, J. M.: Immunology of the antibiotics. In: Sela, M. de. Antigens 5, New York: *Academic Press*, 1977; 73-145.
4. Blanca, M.: Allergic reactions to penicillins. A changing world. *Allergy* 1995; 50: 777-782.
5. Carmona, M. J.; Blanca, M.; García, A.; Fernández, S.; Burgos, F.; Miranda, A.; et al: Intolerance to piroxicam in patients with adverse reactions to non sterodial antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 873-79.
6. Quiralte, J.; Blanco, C.; Castillo, R.; Delgado, J.; Carrillo, T.: Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. J. *Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 678-85.
7. Gil, M. L.; Ramírez, M. C.; Terenci, C.; Castell, J. V.: Immunochemical detection of proteins adducts in cultured human hepatocytes exposed to diclofenac. *Biochimica et Biophysica Acta* 1996; 1272: 140-46.
8. Hertl, M.; Jugert, F.; Merck, H. F.: CD + dermal T cells from a sulfatmethoxazole iduced bullous exanthem proliferate in response to drug modified liver microsomes. *Br J Dermatol* 1995: 32: 215-20.

9. Merck, H. F.; Baron, J.; Hewertl, M.; Niederau, D.; Rubben, A.: Lymphocyte activation in allergic reactions induced by small molecular weight compounds. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 173-76.
10. Blanca, M.; González, F. J.; Posadas, S.; Valenzuela, F.; Arrebola, M.; Luque, I.; et al The roll of T cells in allergic reactions to drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 1997; 10: 197-200.
11. González, F. J.; Carvajal, M. J.; Del Pozo, V.; Lahoz, C.; Santamaría, L.; Blanca, M.; et al Erythema multiforme to phenobarbital: involvemont of eosinophils and T cells expressing the skin homing receptor. *J Allergy Clin Immun lo* (in press).
12. Brander, C.; Mauri-Helwey, D.; Rolli, H. P.; Goldman, M.; Pichler, W. J.: Heterogeneous T cell response to betalactam modified self structures in penicillin allergic individuals. *Immunology* 1995; 155: 2670-78.
13. Warbrick, E. V.; Thomas, A. L.; Sojkal, V.; Coleman, J.: An analysis of betalactam derived antigens on spleen cells and serum proteins by ELISA and Western blotting. *Allergy* 1995; 50: 910-17.
14. Blanca, M.; García, J.; Vega, J. M.; Miranda, A.; Carmona, M. J.; Terrados, S.; et al: New aspects of allergic reactions to betalactams: Cross-reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 399-407.
15. Blanca, M.; Romano, A.; Guean, J. L.; Vega, J. M.; Fernández, J.; García, J.; et al: Allergic reactions induced by cephallosporins. Evidence for determinants unique for cephallosporins and determinants cross-reacting with penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1997 (in press).
16. Mayorga, C.; Obispo, T.; Jimeno, L.; Blanca, M.; Moscoso, J.; Carreira, J.; et al: Epitope mapping of betalactam antibodies with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology* 1995; 97: 225-34.
17. Fernández, M.; Warbrick, E. V.; Blanca, M.; Coleman, J.: Activation and hapten inhibition of mast cells sensitised with IgE antibodies: evidence for two site recognition on the penicillin derived determinant. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2486-91.
18. Torres, M. J.; González, F. J., Mayorga, C.; Fernández, M.; Juárez, C.; Romano, A.; et al: Ig G and IgE antibodies in subjects allergic to penicillins recognise different parts of the penicillin molecule. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 342-4.
19. Romano, A.; Di Fonso, M.; Papa, G.; Pietroantonio, F., et al.: Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995; 50: 113-18.
20. Terrados, S.; Blanca, M.; García, J.; Vega, J. M.; Torres, M. J.; Carmona, M. J.; et al: Study on the incidence of non immediate cuataneous reactions to penicillins. *Allergy* 1995; 50: 563-7.
21. Torrecilla, M.; Jurado, A.; Muñoz, C.; Cardaba, M.; Palomeque, M.; De la Fuente, J. L.; et al: HLA genetic studies of the IgE response to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S339.
22. Romano, A.; Blanca, M.; Mayorga, C.; Venuti, A.; Gasbarrini, G.: Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjets. *Allergy* 1997; 52: 89-93.
23. Romano, A.; Fernández, J.; Vega, J. M.; Miranda, A.; Carmona, M. J.; Barcelo, M.; et al: Allergic reactions to ampicillin. Studies of the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin Exp Allergy* (in press).
24. Gómez-Lechon, M. J.; Carrasquer, J.; Berenguer, J.; Castell, J. V.: Evidence of antibodies to erytromycin in serum ofa patients following an episode of acute drug-iinduced hepatitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 590-96.
25. Torres, M. J.; Blanca, M.; Fernández, J.; Esteban, A.; Moreno, F.; Vega, J. M.; Get al: Selective allergic reactions to oral cloxacillin. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 108-111.
26. Fernández, J.; Esteban, A.; Blanca, M.; Ferrer, A.; Soriano, V.: Ion pair reversehase and low molecular weight aqueous gel permeation high performance liquid cromatography methods for the determination of amoxicilin oligomers. *Chromatographia* 1995; 41: 651-656.
27. Caneva, E.; Di Genaro, P.; Farina, F.; Orlandi, M.; Rindone, B.: Synthesis and characterization of penicillin polylysine (PG-PLL) wich recognised penicillin human IgE anti penicillin antibodies and preparation of an antibody directed to PG-PLL. *Bioconj Chem* 1993; 4: 309-13.