

7

REACCIÓN CUTÁNEA A DROGAS, MECANISMOS Y TIPOS MORFOLÓGICOS

Luz María Lopera Velásquez*

RESUMEN

Una droga es una sustancia química administrada para el tratamiento, la prevención y la investigación, pero a su vez tiene la capacidad de generar una gran variedad de reacciones, además del efecto deseado, que puede comprometer cualquier parte del organismo. En esta monografía se revisan las reacciones adversas de las drogas en la piel, su mecanismo de generación y los diferentes tipos morfológicos que se pueden presentar.

Palabras clave: Erupciones por droga/fisiopatología.

ABSTRACT

A drug is a chemical substance administrated for treatment, prevention and research, but at the same time has the capacity to generate a great variety of reactions in addition to the expected effect, can involve any part of the organism. This monography reviews the skin adverse reactions of drugs, the mechanism of its generation and the different morphologic types than can be actually presented.

Key words: Drug Eruptions/physiopathology.

* *Médica Cirujana UPB. Medellín. Colombia. S.A.*
Separatas: Transversal 74 No C1-32 Medellín. Colombia. S.A.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas se encuentran entre las más frecuentes por drogas (1). Alrededor del 5% de los pacientes tratados con drogas presentan una reacción adversa, siendo la piel y el aparato gastrointestinal los sistemas más afectados (2).

Una reacción adversa a drogas puede definirse como una manifestación clínica indeseable que resulta de la administración de una droga en particular; esto incluye reacciones debido a sobrecarga, efectos colaterales predecibles y manifestaciones adversas no anticipadas.

1. CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE REACCIÓN A DROGAS

Los mecanismos de muchas reacciones a drogas son desconocidos. Los definidos hasta el momento se han clasificado en reacciones inmunológicas y no inmunológicas, siendo estas últimas las que se presentan más frecuentemente.

1.1 REACCIONES NO INMUNOLÓGICAS

En este tipo de reacciones no participa el sistema inmune del organismo(3).

1.1.1 SOBREDOSIS

Son reacciones de características similares en la mayoría de las personas. Las manifestaciones son a menudo una exageración predecible de la acción farmacológica deseada de la droga, y son directamente relacionadas a la cantidad de droga en el cuerpo.

La sobredosis puede observarse también en pacientes que reciben las dosis usuales de una droga pero que tienen diferentes tasas de absorción, metabolismo o excreción.

Son más comunes en ancianos y en pacientes que sufren enfermedad hepática y renal.

1.1.2 EFECTOS COLATERALES

Esto incluye efectos no deseados o tóxicos, los cuales no se separan de la acción farmacológica de la droga, pero no es el efecto terapéutico deseado.

1.1.3 TOXICIDAD ACUMULATIVA

Es el resultado de la acumulación o depósito de la droga o sus metabolitos en las células de la piel o membranas mucosas. También la droga o su metabolito pueden ligar un componente químico de la piel, como ocurre con la clorpromazina. En algunos casos los fagocitos de la piel fagocitan la droga, como es el caso del bismuto, la plata, el mercurio y el oro (4).

1.1.4 EFECTOS FACULTATIVOS O DISTURBIO ECOLÓGICO

La droga altera la flora normal de la piel o de las membranas mucosas permitiendo el sobrecrecimiento de algunos microorganismos. Como ejemplo, la administración de antibióticos de amplio espectro puede producir candidiasis anogenital u oral.

1.1.5 INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

Existen cuatro mecanismos por los cuales una droga puede interactuar con otra y desencadenar una reacción cutánea:

- en el momento de la absorción de la droga;
- competir por el mismo sitio de unión en la proteína plasmática transportadora, tal es el caso del coumadin, que puede ser desplazado por la fenilbutazona o la aspirina, produciendo hemorragias;
- inhibición o estimulación de enzimas importantes para la degradación de otras drogas;
- interferencia en la excreción de otra droga, como lo hace el probenecid con la excreción de la penicilina a nivel renal.

1.1.6 CAMBIOS METABÓLICOS

Ciertas drogas pueden inducir cambios cutáneos al alterar el estado nutricional o metabólico. Tal es el caso de la isotretinoína, que altera el metabolismo de los lípidos.

1.1.7 ACTIVACIÓN NO INMUNOLÓGICA DE VÍAS EFECTORAS (REACCIONES ANAFILACTOIDES)

Algunas reacciones pueden simular reacciones alérgicas, pero no son dependientes de la formación de anticuerpos ni de la presentación de antígenos.

Existen tres posibles mecanismos:

- Drogas que activan directamente a los mastocitos; éstos se degranulan liberando los mediadores primarios y secundarios. Estas reacciones se manifiestan como urticaria o angioedema.

Ciertas drogas, como los opiáceos(5), la codeína, anfetamina, polimixina B, d-tubocurarina, atropina, hidralazina, pentamidina, quinina y medios de radiocontraste, pueden liberar los media-

dores de los mastocitos directamente.

- Activación directa de las vías efectoras del complemento. Algunas drogas como el medio de contraste, pueden activar el complemento por una vía independiente a los anticuerpos, causando reacciones urticariformes.
- Anormalidades del metabolismo del ácido araquidónico solo o con activación de los mastocitos pueden mediar respuestas similares a la anafilaxia, como en el caso de los AINES, que al interferir en la producción de las prostaglandinas por inhibir la ciclooxigenasa, permiten la producción en exceso de los leucotrienos, sustancias que tienen un papel básico en las reacciones anafilácticas.

Los IECAS pueden potenciar el efecto de la bradisinina y producir lesiones en piel.

1.1.8 EXACERBACIÓN DE ENFERMEDADES PREEXISTENTES

Drogas que exacerban enfermedades preexistentes, como el litio exacerba el acné y la psoriasis, los esteroides retirados súbitamente exacerban la psoriasis, los barbitúricos precipitan síntomas de porfiria, ciertas drogas inducen o exacerban manifestaciones de lupus eritematoso sistémico.

1.1.9 DEFICIENCIA HEREDITARIA DE PROTEÍNAS O DE ENZIMAS

Deficiencia de una enzima requerida para el metabolismo y aclaramiento de un metabolito tóxico derivado de la droga: el síndrome de hipersensibilidad al Dilantin ocurre en la deficiencia de la epóxido hidrolasa, enzima necesaria para el metabolismo de un derivado epóxido tóxico de la fenitoina(6).

1.1.10 IDIOSINCRASIA

Respuesta no característica, no predecible y no mediada por mecanismos inmunológicos. La causa es a menudo desconocida, pero la variación genética de vías metabólicas puede estar comprometida, como la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, la metahemoglobinemia hereditaria, entre otras.

2. REACCIONES INMUNOLÓGICAS

Existen varios factores que interfieren en la producción de una reacción inmunológica desencadenada por una droga:

Características moleculares:

Para que una molécula sea inmunogénica, necesita tener un gran peso molecular, usualmente mayor de 1000. Como el peso molecular de la mayoría de las drogas no es grande, para poder ser inmunogénicas deben unirse a macromoléculas tisulares, actuando como haptenos. Esta unión debe ser muy fuerte y es usualmente una unión covalente. Luego de esta unión, el complejo droga-macromolécula es fagocitado y procesado por los macrófagos para ser presentado, por medio de los HLA tipo II a los linfocitos T, así esta presentación va a desencadenar la subsiguiente producción de anticuerpos.

Vía de administración:

El tipo de vía de administración puede predisponer a que se dé cierto tipo de reacción inmunológica. La aplicación tópica tiende a inducir hipersensibilidad retardada. Las vías oral y nasal estimulan la secre-

ción de IgA e IgE. La ruta intravenosa favorece una sensibilización más efectiva; la anafilaxis es más común por esta ruta.

Edad:

Es posible que ciertas edades alteren la respuesta inmunogénica, tal es el caso de los niños.

Control genético:

El control genético parece tener un papel clave en la activación del sistema inmune, creando cierta predisposición a la aparición de reacciones inmunológicas, como en el caso de las reacciones alérgicas.

Las reacciones de hipersensibilidad resultan de una sensibilización inmunológica a una droga por exposición previa a la misma o a una sustancia relacionada químicamente que hace reacción cruzada.

Las manifestaciones de hipersensibilidad son sólo una proporción pequeña de los individuos expuestos.

Hay varios tipos de reacciones inmunológicas:

2.1 REACCIÓN DEPENDIENTE DE IG E (REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I)

Es la reacción que media las respuestas alérgicas. Se desencadena en individuos predisuestos genéticamente, por sensibilización a un antígeno externo.

Es una reacción inmunitaria de desarrollo rápido. Este mecanismo puede producir una respuesta sistémica o local. La respuesta local tiene dos fases: la primera es la respuesta inicial caracterizada por vasodilatación, extravasación, contracción del mús-

culo liso, secreción glandular (aparece entre 5 y 30 minutos luego del contacto con el alérgeno y se resuelve en 60 minutos); luego de 8 a 10 horas aparece la segunda fase, que se caracteriza por infiltración más intensa de los tejidos por neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos.

Es una respuesta específica, pues cada Ig E es formada para cada alérgeno.

Intervienen en este tipo de reacción:

- Ig E: es producida por el LB a partir de dos estímulos: la presentación del alérgeno y por mediación del LT-H2, que al producir la IL4 y 5 estimulan la producción de IgE por parte del LB. La Ig E entra en circulación y se fija rápidamente a los receptores especiales, por lo cual se denomina Ag citofílico. La producción se da básicamente a nivel local en la submucosa de los tractos respiratorio y digestivo, así como en los ganglios de drenaje de estos sistemas.
- Mastocitos: se encuentran cerca de vasos sanguíneos y nervios y a nivel subepitelial.

Un alérgeno estimula la producción de IgE por los linfocitos B. Esta Ig tiene una gran tendencia a unirse con mastocitos y basófilos por medio de receptores de superficie por la porción Fc de la cadena pesada de la Ig E. Cuando un mastocito o basófilo cubierto de anticuerpos Ig E se vuelve a exponer al alérgeno específico, tiene lugar una serie de reacciones que acaban con la liberación de diversos mediadores potentes(7).

Los mastocitos y basófilos pueden ser activados también por otros estímulos, como

los componentes C5a y C3a del complemento (anafilotoxinas) que se unen a sus receptores en la membrana celular, citocinas procedentes de los macrófagos (IL8), algunos fármacos como la codeína y la morfina, la melitina (presente en el veneno de abeja) y los estímulos físicos (calor, frío, luz solar). Las reacciones producidas por estos últimos estímulos son llamadas anafilactoides por no ser mediadas por IgE.

Cuando el mastocito provisto de los Ac IgE citolíticos se ve nuevamente expuesto al alérgeno específico, se desencadena la liberación de mediadores.

La unión de las moléculas IgE con los mastocitos y el antígeno desencadena dos procesos:

- degranulación de los mastocitos con secreción de mediadores preformados (primarios).
- síntesis de novo y secreción de los mediadores preformados (secundarios).

PRIMARIOS

- Histamina: produce aumento de la permeabilidad vascular, intensa contracción del músculo bronquial y aumento de la secreción de las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.
- Adenosina: favorece la liberación de mediadores por los mastocitos. Broncoespasmo y antiagregación plaquetaria.
- Mediadores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos.
- Enzimas: proteasas (quimasa y triptasa) y varias hidrolasas ácidas. Inducen la ge-

neración de cininas y de componentes activados del complemento.

- Heparina: anticoagulante.

SECUNDARIOS

- Leucotrienos: C3 y D4, los más potentes vasoactivos y espasmogénicos (más que la histamina). B4 quimiotáctico.
- Prostaglandinas: broncoespasmo intenso y secreción de moco.
- Factor activador de las plaquetas (FAP): agregación plaquetaria, liberación de histamina y broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatador. Quimiotáctico. Por su capacidad para reclutar células se considera factor importante en la iniciación de la fase tardía.
- Citoquinas: reclutan y activan células de la inflamación.

Fase tardía: iniciada por el FAP y el Factor de Necrosis tumoral (FNT). Los eosinófilos son importantes porque producen la proteína básica mayor y proteína catiónica de los eosinófilos que son tóxicas para las células epiteliales(8).

Algunas drogas pueden desencadenar reacciones en piel mediadas por IgE, de forma aislada o como parte de una reacción sistémica. La mayoría de las drogas se convierten en inmunogénicas en el momento en que hacen su conjugación con las proteínas. Las más comúnmente implicadas son penicilina, clindamicina, trimetoprim - sulfametoxazol, rifampicina, estreptomina y tetraciclina. La penicilina es la responsable de la mayoría de los casos; ella y

sus derivados se originan de una molécula común, el ácido penicilánico, que tiene dos anillos adyacentes, uno betalactámico y otro tiazolidínico, que al conjugarse con las proteínas adquieren inmunogenicidad, siendo el bencil - peniciloil el determinante antigénico mayor; los determinantes antigénicos menores son los ácidos penicilánico, penamáldico, penáldico y la penicilamina.

Pueden aparecer reacciones inmediatas minutos después de la administración de la droga y la respuesta clínica puede variar entre: prurito, urticaria, broncoespasmo y edema laríngeo hasta choque anafiláctico y muerte.

Puede manifestarse como urticaria o como vasculitis.

Las características de esta reacción que ayuda a diferenciarla de otro tipo de mecanismo: la dosis que desencadena la reacción es mínima y tiene lugar en los individuos genéticamente predispuestos.

La administración oral de la droga alergénica puede desencadenar urticaria o dermatitis exfoliativa; la administración parenteral puede desencadenar urticaria, asma o choque anafiláctico.

2.2 REACCIÓN POR DROGAS MEDIADA POR ANTICUERPOS (TIPO II)

Este tipo de reacción está mediado por anticuerpos.

Los anticuerpos son dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de las células o de otros componentes tisulares. Dentro de este tipo de reacción se dan varios mecanismos:

- Reacción dependiente del complemento: se da por lisis directa y opsonización. En la lisis directa, el anticuerpo reacciona con un antígeno presente en la superficie de una célula, activando el sistema del complemento y ensamblando el complejo de ataque de membrana que la perfora causando la destrucción celular. En la opsonización, las células se vuelven susceptibles a la fagocitosis al fijarse anticuerpos o el fragmento C3b del complemento a la superficie celular. Este es el mecanismo de la formación de anticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios en pacientes que reciben alfa-metildopa.
- Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos: en este caso se da una destrucción de la célula sin fagocitosis; las células diana son revestidas por Ac IgG a bajas concentraciones y son destruidas por células **no sensibilizadas** que poseen receptores Fc para Ig. Se da una lisis celular sin fagocitosis y posiblemente es mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células NK.
- Disfunción celular mediada por anticuerpo.

2.3 REACCIÓN A DROGAS DEPENDIENTE DE COMPLEJOS INMUNES: (HIPERSENSIBILIDAD TIPO III)

Es producida por complejos antígeno-anticuerpo que lesionan los tejidos como consecuencia de su capacidad para activar diversos mediadores séricos, principalmente el sistema del complemento.

En el curso de muchas respuestas inmunitarias se forman inmunocomplejos,

lo que posiblemente es un mecanismo normal de eliminación de antígenos. Para que estos inmunocomplejos se tornen patógenos, deben depositarse y desencadenar una respuesta inflamatoria.

La enfermedad por inmunocomplejos puede ser sistémica, si éstos se forman en la circulación y se depositan en numerosos órganos, o localizada en ciertos órganos como riñones, articulaciones o pequeños vasos cutáneos.

La enfermedad del suero es el prototipo de reacción sistémica; hace años era una secuela frecuente de la administración de grandes cantidades de suero extraño (como el suero antitetánico de caballo) utilizado para la inmunización pasiva; en la actualidad su presentación es rara.

Se requiere la circulación persistente de antígenos para que Ac como IgG o Ig M (capaces de fijar complemento) se sintetizan y se combinen como complejos inmunes circulantes de antígeno-anticuerpo. Se desarrollan en 6 días o más, después de la exposición a drogas. No se sabe exactamente qué factores determinan en que casos los inmunocomplejos se depositarán y producirán enfermedad; se cree que complejos de gran tamaño, por ser producidos por un exceso de producción de anticuerpos sean eliminados fácilmente de la circulación, pero los de pequeño o mediano tamaño son más patogénicos, circulan por más tiempo y tienen menos avidez por el sistema mononuclear. También una sobrecarga o disfunción intrínseca del sistema mononuclear-fagocítico puede aumentar la probabilidad de persistencia de los inmunocomplejos.

También ocurre una reacción de hipersen-

sibilidad tipo I en miniatura, ya que la IgE formada por la llegada del antígeno puede activar basófilos y producir entonces liberación de histamina y otros mediadores, que, al producir aumento de la permeabilidad vascular, permiten que el inmunocomplejo se deposite en los tejidos, iniciando una reacción inflamatoria aguda. Es a partir de este momento (aproximadamente 10 días después del ingreso del antígeno a la circulación) que aparecen las manifestaciones clínicas: fiebre, urticaria, artralgias, adenopatías, proteinuria.

La reacción inflamatoria, con la subsiguiente activación del complemento, permite la aparición de los siguientes mediadores: C3b, opsonina que favorece fagocitosis, formación de anafilotoxinas, tales como C3a y C5a, que disparan la liberación de los mediadores de los mastocitos y basófilos directamente, produciendo urticaria y anafilaxis, fragmentos C5, C5b67, factores quimiotácticos de polimorfos nucleares y monocitos, C9 que produce lesión en las membranas celulares.

Luego de la fagocitosis de los inmunocomplejos y de la quimiotaxis de células de la inflamación ocurre la liberación de mediadores inflamatorios, como prostaglandinas, péptidos vasodilatadores y productos quimiotácticos. Se desencadena entonces una lesión tisular, favorecida por enzimas lisosomales y radicales libres oxigenados producidos por los neutrófilos. También los inmunocomplejos activan la agregación plaquetaria y el factor de Hageman, llevando a la formación de microtrombos, manifestándose clínicamente como vasculitis.

Este tipo de reacción produce una reducción de la concentración sérica del complemento.

Reacción de Arthus: es una forma localizada de vasculitis aguda por complejos inmunes, llevando a necrosis tisular localizada. Generalmente se produce en la piel. La inyección intradérmica o subcutánea de un antígeno como una vacuna en un individuo sensibilizado con Ac precipitantes circulantes, usualmente IgG1, lleva a formación de complejos inmunes y a la cascada de eventos ya descritos. Clínicamente hay edema y eritema, hemorragia y, ocasionalmente necrosis en el sitio de inyección. Esta reacción aparece entre cuatro y diez horas después de la inyección.

3. CARACTERÍSTICAS QUE AYUDAN A CLASIFICAR UNA REACCIÓN INMUNOLÓGICA O UNA NO INMUNOLÓGICA

La exposición previa antes de la sensibilización debe ser sin un efecto adverso. Si no hay exposición previa, por lo menos debe haber un periodo de latencia de varios días de la terapia antes de la reacción, durante el cual la sensibilización primaria ocurre. Las alérgicas no reproducen la acción farmacológica de la droga, pueden surgir de exposición a dosis más bajas de los niveles terapéuticos y son reproducibles.

Factores concernientes al desarrollo de hipersensibilidad:

La ruta de administración de una droga puede afectar su inmunogenicidad y la naturaleza de cualquier alergia.

La droga tópica puede causar más sensibilización y producir dermatitis de contacto; la anafilaxia se observa más en droga intravenosa, pero puede ocurrir también con administración oral.

También afectan la carga antigénica en términos de grado de exposición a la droga, variación genética individual en absorción de la droga y metabolismo.

La duración de la sensibilidad alérgica es impredecible. Aunque hay una tendencia a que la respuesta inmunológica a drogas caiga con el tiempo.

4. TIPOS MORFOLÓGICOS

4.1 URTICARIA

Es el segundo tipo de reacción por drogas más frecuente luego de las reacciones exantemáticas. Ocurre más frecuentemente en las primeras 36 horas de administración de la droga, principalmente en los primeros minutos. Como es característico, el habón no dura más de 24 horas.

Una excepción a la aparición rápida de la urticaria, luego del contacto con la droga, es la enfermedad del suero, en la cual puede aparecer luego de 6 días de la exposición.

El angioedema tiene la misma fisiopatogenia, con la diferencia de que compromete la dermis profunda o áreas subcutáneas y submucosas; es más raro que la urticaria como reacción adversa y ocurre en menos del 1% (9).

La penicilina es una de las drogas que más desencadena este tipo de reacción, casi 10% de los pacientes tratados.

Las drogas pueden causar también urticaria crónica, la cual se define como urticaria que dura más de 6 semanas, siendo la aspirina una de ellas.

Casi todas las drogas pueden desencadenar este tipo de reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I), pero se ha visto que las más frecuentes son aspirina, penicilina, productos sanguíneos, codeína, IECAS (9).

4.2 ERUPCIONES DE FOTSENSIBILIDAD

Pueden clasificarse como fotoalérgicas y fototóxicas.

Las fotoalérgicas resultan de una alteración inducida por radiación y una sustancia química que es capaz de cambiar su antigenicidad.

Las fototóxicas simulan una quemadura solar y pueden ocurrir con la primera exposición a la droga.

Las drogas que administradas oralmente pueden desencadenar este tipo de reacción son clorpromazina, tetraciclina, ácido nalidíxico, tiazidas, benoxaprofen y piroxicam(10)(11).

Existen drogas que pueden inducir enfermedades de fotosensibilidad, como el hexaclorobenzeno induce la porfiria cutánea tarda, la procainamida que puede inducir lupus eritematoso y la isoniazida puede inducir pelagra.

4.3 CAMBIOS EN LA PIGMENTACIÓN

Existen varios mecanismos por los que las drogas pueden causar pigmentación de la piel y las mucosas:

- estímulo de la actividad de los melanocitos o aumento en la pigmentación;
- depósito de la droga, como se ha visto con los metales pesados (plata, oro, bismuto y mercurio), fenotiazinas, antimaláricos, arsénico inorgánico.

4.4 REACCIONES MORBILIFORMES

Las reacciones morbiliformes o maculopapulares parecen ser la reacción más común que se presenta por drogas. Consisten en máculas y pápulas eritematosas que son a menudo simétricas y llegan a ser confluentes. La erupción se inicia en el tronco o en áreas de erupción o trauma, y membranas mucosas, palmas y plantas pueden estar comprometidas. Puede asociarse con prurito moderado o severo y fiebre.

El mecanismo no está claro todavía. Se ha postulado la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad, aunque casi nunca ocurren luego de reanudar la droga.

El principal diagnóstico diferencial son los exantemas virales.

Usualmente aparecen en la primera semana de inicio de la droga y pueden durar 1 a 2 semanas.

Estas reacciones son comunes en pacientes que reciben ampicilina, amoxicilina o alopurinol.

4.5 VASCULITIS

Se cree que mecanismos inmunes son responsables de la vasculitis inducida por drogas, aunque el mecanismo preciso no es aún conocido. Sólo la enfermedad del sueño se ha definido que es por depósito de

complejos inmunes. El metrotexate puede inducir vasculitis posiblemente porque activa la degranulación de los mastocitos desencadenando una reacción inmune(12). La claritromicina, la terbutalina, entre otras pueden inducir también vasculitis(13)(14).

4.6 ERITEMA MULTIFORME

Es un síndrome inflamatorio, autolimitado, agudo, que afecta piel y mucosas. Se caracteriza por máculas y anillos en forma de iris, de tamaño variable, planos o sobreelevados.

Parece ser que las células T específicas contra haptenos (droga) intervienen en la patogénesis. Se han demostrado inmunocomplejos circulantes o en los tejidos, pero la histología es más compatible con mecanismos de hipersensibilidad retardada. La célula objetivo en la piel parece ser el queratinocito. Se han detectado también autoanticuerpos contra las células epidérmicas y las uniones desmosómicas.

4.7 ERUPCIÓN FIJA POR DROGAS

En la piel comprometida hay aumento del número de LT ayudadores y supresores y los LT supresores citotóxicos se han visto adyacentes a los queratinocitos necróticos en la epidermis. Las células T pueden persistir en la piel comprometida y contribuir a la memoria inmunológica característica de esta lesión.

Los queratinocitos en la piel comprometida expresan ICAM 1, el cual interviene en la interacción entre queratinocitos, linfocitos y proteína quimiotáctica IP10, lo que sugiere un papel principal de las citoquinas en la evolución de los cambios

histológicos. El ICAM 1 parece ser inducido en los queratinocitos y células endoteliales por la droga.

4.8 ERITEMA NODOSO

Es el resultado de la formación de inmunocomplejos y su depósito en y alrededor de vénulas en la dermis profunda y parte del tejido adiposo.

Las características histopatológicas sugieren un mecanismo de hipersensibilidad retardada, depósito de inmunocomplejos.

4.9 ERUPCIÓN LIQUENOIDE

No se conoce exactamente el mecanismo, pero es posible que la droga induzca la formación de antígenos HLA tipo 2 en la membrana de queratinocitos y células de Langerhans, tornándolos en «no reconocibles», activándose entonces los LT citotóxicos contra ellos.

4.10 NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Citoquinas liberadas por células mononucleares pueden llevar a la muerte celular, produciendo una separación entre la dermis y la epidermis. Los queratinocitos parece que sufren extensa apoptosis, posiblemente afectados por el FNT, pues éste se fija al receptor CD95 que los queratinocitos expresan después de su muerte celular (15).

4.11 PÚRPURA

El elemento purpúrico en una reacción a drogas es frecuente(16).

Muchas drogas pueden interferir con la agregación plaquetaria, pero a excepción de la aspirina, no causan sangrado.

Se han comprometido varios mecanismos: alteración de la coagulación después de anticoagulantes o algunas cefalosporinas, trombocitopenia alérgica y no alérgica, función de plaquetas alterada (ácido valproico), fragilidad capilar inducida por esteroides.

Las drogas citotóxicas pueden deprimir la médula ósea y causar una púrpura no alérgica.

La Bleomicina puede producir trombocitopenia por daño endotelial y consecuente agregación plaquetaria.

La Heparina puede causar trombocitopenia por sobredosis o por trombocitopenia alérgica.

Púrpura alérgica puede ser causada por clorotiazida, quinina y quinidina.

4.12 OTRAS

Reacciones similares a pitiriasis rosada, reacciones psoriasiformes, eritema anular centrífugo, erupciones vesiculosas, cambios en las uñas y reacciones acneiformes.

REFERENCIAS

1. Thurmann PA, Schmitt K. Detection and evaluation of adverse drug reactions. *Med Klin* 1998; 15;93(11):687-92.
2. Cutroneo PM, Arcoraci V, Cucinotta G, Inferrera G, Galante F, Sofia A, Ferrera E, Napolitano T, Mazzaglia G, Caputi AP. Adverse drug reactions in childhood. A drug surveillance

- study in Sicily. *Recenti Prog Med* 1998;89(6):290-5.
3. Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999;14(3):231-9.
 4. Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Presse Med* 1996;25(32):1555-8.
 5. Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17(1):70-2.
 6. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155(21):2285-90.
 7. Li L, Li Y, Reddel SW, Cherrian M, Friend DS, Stevens RL, Krilis SA. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. *J Immunol* 1998;161(9):5079-86.
 8. Schroder JM, Noso N, Sticherling M, Christophers E. Role of eosinophil-chemotactic C-C chemokines in cutaneous inflammation. *J Leukoc Biol* 1996;59(1):1-5.
 9. Schuster C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists: analysis of 98 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129(9):362-9.
 10. Varela P, Amorim I, Sanches M, Massa A, Santos E. Photosensitivity induced by piroxicam. *Acta Med Port* 1998 ;11(11):997-1001.
 11. Selvaag E. Clinical drug photosensitivity. A retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970-1994. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13(1-2):21-3.
 12. Halevy S, Giryes H, Avinoach I, Livni E, Sukenik S. Leukocytoclastic vasculitis induced by low-dose methotrexate: in vitro evidence for an immunologic mechanism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 ;10(1):81-5.
 13. Gavura SR, Nusinowitz S. Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin. *Ann Pharmacother* 1998;32(5):543-5.
 14. Enat R, Katz R, Munichor M, Pollack S. Hypersensitivity vasculitis induced by terbutaline sulfate. *Ann Allergy* 1988; 61(4):275-6.
 15. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282(5388):490-3.
 16. Stevens GL, Adelman HM, Wallach PM. Palpable purpura: an algorithmic approach. *Am Fam Physician* 1995;52(5):1355-62.