

EL CONCEPTO P-I: UNA NUEVA TEORÍA INMUNOLÓGICA SOBRE LAS REACCIONES
CUTÁNEAS ASOCIADAS A FÁRMACOS.THE P-I CONCEPT: A NEW IMMUNOLOGIC THEORY FOR DRUG RELATED SKIN
REACTIONS.Ríos Yuil, José Manuel*; Ríos Castro, Manuel[†]

*Médico Residente de Dermatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social.
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

[†] Especialista en Dermatología de la Policlínica San Fernando Norte y de la Policlínica Dr. Carlos N. Brin, Caja de Seguro Social.
Ciudad de Panamá, República de Panamá

Recibido: 10 de diciembre de 2010

Aceptado: 23 de septiembre de 2011

Ríos JM, Ríos M. El concepto p-i: una nueva teoría inmunológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos. Rev méd cient. 2011;24(1):20-32.

RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos con repercusión cutánea cada vez son más frecuentes. Su severidad varía desde reacciones relativamente leves hasta aquellas que ponen en peligro la vida del paciente. El concepto p-i es una nueva hipótesis inmunológica que señala que ciertos medicamentos se pueden unir directamente, específicamente y reversiblemente a algunos receptores de células T. De esta manera, pueden generar una respuesta de hipersensibilidad sin necesidad de ser procesados por las células presentadoras de antígenos o de sensibilización previa. El concepto p-i no fue formulado para reemplazar a las hipótesis del hapteno y del prohapteno, sino para complementarlas. Nos permite explicar el mecanismo por el que ocurren las reacciones que inician poco tiempo después de la primera administración del medicamento y por qué algunas infecciones virales aumentan el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a fármacos.

Palabras clave: Hipersensibilidad a medicamentos, receptor de células T, interacción farmacológica, concepto P-I, hapteno.

ABSTRACT

The frequency of drug hypersensitivity reactions with cutaneous involvement is increasing. The severity of the reactions, range from the relatively mild ones to those that endanger the life of the patient. The p-i concept is a new immunologic hypothesis that postulates that certain drugs bind directly, specifically and reversibly to some T cell receptors. Through this mechanism, drugs can induce a hypersensitivity reaction without the need of antigen processing by antigen presenting cells or previous sensitization. The p-i concept was formulated to complement the hapten and prohaptene hypotheses and not to replace them. With this concept we can explain the mechanisms of hypersensitivity reactions that start soon after the first administration of certain drugs, and how some viral infections increase the risk of drug hypersensitivity.

Keywords: Drug hypersensitivity, T cell receptor, pharmacological interaction, P-I concept, hapten.

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida de las personas está aumentando progresivamente a nivel mundial, asociándose a un incremento en la prevalencia de

enfermedades crónicas que requieren un tratamiento indefinido con múltiples medicamentos. Además, cada vez descubrimos o sintetizamos nuevos medicamentos para tratar dichas enfermedades. Como consecuencia de esto, se ha

El concepto p-i: una nueva teoría inmunológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos by Jose Manuel Rios Yuil, Manuel Ríos Castro is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/). Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.



acrecentado el número de efectos adversos asociados al uso de medicamentos.¹

Las reacciones adversas a fármacos se pueden dividir en dos grandes grupos: las tipo A y las tipo B. Las reacciones tipo A son comunes, predecibles, dependientes de la dosis y se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento. Las reacciones tipo B son poco frecuentes, impredecibles, relativamente independientes de la dosis dentro del rango terapéutico y usualmente no relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.²⁻³

Se estima que el 80% de las reacciones adversas a medicamentos pertenecen al tipo A.² En esta categoría podemos incluir los efectos indeseables en localizaciones distintas al blanco de acción del medicamento, por ejemplo, las reacciones fototóxicas producidas por el uso de doxiciclina. Adicionalmente, podemos incluir aquellas reacciones que se dan por el efecto tóxico de una dosis supraterapéutica o por el efecto de dosis acumuladas elevadas, por ejemplo, la pigmentación azul-grisácea de la piel por el uso de amiodarona de forma prolongada o a altas dosis.³

Las reacciones tipo B representan de 15 a 20% de todas las reacciones adversas a medicamentos. Esta categoría incluye: intolerancia a medicamentos, reacciones idiosincráticas y reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas. La intolerancia a medicamentos es un efecto no deseado producido a dosis terapéuticas o subterapéuticas. Las reacciones idiosincráticas son aquellas que no pueden ser explicadas por los efectos farmacológicos de un medicamento, por ejemplo, la necrosis cutánea inducida por warfarina. Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son producidas por uno o más mecanismos

inmunológicos, por ejemplo, la reacción anafiláctica inducida por penicilina.²⁻³

La incidencia de reacciones adversas cutáneas a fármacos varía entre el 2 al 5% de los pacientes hospitalizados y aproximadamente 1 de cada 1 000 pacientes hospitalizados sufre de reacciones cutáneas a medicamentos que pueden poner en peligro su vida. La incidencia de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET) es de alrededor de 2 a 3 casos por millón de habitantes por año; mientras que la incidencia de síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF) o erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se encuentra entre 1 de cada 10 000 y 1 de cada 1 000 habitantes. La incidencia de dermatitis exfoliativa (DE) fue de 0.9 casos por 100 000 habitantes según datos de la India y de 35 por 100 000 habitantes en Holanda.¹

Las reacciones medicamentosas pueden afectar a individuos de cualquier grupo etario; sin embargo, ocurren con más frecuencia en individuos mayores. En un estudio en Reino Unido, el porcentaje de erupciones medicamentosas aumentó desde 0.6% en el grupo de 0 a 20 años hasta 2.7% en el grupo de mayores de 50 años. En cuanto al sexo, en la mayoría de los estudios, las mujeres suelen estar en mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas a fármacos.¹ La mortalidad por SSJ suele ser menor del 5%, por NET suele ser de 20 a 40%, por DE oscila entre el 20 y el 60 % y por SHF suele ser del 10%.¹

Por todas estas razones, el objetivo de esta revisión es investigar la información disponible sobre las nuevas teorías inmunológicas que tratan de explicar el mecanismo por el cual se generan las distintas formas clínicas de reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones cutáneas de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son muy diversas. Esta heterogenicidad puede ser explicada, al menos en parte, por los distintos mecanismos de activación y de respuesta efectora del sistema inmune. A continuación se explican las principales formas clínicas de hipersensibilidad cutánea a fármacos:

1. Erupciones exantemáticas a drogas:

Son la manifestación cutánea más frecuente de hipersensibilidad a drogas representando, según algunas series, el 90% de los casos. La erupción con frecuencia inicia entre 4 y 14 días luego de iniciada la administración de un nuevo medicamento o, inclusive, entre 1 y 2 días después de cesada su administración. En las reexposiciones al fármaco, las manifestaciones clínicas comienzan más temprano. Los medicamentos que más frecuentemente desencadenan esta reacción de hipersensibilidad son: alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, agentes anticonvulsivantes (fenobarbital), antifúngicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y sulfonamidas anti-infecciosas.³⁻⁴

Se caracteriza por la aparición de máculas y pápulas eritematosas, de distribución simétrica, que comienzan en el tronco y extremidades superiores para ir progresando centripetamente produciendo un exantema morbiliforme. La erupción suele ser polimorfa pudiendo encontrarse habones en las extremidades, confluencia de lesiones en el tórax y lesiones purpúricas en los pies. También se puede producir un exantema escarlatiniforme con grandes zonas eritematosas, con textura de papel

de lija y que descaman. Las membranas mucosas usualmente no están afectadas. El prurito y la fiebre de bajo grado suelen estar asociados a la erupción. El cuadro desaparece a los pocos días con descamación y, en ocasiones, con hiperpigmentación residual transitoria.³⁻⁴

2. Urticaria, angioedema y anafilaxia:

Se estima que entre un 15 y un 25% de las personas experimentará un episodio de urticaria durante su vida. A diferencia de lo que ocurre en la urticaria crónica, la urticaria aguda es causada generalmente por la degranulación de los mastocitos inducida por mecanismos dependientes de IgE o por medicamentos. Los medicamentos más frecuentemente asociados son: AINES, antibióticos (aminopenicilinas, penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas, antifúngicos), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y medicamentos liberadores de histamina (morfina, quinina, medios de contraste endovenoso, entre otros).³⁻⁴ El angioedema aparece en 2 a 10 de cada 10 000 nuevos usuarios de IECA.⁴

El cuadro inicia entre horas y días luego de la administración del medicamento. La urticaria se caracteriza por la aparición de múltiples habones pruriginosos, de tamaño variable, que duran unas cuantas horas y que individualmente desaparecen en menos de 24 horas sin dejar cicatriz.⁴ El angioedema, que con frecuencia se asocia con la urticaria, se caracteriza por la aparición de edema pálido de la cara (párpados, labios, orejas), mucosa oral, lengua, laringe, faringe, entre otras localizaciones. La anafilaxia

se asocia a colapso respiratorio, choque y muerte.⁴

3. Erupción fija a drogas:

La erupción fija a drogas o eritema fijo pigmentado es una reacción de hipersensibilidad causada por medicamentos.⁵ Entre estos medicamentos podemos mencionar: sulfonamidas, AINES, tetraciclinas, ciprofloxacina, metronidazol, ampicilina, medicamentos antifúngicos, ácido mefenámico, terbinafina, fenitoína, pseudoefedrina, acetaminofén, entre otros.^{3,5}

El eritema fijo pigmentado usualmente se presenta como una o pocas máculas eritematosas, bien circunscritas, redondeadas, pruriginosas que evolucionan a placas edematosas. Estas lesiones típicamente resuelven cuando se suspende la administración del medicamento causal dejando un área de hiperpigmentación. Además, cada vez que se readministra el medicamento, recurre el fenómeno exactamente en los mismos sitios. Las lesiones normalmente son precedidas por una sensación de quemazón y pueden aparecer en cualquier parte de la piel o membranas mucosas; sin embargo, suelen aparecer en los labios, palmas, plantas, glánde del pene e ingles.⁵

4. Reacciones liquenoides por fármacos:

Las reacciones liquenoides por fármacos son consideradas variantes del liquen plano y pueden tener tanto manifestaciones cutáneas como mucosas. La mucosa más frecuentemente afectada es la oral, donde las principales manifestaciones son: sensibilidad aumentada a alimentos calientes o picantes, dolor, parches rojos o blancos y ulceración en la mucosa oral.

Los principales medicamentos causales son: anti-maláricos, AINES, IECA, diuréticos, beta bloqueadores, hipoglicemiantes orales, sales de oro, penicilamina, anti-retrovirales, entre otros.⁶

5. Reacciones de fotosensibilidad:

Las reacciones de fotosensibilidad pueden ser clasificadas en fototóxicas y fotoalérgicas. Las reacciones fotoalérgicas son las que realmente son mediadas inmunológicamente. Se considera que la luz activa al medicamento permitiéndole conjugarse con una proteína transportadora para producir la sensibilización. Posteriormente, cada vez que se reintroduzca el fotoalergeno, se desencadenará una reacción de hipersensibilidad caracterizada por áreas de eccema, pruriginosas, que aparecen en zonas fotoexpuestas como frente, mejillas, nariz, orejas, escote y áreas expuestas de las extremidades. Los principales medicamentos y sustancias implicados son: diuréticos tiazídicos, griseofulvina, quinidina, sulfonamidas, sulfonilureas, piridoxina, naproxeno, protectores solares, fragancias, agentes antibacterianos, látex, entre otros.³

6. Reacciones similares a la enfermedad del suero:

Las reacciones similares a la enfermedad del suero se caracterizan por la aparición de fiebre, prurito, urticaria y artralgias en ausencia de hipocomplementemia, vasculitis o lesiones renales. El cuadro inicia entre 1 a 3 semanas luego de la exposición al medicamento y resuelve poco tiempo después de discontinuarlo. Con el avance de la enfermedad, los habones se tornan más eritematosos y pueden evolucionar a placas redondas con centro oscurecido. Los medicamentos más comúnmente implicados son: cefaclor, ciprofloxacina, macrólidos, penicilinas,

sulfonamidas, tetraciclinas, rifampicina, bupropión, fluoxetina, entre otros.³

7. Pustulosis exantemática generalizada aguda:

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una erupción pustulosa cutánea poco frecuente que usualmente es inducida por medicamentos. Los principales medicamentos que han sido relacionados con la PEGA son: antibióticos (beta-lactámicos, macrólidos, tetraciclinas, aminoglicósidos, sulfonamidas, cloramfenicol, metronidazol), antifúngicos (terbinafina, nistatina), antifímicos (isoniazida), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital), antihipertensivos (enalapril, diltiazem, furosemida), ticlopidina, acetaminofén, dexametasona, quimioterapia, entre otros. La PEGA, con frecuencia, se desarrolla de forma aguda y se caracteriza por la aparición de pústulas asépticas, no foliculares, sobre placas eritemato-edematosas.⁷

8. Erupciones medicamentosas severas:

Son las erupciones medicamentosas cutáneas que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

8.1. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos o erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos:

El síndrome DRESS puede ser definido, en términos sencillos, como la triada de fiebre, erupción cutánea y afección sintomática o asintomática de órganos internos.⁸ El cuadro de DRESS comienza generalmente entre 3 semanas y 3 meses después del inicio de la terapia con el medicamento causal. Los principales medicamentos relacionados son:

carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, dapsona, salazosulfapiridina, alopurinol y minociclina.⁹

Un punto clave que ayuda a distinguir esta erupción de las demás erupciones medicamentosas es su inicio tardío, luego de la introducción del medicamento causal. El síndrome inicia con fiebre seguida por un exantema máculo-papular, pruriginoso asociado a linfadenopatía. La fiebre suele ser de 38 a 40 °C con picos que hacen sospechar de la presencia de una infección subyacente. La fiebre en picos puede persistir incluso semanas después de suspender la administración del medicamento causal. La erupción inicia en la cara, parte alta del tronco y extremidades superiores para luego extenderse hacia las extremidades inferiores. En las etapas tempranas, la erupción se caracteriza por edema periorbitario, facial y cervical que es acompañado por pequeñas pústulas. Posteriormente, la erupción se generaliza hasta la eritrodermia. Usualmente, no hay afección de las membranas mucosas, lo que nos permite distinguir el cuadro del SSJ y de la NET. En la mayoría de los pacientes, en las etapas tempranas de la enfermedad, se presentan linfadenopatías cervicales o generalizadas, dolorosas a la palpación. También es frecuente la hepatomegalia con esplenomegalia. El grado de afección de otros órganos varía dependiendo del medicamento causal. La enfermedad suele tener períodos de remisión y de recaídas, en los que la resolución de algunas afecciones orgánicas da paso al desarrollo de otras.⁹

Los japoneses han definido siete criterios

para hacer más práctico el diagnóstico de DRESS (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Diagnóstico de DRESS.

1. Erupción cutánea desarrollándose tardíamente (usualmente más de 3 semanas) luego de iniciado el tratamiento.

2. Síntomas de larga duración (usualmente más de 2 semanas) luego de discontinuar el medicamento causal.

3. Fiebre mayor de 38 °C.

4. Afección multiorgánica.

5. Eosinofilia mayor de 1 500 células/mm³.

6. Activación linfocitaria (aumento de los ganglios linfáticos, linfocitosis y linfocitos atípicos).

7. Frecuente reactivación viral.

Fuente: Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Eur J Dermatol 2007; 17: 359-60.

8.2. Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis epidérmica tóxica:

El SSJ y la NET son reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos que se caracterizan por importante despegamiento de la epidermis y por erosiones de las membranas mucosas. Los principales medicamentos implicados son: sulfonamidas anti-infecciosas, alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, AINES del grupo oxicam, nevirapina, lamotrigina, sertralina, pantoprazol, tramadol, entre otros.¹⁰⁻¹¹

La NET y el SSJ se caracterizan por la aparición de síntomas prodrómicos de tipo

catarral, tales como astenia, fiebre, tos y dolor de garganta entre 1 y 3 días antes del inicio del cuadro cutáneo.¹¹⁻¹² Las lesiones cutáneas aparecen en forma simétrica en cara y tronco para luego extenderse a las extremidades. Inician como máculas eritematosas con centro purpúrico (lesiones en diana atípicas) que van confluyendo progresivamente y que causan una sensación de quemazón. Luego se forman ampollas flácidas y el signo de Nikolsky se torna positivo provocando el desprendimiento de la epidermis en grandes zonas del cuerpo. El paciente toma el aspecto de un gran quemado por lo que, al tener una alteración importante de la barrera cutánea, pierde gran cantidad de líquidos, electrolitos y calor. Además, se hace vulnerable a las infecciones bacterianas que eventualmente producen sepsis, fallo multiorgánico y muerte. La afección mucosa es severa con la aparición de erosiones en la mucosa ocular, genital, oral, faríngea e inclusive en las mucosas de los tractos respiratorio y gastrointestinal.¹³

En la actualidad, se considera que el SSJ y la NET son los extremos del espectro de una misma enfermedad. La diferencia clínica radica en el grado de extensión del desprendimiento epidérmico. En el SSJ este desprendimiento es de menos del 10% de la superficie corporal; en el cuadro de sobreposición de SSJ y NET este desprendimiento es de entre el 10% y el 30%; en la NET el desprendimiento ocurre en más del 30% de la superficie corporal.¹⁴

8.3. Eritrodermia exfoliativa:

Eritrodermia es el término utilizado para describir a una dermatosis que produce

eritema generalizado asociado a descamación. Es poco frecuente y puede poner en peligro la vida del paciente. Existen múltiples causas de eritrodermia entre las que destacan las medicamentosas.¹⁵ Los principales medicamentos asociados son: sulfonamidas, isoniazida, estreptomycin, AINES y anticonvulsivantes. El proceso usualmente comienza en la cara y en la parte superior del tronco con progresión rápida hacia otras áreas. Las mucosas están respetadas, a diferencia de lo que ocurre en el SSJ y en la NET. Los pacientes con frecuencia se quejan de mucho prurito. Hay pérdida excesiva de calor y la continua exfoliación puede resultar en pérdida de proteínas y un balance nutricional negativo.¹

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por dos fases: sensibilización y efectora. La fase de sensibilización involucra la estimulación primaria y la expansión clonal de las células T específicas, que en este caso son células T específicas para medicamentos. Esta sensibilización puede afectar a las células T exclusivamente o a las células T y B con la consecuente producción de anticuerpos específicos para el medicamento. Luego de la fase de sensibilización, una segunda exposición al medicamento causa que las células T afectadas y los anticuerpos entren en la fase efectora generando las reacciones de hipersensibilidad tipo I, II, III o IV. La mayoría de las reacciones a medicamentos son tipo I o IV.¹⁶

1. Fase de Sensibilización.

La mayoría de los medicamentos no son ni proteínas ni péptidos, sino que son moléculas con

diversas estructuras que generalmente tienen pesos moleculares inferiores a 1 kiloDalton (kD).² Los compuestos de bajo peso molecular (<1 kD) son muy pequeños para desencadenar la respuesta inmune adaptativa por sí solos.¹⁷ Para ser inmunogénicos, deben ser químicamente reactivos (haptenos) y tener la capacidad de unirse covalentemente a proteínas de alto peso molecular. Estos complejos son procesados por las células presentadoras de antígenos (APC) y son presentados a las células T para iniciar una respuesta inmune.^{2,18} Los prohaptenos son moléculas que no son químicamente reactivas, por lo que para transformarse en haptenos, tienen que ser metabolizados a compuestos químicamente reactivos principalmente en el hígado. La mayoría de las veces, el metabolismo hepático induce tolerancia al antígeno; sin embargo, cuando estos haptenos recién formados escapan al ambiente tolerogénico del hígado, pueden formar complejos con proteínas, llegar a los ganglios linfáticos y producir sensibilización.^{2,17}

Los haptenos y los prohaptenos necesitan dos elementos para inducir una respuesta inmune: deben poder activar al sistema inmune innato, es decir, ser inmunogénicos y al sistema inmune adaptativo, es decir, ser antigénicos.²

Los haptenos pueden ser inmunogénicos de manera directa o indirecta. Raras veces, un medicamento activa directamente al sistema inmune innato, siendo el imiquimod el mejor ejemplo de esta activación directa. El imiquimod activa a las células dendríticas al unirse al receptor "Toll-like" (TLR) tipo siete. Lo más frecuente es que la inmunogenicidad se dé a través de una vía indirecta. En esta vía, el hapteno puede unirse covalentemente a proteínas celulares y modificarlas, generando una

señal de peligro. Si esta señal ocurre dentro de una APC, esta activación provoca el aumento de expresión de moléculas coestimuladoras como CD86 o CD40 en la superficie celular.^{2,17-20}

Los haptenos también estimulan al sistema inmune adaptativo (antigénicos). Los complejos formados entre el hapteno y su proteína transportadora constituyen neoantígenos que son procesados por las APC y presentados a las células T para inducir sensibilización. Estos complejos también pueden ser antigénicos para las células B e inducir una respuesta humoral.^{2,17-20}

2. Fase Efectora:

La respuesta efectora es la que produce los síntomas de la reacción de hipersensibilidad a fármacos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser mediadas por anticuerpos o por células T o por ambos.²¹

2.1. Reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos:

2.1.1. Reacciones de hipersensibilidad tipo I o mediadas por IgE.

Si la sensibilización primaria indujo la formación de IgE, el próximo contacto, aunque sea con pequeñas cantidades del medicamento, inducirá síntomas. El sistema de la IgE está diseñado para reaccionar frente a pequeñas concentraciones de antígenos debido a la presencia ubicua de los mastocitos y a que estas células están equipadas con receptores de alta afinidad para la fracción Fc de la inmunoglobulina E (Fc-IgE-RI). La IgE específica para el medicamento se une al mastocito a través de esos receptores. Cuando se entra en contacto con el medicamento, este se une a la IgE específica de la membrana del mastocito y

se produce el entrecruzamiento de dos Fc-IgE-RI. Este fenómeno provoca la degranulación del mastocito, con la consecuente liberación de mediadores preformados como histamina y triptasa y la síntesis y liberación de otros mediadores como leucotrienos y prostaglandinas, provocando síntomas inmediatos. La urticaria, el angioedema y la anafilaxia pueden ser desencadenados por este mecanismo.^{16,21}

2.1.2. Reacciones de hipersensibilidad tipo II (citotóxica).

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II a medicamentos producen poca o ninguna sintomatología cutánea. Se caracterizan por la producción de anticuerpos IgG contra las estructuras de la membrana celular o por la activación de complejos inmunes en la superficie celular provocando la destrucción o el secuestro de las células. Las principales células afectadas son: eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células precursoras hematopoyéticas de la médula ósea.²¹

2.1.3. Reacciones de hipersensibilidad tipo III (complejos inmunes).

En estas reacciones, se depositan complejos inmunes sobre las células endoteliales provocando la activación del complemento y el desarrollo de vasculitis en los pequeños vasos. La enfermedad del suero, la púrpura de Henoch-Schönlein y las vasculitis por hipersensibilidad a medicamentos son producidas por este mecanismo.¹⁶

2.2. Reacciones de hipersensibilidad retardada, mediadas por células o tipo IV.

Según el modelo del hapteno/prohapteno la,

reintroducción de un medicamento para el cual las células T de la persona ya se habían sensibilizado, provocará nuevamente la formación del complejo hapteno-portador y la reestimulación de estas células T sensibilizadas. Esto desencadenará una respuesta inmune efectora que puede ser de varios tipos:

2.2.1. Reacciones tipo IVa.

Son las respuestas de tipo Th1. Las células Th1 activan a los macrófagos mediante la secreción de grandes cantidades de interferón gamma; dirigen la producción de los anticuerpos fijadores del complemento que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo II y III (IgG1 e IgG3); son coestimuladoras para las respuestas proinflamatorias producidas por el TNF- α o por interleucina (IL) 12 y son coestimuladoras de las células T CD8 positivas. La dermatitis por contacto es un ejemplo de este tipo de reacción.^{2,21}

2.2.2. Reacciones tipo IVb.

Son las reacciones de tipo Th2. Las células Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13 que promueven la producción de IgE e IgG4 por las células B, la desactivación de los macrófagos y las respuestas de eosinófilos y mastocitos.² Las elevadas concentraciones de IL-5 provocan la formación del infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos que es característico de muchas reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, tales como el exantema máculo-papular con eosinofilia.²¹ Se considera que existe una relación entre la hipersensibilidad tipo IVb y la tipo I, debido a que las células Th2 favorecen la síntesis de IgE. De hecho, se considera que las reacciones tipo IVb podrían constituir la fase tardía de reacciones de

hipersensibilidad que iniciaron por la IgE unida a mastocitos y basófilos.²

2.2.3. Reacciones tipo IVc.

En esta reacción, los linfocitos T actúan como células efectoras que migran a la piel y causan la muerte de los queratinocitos mediante la liberación de perforina/granzima B y/o mediante la vía del ligando de Fas (CD95L). Esta reacción ocurre en la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad retardada a fármacos frecuentemente combinada con otro tipo de reacción tipo IV (monocitos, eosinófilos, neutrófilos). Participa en la patogénesis de la dermatitis por contacto y del exantema máculo-papular y ampollar (SSJ/NET).^{2,21}

2.2.4. Reacciones tipo IVd.

Las células T pueden coordinar el desarrollo de una inflamación neutrofílica estéril como una respuesta de hipersensibilidad a un fármaco. Esto lo hacen mediante la liberación de la quimiocina CXCL8, que atrae a los neutrófilos al sitio de inflamación, y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que previene la apoptosis de los mismos. La PEGA es producida mediante este tipo de reacción de hipersensibilidad.^{2,21}

2.3. El concepto p-i como complemento de las hipótesis del hapteno y el prohapteno:

A pesar de lo ya mencionado, existen algunas reacciones de hipersensibilidad a fármacos que ocurren inmediatamente o en pocas horas luego de la primera exposición al medicamento. Esto es simplemente demasiado rápido para poder ser explicado por las hipótesis del hapteno o del prohapteno. Según esas hipótesis, debería haber una

fase de sensibilización que retrasaría el inicio de la reacción en al menos tres días luego de la primera exposición al medicamento. Por mucho tiempo se consideró que estas reacciones no eran mediadas por la activación del sistema inmune adaptativo, por lo que se les consideró “pseudoalergias”. En la actualidad sabemos que, inclusive en estas reacciones, existe activación de las células T. Esto quedó demostrado cuando algunos pacientes con hipersensibilidad a los medios de contraste yodados, una reacción tradicionalmente considerada “pseudoalérgica”, presentaron pruebas cutáneas y de transformación de linfocitos positivas. Estas reacciones de hipersensibilidad, que estimulan a células T y ocurren rápidamente durante la primera exposición al medicamento, no pueden ser explicadas por las hipótesis de hapteno y prohapteno porque no hay una fase de sensibilización. Es de esta manera como, Pichler y colaboradores, idean una tercera hipótesis para explicar el mecanismo inmunológico de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, el concepto de la interacción farmacológica de los medicamentos con los receptores inmunes o concepto p-i.^{2,17,21}

El concepto p-i sostiene que un medicamento químicamente inerte, incapaz de unirse covalentemente a una proteína, puede desencadenar una respuesta inmune al unirse a un receptor inmunológico, tal y como lo hace con otros receptores o proteínas para ejercer su acción farmacológica. Esta interacción entre el medicamento y el receptor inmunológico es reversible y puede, bajo determinadas circunstancias, activar células inmunes con especificidad para antígenos peptídicos, provocar su expansión y generar reacciones inflamatorias de diferentes tipos. Esto significa que no siempre es

necesaria una fase de sensibilización, sino que, por reacción cruzada, algunos medicamentos pueden activar células del sistema inmune específicas para otros antígenos.^{17,19-20} El concepto p-i postula entonces una nueva forma de activar a las células inmunes, obviando los mecanismos habituales de estimulación. Se trata de una interacción más farmacológica que inmunológica entre el fármaco y el receptor inmune.²¹

Según el concepto p-i, ciertos medicamentos se unirán directamente, específicamente y reversiblemente a algunos receptores de células T (TCR). No será necesaria la unión covalente y modificación de un péptido unido a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); sin embargo, la presencia de una molécula de MHC sí es requerida. A pesar de que el complejo péptido-MHC no contribuirá significativamente a la energía de unión, es necesario para lograr la activación completa de la célula T y para dirigir la respuesta inmune citotóxica hacia una célula blanco. Entre los medicamentos inertes con capacidad de estimular a la célula T por este mecanismo, se encuentran: lamotrigina, carbamazepina, sulfametoxazole, mepivacaína, lidocaína, p-fenilendiamina, ciprofloxacina y moxifloxacina.^{2,17}

Existen múltiples argumentos a favor del concepto p-i que pueden ser clasificados en clínicos y en inmunológicos o farmacológicos. Los argumentos clínicos incluyen: la aparición de los síntomas durante la primera exposición al medicamento, las pruebas cutáneas positivas para medicamentos inertes que necesitan pasar primero por el hígado para ganar inmunogenicidad y las pruebas de hipersensibilidad positivas para drogas que no se conoce que sean metabolizadas.¹⁹

Los argumentos inmunológicos y farmacológicos

se han formulado en base a los resultados de experimentos realizados con clones de células T (CCT) reactivos a medicamentos y con hibridomas transfectados con TCR específicos para medicamentos. La evidencia derivada de los experimentos con clones de células T reactivos a medicamentos nos permite saber que sólo algunas células T, de un paciente con hipersensibilidad a medicamentos, reaccionan con el medicamento. Además, los CCT específicos podían reaccionar incluso con APC fijadas con glutaraldehído, quedando excluido el hecho de que se necesita procesamiento o metabolismo intracelular del medicamento. Adicionalmente, luego de la incubación de las APC con el medicamento por 1 hora seguido de 2 lavados (pulsado de las APC), no se observó ninguna estimulación de las células T específicas para lidocaína, lamotrigina, carbamazepina, ciprofloxacina, sulfametoxazol (SMX). Esto ocurrió porque el lavado removió la droga débilmente unida (unión no covalente) al TCR. Otros aspectos inmunológicos a favor son el hecho de que la cinética de la regulación a la baja del TCR, de la movilización del calcio y de la fosforilación de la cinasa "Extracellular signal-regulated kinases" (ERK) es demasiado rápida para permitir un procesamiento antigénico.^{17,19}

Tradicionalmente se ha considerado que el único responsable de iniciar las reacciones de hipersensibilidad a SMX era su metabolito reactivo (hapteno), el sulfametoxazol nitroso (SMX-NO); sin embargo, hay hallazgos experimentales que sugieren que el SMX podría directamente inducir una reacción de hipersensibilidad (concepto p-i). Al agregar glutatión reducido (antioxidante) a las células mononucleares sensibles a SMX, se produce un aumento en lugar de una disminución de su

proliferación ante la estimulación mediada por los metabolitos de SMX. Esto probablemente ocurrió por la transformación de SMX-NO a SMX, el antígeno principal, resaltando la importancia del concepto p-i.^{17,19,22}

Otro aspecto peculiar de los CCT específicos para medicamentos es que ciertos aspectos de su activación recuerdan al mecanismo de activación por superantígenos. De hecho, se ha encontrado que muchos de estos CCT específicos no tienen restricción MHC y que su frecuencia de alorreactividad es mucho mayor que la de los CCT con especificidad por antígenos peptídicos. Otro aspecto a favor del concepto p-i, es el hecho de que al cambiar o quitar el péptido que está unido a la molécula de MHC, no se altera la capacidad para inducir la reacción al medicamento, sugiriendo que la interacción primaria del medicamento es con el TCR.^{2,17,19}

Tres propiedades deben cumplir las células T para ser activadas por fármacos según el concepto p-i: expresar un TCR al que se una el medicamento, tener un bajo umbral de activación que les permita reaccionar ante una señal débil como la proporcionada por la unión del medicamento al TCR y poder interactuar con una molécula del MHC de una APC para reforzar esta respuesta. Como las células T de memoria tienen un menor umbral de activación que las vírgenes, se piensa que los medicamentos actúan activando células T de memoria que ya habían sido cebadas previamente por péptidos.^{2,16,19}

La piel es uno de los órganos con mayor concentración de células T efectoras de memoria que actúan como centinelas. Además, la piel tiene una densa red de diversos tipos de células

dendríticas que actúan como APC, por lo que se podría decir que el sistema inmune cutáneo está en un estado de alerta permanente para defendernos de cualquier agresión del medio externo. Esta particularidad, sumada al hecho de que los medicamentos tienden a distribuirse por todo el cuerpo, podría explicar por qué la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se manifiestan preferentemente en la piel aunque éstos hayan ingresado al organismo por vía sistémica.^{2,16}

Otra particularidad de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos es que existen determinadas condiciones que aumentan el riesgo de sufrirlas. Aquellas condiciones que favorecen la activación del sistema inmune, como las infecciones virales, aumentan el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad a fármacos. El riesgo de hipersensibilidad a SMX aumenta de 2-4 % en individuos normales hasta un 50 % en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el caso de la amoxicilina, el riesgo aumenta de 4-5 % hasta un 90 % durante la infección aguda por virus Epstein Barr (EBV) o mononucleosis infecciosa.¹⁹ Además, existen ciertas moléculas del MHC o antígeno leucocitario humano (HLA) que aumentan el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad a fármacos. El alelo HLA-B*1502 aumenta el riesgo de SSJ inducido por carbamazepina en los chinos Han (OR: 2505, p: 2.0×10^{-32}). El alelo HLA-B*5801 es un factor de riesgo genético importante para desarrollar SSJ o NET inducidos por alopurinol en población china Han, europea y japonesa. Este aumento de riesgo de hipersensibilidad a fármacos asociado al HLA no va en contra de lo propuesto por el concepto p-i debido a que, según este concepto, el medicamento se debe unir primariamente al TCR; sin embargo, necesita la interacción suplementaria con una molécula del HLA para generar la reacción.^{17,23}

CONCLUSIÓN

El descubrimiento de la capacidad de los medicamentos para interactuar con el TCR (concepto p-i) abre muchos campos de investigación. Este concepto podría ser utilizado para producir medicamentos que tengan efecto antagonista sobre los TCR que están relacionados con las enfermedades autoinmunes o, por el contrario, para producir medicamentos que tengan efecto agonista sobre los TCR que están relacionados con el control de determinadas infecciones crónicas. También podría ayudar a predecir y disminuir la presentación de reacciones adversas cutáneas severas o que pongan en riesgo la vida de los pacientes; de acuerdo al perfil inmunológico o mediante el desarrollo de pruebas de diagnóstico para identificarlos.

REFERENCIAS

1. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J (Engl). 2008 Apr 20; 121(8): 756-61.
2. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions involving skin. Handb Exp Pharmacol. 2010; (196): 29-55.
3. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. Pediatrics. 2007 Oct; 120(4): e1082-96.
4. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. Toxicology. 2005 Apr 15; 209(2): 123-9.
5. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. Eur J Dermatol. 2007 May-Jun; 17(3): 201-8.
6. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant

- transformation. *J Oral Sci.* 2007 Jun; 49(2): 89-106.
7. Hammerbeck AA, Daniels NH, Callen JP. Ioversol-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report. *Arch Dermatol.* 2009 Jun; 145(6): 683-7.
8. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Denominations and classification of severe cutaneous adverse reactions to drugs: splitters versus mergers. *Eur J Dermatol.* 2007 Sep-Oct; 17(5): 359-60.
9. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1): 1-8.
10. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan; 128(1): 35-44.
11. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our current understanding. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1): 9-16.
12. Prins C, Kerdel F, Padilla S, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
13. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. Necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91: 541-51.
14. Molgó M, Carreño N, Hoyos-Bachiloglu R, Andresen M, González S. Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. Review of 15 cases. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 383-9.
15. Gonzalo-Garijo MA, de Argila D. Erythroderma due to aztreonam and clindamycin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006; 16(3): 210-1.
16. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc.* 2009 Mar; 84(3): 268-72.
17. Pichler WJ. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. *WAO Journal* 2008; 1: 96-102.
18. Roychowdhury S, Svensson CK. Mechanisms of Drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *AAPS J.* 2005 Dec 9; 7(4): E834-46.
19. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1): 17-25.
20. Gerber BO, Pichler WJ. Noncovalent interactions of drugs with immune receptors may mediate drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J.* 2006 Mar 17; 8(1): E160-5.
21. Pichler WJ (ed): Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. Basel, Karger, 2007, pp 168-189.
22. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1): 27-33.
23. Tohkin M, Ishiguro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, Hasegawa R. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010; 25(2): 122-33.