

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: HIPERSENSIBILIDAD A PIRAZOLONAS

Las reacciones adversas a fármacos son un problema clínico frecuente y una fuente significativa de morbilidad y mortalidad. Según la definición dada por la OMS, una reacción adversa medicamentosa (RAM) es cualquier efecto perjudicial o no deseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco, normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función biológica¹.

Reacción adversa medicamentosa (RAM) es cualquier efecto perjudicial o no deseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco, normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función biológica.

La incidencia exacta de las RAM es desconocida, además existen dificultades importantes para distinguir si una manifestación clínica es el resultado de una medicación específica o si forma parte de la enfermedad del paciente. Asimismo muchos de los síntomas atribuidos a la administración de un medicamento, tales como cefaleas, náuseas o prurito, son

subjetivos y muchos individuos presentan estos síntomas sin haber recibido ningún fármaco². Aun así, diferentes trabajos estiman que la frecuencia de complicaciones durante el tratamiento farmacológico o el uso de agentes diagnósticos se sitúa entre un 1 y un 15%, representando las reacciones inmunoalérgicas entre un 5 y un 10% del total de las RAM³.

Según el mecanismo farmacológico las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar en dos tipos: A y B. Las A, también denominadas reacciones adversas predecibles, son fácilmente controlables y las más frecuentes. Suelen ser dosis-dependientes, y van ligadas a fenómenos de sobredosificación u otros problemas inherentes al uso del fármaco. Pueden ser:

- **Alteraciones farmacocinéticas** (LADME) que conducen a un aumento de la biodisponibilidad del fármaco; por ejemplo sangrado por anticoagulantes, hipoglucemia por antidiabéticos.
- **Efectos colaterales**, derivados de la multiplicidad de acciones farmacológicas de un medicamento, no deseables en un determinado contexto clínico y que se producen a dosis terapéuticas. Es el tipo de RAM más frecuente, por ejemplo sequedad de boca por anticolinérgicos, sedación por antihistamínicos.
- **Efectos secundarios**, consecuencia de la acción fundamental del fármaco que se manifiesta como una nueva enfermedad, por ejemplo candidiasis oral por budesonida en asmáticos.
- **Interacciones medicamentosas** que pueden dar lugar a efectos aditivos entre los fármacos que interaccionan,

alteraciones de las respectivas farmacocinéticas, competencia por los sitios de unión, etc.

- **Teratotoxicidad**, por ejemplo determinados antihistamínicos en la gestación.

Las B, a diferencia de las anteriores, no son fácilmente predecibles, y por tanto no se pueden evitar. No suelen estar relacionadas con el efecto farmacológico, son independientes de la dosis, infrecuentes, a veces mortales y se deben a una respuesta particular del organismo. Pueden ser:

- **Reacciones idiosincrásicas**, se trata de una respuesta cualitativamente anormal, diferente de las acciones farmacológicas, en la que no están implicados mecanismos inmunológicos (aunque clínicamente pueda parecer una reacción inmunológica), por ejemplo, anemia hemolítica por primaquina en individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

- **Intolerancia**, es una respuesta cuantitativamente anormal, que implica un incremento de un efecto farmacológico característico del medicamento, por ejemplo tinnitus por ácido acetilsalicílico, o una exageración del efecto secundario leve habitual. En la intolerancia farmacológica tampoco están implicados mecanismos inmunológicos y la reacción se desarrolla durante la primera administración del fármaco^{2,3,4,5}.

S U M A R I O

Reacciones adversas a medicamentos:
Hipersensibilidad a Pirazolonas
pag. I

• **Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad**, que son la respuesta anormal a un medicamento, producida por mecanismo inmunológico humoral o celular; y que cumplen una serie de características:

- Se dan en una minoría de los pacientes tratados.
- Las manifestaciones clínicas están limitadas a síndromes clásicamente aceptados como alérgicos (rinitis, urticaria, asma, angioedema,...)
- Existe un período de inducción variable, aparecen sólo después de que el paciente se haya expuesto al fármaco (no necesariamente por motivos terapéuticos) una o más veces sin incidentes.
- La reacción se puede producir en minutos o en horas.
- La reacción puede reproducirse por pequeñas dosis del fármaco, un vez establecido el estado de hipersensibilidad.
- La reacción remite al eliminar el fármaco inductor.
- Existe la posibilidad de reacciones cruzadas por otras sustancias de estructura química-antigénica similar.

En cuanto a los factores que pueden modificar la presentación de reacciones alérgicas, se estima clásicamente que la sensibilización a un determinado medicamento aumenta de manera proporcional a la dosis administrada, a la duración del tratamiento, con tratamientos múltiples y discontinuados, si la administración es por vía tópica o parenteral (intramuscular más que intravenosa); depende de la reactividad del sujeto, siendo en general menor en niños y mayor en mujeres, y se asocia más con determinadas enfermedades concurrentes y tratamientos concomitantes (desnutrición, inmunodeficiencias, asma, tratamiento con beta-bloqueantes, etc.)^{2,3}.

El ejemplo más grave de hipersensibilidad a fármacos es la anafilaxia, sin embargo la reacción a fármacos más frecuente, hasta ahora, es una erupción cutánea morbiliforme. La fiebre y las reacciones urticariales son también consecuencias relativamente frecuentes de alergia a fármacos⁵.

REACCIONES ADVERSAS A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen la segunda causa de reacciones adversas a medicamentos, tras los antibióticos betalactámicos. Estas reacciones pueden ser mediadas por mecanismos inmunológicos (alergias) o no (intolerancias), por lo que podría ser importante diferenciarlas (Tabla I).

Los AINES son los medicamentos más frecuentemente prescritos y, debido a su elevada utilización, se ha descrito un gran número de reacciones de hipersensibilidad provocadas por ellos⁶, siendo las pirazonas el subgrupo que más se ha relacionado con este efecto. Para los alergólogos las reacciones de hipersensibilidad implican siempre mecanismos inmunológicos según la clasificación de Gell y Combs (Tipo I o inmediatas o anafilácticas, tipo II o citotóxicas, tipo III o por inmunocomplejos, y tipo IV o celular o tardía), sin embargo otros autores, incluyen en este tipo de

	ALERGIA A AINES	INTOLERANCIA A AINES
Reacción	Reacciones selectivas provocadas por un único grupo de AINES, con buena tolerancia al resto	Las reacciones aparecen por AINES de familias estructuralmente diferentes
Probable mecanismo	Probable mecanismo inmunológico IgE- mediado	Probable mecanismo farmacológico: inhibición de la COX
Medicamentos implicados	La mayoría por PIRAZOLONAS, aunque también puede ocurrir con otros AINES (por ej. diclofenaco e ibuprofeno)	Todos los AINES
Test diagnóstico	Pueden existir test cutáneos positivos	Test cutáneos negativos o no útiles
Clínica	Urticaria/angioedema y anafilaxia. Esta última puede hacer que los síntomas sean indistinguibles de los intolerantes	Respiratoria: la mayoría son pacientes con el síndrome Asa-Triada (asma intrínseca, rinitis e intolerancia a AINES, que se manifiesta como broncoespasmo y/o clínica nasconjuntival). Un 10-20% de adultos asmáticos son intolerantes a ácido acetilsalicílico. Cutánea: urticaria/angioedema con pacientes que tienen urticaria de base (20-30% de estas se reactivan por AINES) Mixta: síntomas cutáneos y respiratorios de forma concomitante. Puede ser, también, similar a una reacción anafiláctica.

Tabla I²

reacciones todas las de tipo B, es decir, consider an también las reacciones no inmunológicas como son las idiosincrásicas y las de intolerancia. Dado que en muchos casos la clínica es indistinguible, en el presente trabajo consideraremos todos los síntomas y síndromes descritos en la literatura bajo el concepto de hipersensibilidad a pirazolonas.

HIPERSENSIBILIDAD A PIRAZOLONAS

Las pirazolonas son un grupo de medicamentos con amplia experiencia de uso. La antipirina fue sintetizada para uso clínico en 1883 y la dipirona se introdujo en el arsenal terapéutico en el año 1922. Desde entonces hasta la actualidad son cientos de miles los pacientes que han utilizado dipirona y, a pesar de que en algunos países se ha retirado a causa del riesgo de agranulocitosis, en otros está a la cabeza de uso de los analgésicos/antipiréticos.

Una hipótesis acerca del mecanismo de hipersensibilidad inmunogénica a la dipirona, se basa en que ésta da lugar a más de 20 metabolitos conocidos que pueden actuar como haptenos. Para el resto de pirazolonas y sus metabolitos, los datos sobre su potencial inmunogénico son limitados. También se baraja la hipótesis de una predisposición genética a estas reacciones, bien por la tendencia del organismo a formar metabolitos reactivos o por su incapacidad para eliminarlos.

Existen, igualmente, trabajos que describen reacciones idiosincrásicas y de intolerancia para pirazolonas, sin una base inmunológica, pero en todo caso se trata de reacciones no relacionadas con la dosis del fármaco.

Los síntomas y síndromes descritos en la literatura como hipersensibilidad a pirazolonas son los siguientes:

Anafilaxia: Se trata de una reacción de hipersensibilidad inmediata, presumiblemente mediada por IgE, caracterizada clínicamente por edema de laringe y angioneurótico, urticaria generalizada,

Las erupciones en la piel tras la administración de aminopirina y dipirona incluyen lesiones urticariales, morbiliformes, escarlatiniformes, eritematosas, bullosas, purpúricas y exudativas

broncoespasmo, colapso vasomotor y puede llegar a la muerte. A menudo, en estos pacientes, se da una historia familiar de enfermedades alérgicas, pero toleran bien el resto de AINES.

Reacciones cutáneas: Las erupciones en la piel tras la administración de aminopirina y dipirona incluyen lesiones urticariales, morbiliformes, escarlatiniformes, eritematosas, bullosas, purpúricas y exudativas. En todos estos casos se ha podido demostrar la mediación de la IgE a través de pruebas cutáneas (prick-test e intradermoreacción). En otros casos en los que el Rash cutáneo no ha sido muy grave, se ha estimado como posible mecanismo implicado, la inhibición de la ciclooxigenasa.

Las más importantes y graves de las complicaciones cutáneas, que pueden poner en peligro la vida del paciente son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Ambos casos se han descrito tras la administración conjunta de pirazolonas y barbitúricos.

Reacciones respiratorias: Actualmente se ha descrito que la aspirina puede provocar reacciones cruzadas con derivados pirazolónicos, incluida la dipirona, y precipitar ataques asmáticos probablemente por inhibición de la ciclooxigenasa y aumento de la producción de leucotrienos. Sin embargo, la incidencia y el riesgo estimado de ataques asmáticos por pirazolonas es desconocido.

Agranulocitosis: Desde 1950 se conoce la implicación de mecanismos inmuno-

génicos en la agranulocitosis por pirazolonas. En lo que no hay acuerdo es en las cifras de incidencia y factores implicados en su aparición, por lo que son necesarios mas estudios al respecto.

Fiebre: Como todos los fármacos, las pirazolonas (medicamentos antipiréticos) pueden ser causa de fiebre medicamentosa ⁷.

Ya se ha comentado anteriormente que la sensibilización a pirazolonas puede detectarse mediante pruebas cutáneas (prick e intradermo) con el derivado causante del cuadro. No obstante la rentabilidad diagnóstica es pobre, ya que un resultado negativo no excluye la sensibilización (pueden darse falsos negativos en un alto porcentaje de los casos). Esto, junto con la ausencia de técnicas in vitro fiables, obliga a realizar, en muchos casos, pruebas de provocación oral, con cantidades progresivamente crecientes del derivado pirazolónico supuestamente implicado en las reacciones. La readministración del medicamento podrá realizarse siempre que el medio garantice un soporte terapéutico inmediato y completo en caso de presentar se una reacción adversa (medio hospitalario)^{3,6}.

Como norma general, los pacientes con hipersensibilidad a algún derivado pirazolónico deberán evitar ése en particular y como precaución las pirazolonas en general (tablas 2 y 3), aunque es posible que muchas de ellas no indujesen reacciones alérgicas. Como analgésicos sustitutos, y si el paciente no es, además, intolerante a otros AINES, podrá utilizar aspirina y resto de AINES no pirazolónicos.

M.^a Puy Pérez

PIRAZOLONAS Y DERIVADOS ⁸

PIRAZOLONAS	PIRAZOLIDINDIONAS
AMINOFENAZONA (Aminopirina o Amidopirina)	APAZONA (Azapropazona)
FENAZONA (Antipirina)	BENZIDAMINA (Derivado Benzopirazol)
METAMIZOL SÓDICO (Noramidopirina o Dipirone)	CLOFEZONA
NIFENAZONA	FENILBUTAZONA
PROPIFENAZONA (Isopril Antipirina)	FENILBUTAZONA, PIPERAZINA (Pirazinobutazona)
	FEPRAZONA
	KEBUZONA
	MOFEBUTAZONA
	OXIFENBUTAZONA
	OXIPIZONA
	SULFINPIRAZONA
	SUXIBUZONA

Tabla 2: Principios Activos

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS	
FENAZONA	AB FE CAMPS EPISTAXOL OTALGAN OTOSEDOL	POMADA HERIDAS ASENS QUIMPEDOR TABLETAS QUIMPE
METAMIZOL	ALGI MABO DOLEMICIN LASAIN METAMIZOL DIVIDER NEO MELUBRINA	BUSCAPINA COMPOSITUM METAMIZOL HARKLEY METAMIZOL NORMON NOLOTIL NOLOTIL COMPOSITUM
PROPIFENAZONA	ABDOMINOL CALMOPLEX DOLODENS FENALGIN FLEXAGIL HUBERGRIP ORAL LEODIN MELABON MELOKA	OPTALIDON QUIMPEDOR SARIDON SEDALMERCK SULMETIN PAPAVERINA RECTAL SULMETIN PAPAVERINA ORAL SUPRA LEODIN TABLETAS QUIMPE TONOPAN
BENCIDAMINA	BRISTACICLINA DENT. DOLOSARTO ETERMOL ANTITUSIVO	TANTUM BUCAL VINCISEPTIL OTICO
BENCIDAMINA (DERMO)	CRATIMON FULGIUM	TANTUM TÓPICO
BENCIDAMINA (ESTOMAT)	MENTAMIDA	TANTUM VERDE
BENCIDAMIDA (GINE)	PROSTUROL ROSALGIN	ROSALGIN PRONTO
FENILBUTAZONA	ARTRODESMOL EXTRA TÓPICO BUTAZOLIDINA	DOCTOFIL ANTIINFLAMATORIO
FEPRAZONA	BROTAZONA	REPRESIL
SUXIBUZONA (DERMO)	DANILON TÓPICO	

Tabla 3: Especialidades farmacéuticas autorizadas en España, que contienen pirazolonas o derivados en su composición

BIBLIOGRAFÍA

- Blanca M, Canto G, Fernández J, García-Robaina J, Juste J, López C, Martí E, Martínez I. Reacciones 1- adversas a fármacos con base inmunológica. Una visión a largo plazo. Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clín 1997;12(5): 283-6.
Argüelles A. Alergia medicamentosa (en línea) [citado de 3 de febrero de 2003].
2 - Disponible en:
Fisterra.com/guías2/alergmedic.htm
Baltasar MA, Dordal T, Martí E. Estrategia diagnóstica e hipersensibilidad a medicamentos.
3 - Jano 1996; 1151: 64-70.
Sitjar S, Scanella E. Reacciones adversas a fármacos como motivo de consulta a urgencias.
4 - Jano 1999; 1320:42-7.
Beers MH, Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. Madrid: Ediciones Harcourt, SA.; 1999.
Zamora MA, Marín JF, Báñez F, Zamora S. Reacciones alérgicas en la bibliografía médica 6 - en el período 1993-1997. El farmacéutico de hospitales 1998; 95: 12-28.
Levy M. Hipersensitivity to pirazolones. Thorax 2000; 55 (Suppl 2): S72-4.
7 - BOT. Base de Datos del medicamento, 10ª actualización 2002. Madrid: Consejo General
8 - de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2003.

Centro de Información de Medicamentos

Directora

María Puy Pérez

Farmacéuticas

María Pilar Ardanaz

Eva Armendáriz

Mónica Godino

Arantza Viamonte

Teléfonos

948 22 48 05 - 948 22 16 16

Fax

948 22 70 77

e-mail

cimna@redfarma.org

Edita:

**Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º
31002 PAMPLONA**

Depósito legal:

NA-569/2003