

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN UNA CONSULTA PRIVADA DE ALERGOLOGÍA Y SU RELACIÓN CON DROGAS Y OTROS AGENTES QUÍMICOS

Dr. Carlos Benaim-Pinto*

Dr. Carlos Benaim-Pinto. **Frecuencia de Manifestaciones Cutáneas en una Consulta Privada de Alergología y su Relación con Drogas y otros Agentes Químicos.** Derm Venezol 2002;40:36-47.

RESUMEN

Abreviaturas: RAM = Reacción Adversa Medicamentosa. DAINES = Drogas anti-inflamatorias no esteroideas.

Historias clínicas de 245 pacientes consecutivos (102 del género masculino y 143 del femenino), vistos en el lapso 1999-2001 fueron analizadas desde el punto de vista alergológico (Cuadro 1). El grupo incluyó 209 atópicos (85,3%) y 36 no atópicos (14,7%). En 12 casos (4,9%) el motivo de la primera consulta fue una RAM. Alergia respiratoria sola se presentó en 108 casos (44,1 %) (Cuadro 2) y dermatosis en 132 (53,9%), ya fuera en forma única (51=20,8%), o acompañada de alergia respiratoria (81=33,1%). Cinco casos (2,0%) consultaron por shock anafiláctico. Las principales manifestaciones cutáneas (Cuadro 3) fueron urticaria crónica (32=13,1 %), urticaria aguda (23=9,4%) y dermatitis pápulo-eritematosa (22=9,0%). Angioedema como síntoma único estuvo presente en 9 casos (3,7%), y como síntoma acompañante en 33 oportunidades (13,5%). Hubo un total de 18 casos de dermatitis atópica (7,3%), 13 de los cuales acompañados de alergia respiratoria. El dermatografismo, medido con un aparato denominado «dermografómetro», se presentó como síntoma único de primera consulta en 4 casos (1,6%), pero estuvo como síntoma acompañante en 48 de la totalidad de los pacientes (19,6%), y en forma preeminente (36,4%) entre los casos de dermatosis. El dermatografismo se encontró también más elevado entre pacientes acompañados de trastornos angustiosos lo que indica que podría considerarse como un parámetro adicional en el diagnóstico de esas afecciones. En todo caso, es recomendable el tratamiento concomitante del dermatografismo y de la angustia junto al de la afección cutánea principal. La penicilina y derivados, el acetaminofén, el ácido

Frequency of cutaneous manifestations in a private allergy practice and its relationship to drugs and other chemical agents. Derm Venezol, 2002;40: 36-47.

ABSTRACT

Abbreviations: ADR = Adverse drug reaction. NSAID = Non steroid anti-inflammatory drug.

Clinical histories of 245 consecutive patients (102 male and 143 female) seen between 1999-2001 were analyzed from the allergic point of view (Table 1). The group included 209 atopics (85.3%) and 36 non-atopics (14.7%). An ADR was the motive of the first visit in 12 patients (4.9%). Respiratory allergy (Table 2) was present solely in 108 cases (44.1%) and 132 had a dermatosis (53.9%) either alone (51=20.8%) or accompanied by respiratory allergy (81=33.1%). Five cases (2.0%) consulted for anaphylactic shock. The major cutaneous manifestations (Table 3) were chronic urticaria (32=13.1 %), acute urticaria (23=9.4%) and papuloerithematous dermatitis (22=9.0%). Angioedema as a sole symptom was present in 9 patients (3.7%) and as an accompanying symptom in 33 cases (13.5%). There was a total of 18 patients with atopic dermatitis (7.3%) 13 of which also had respiratory allergy. Four cases (1.6%) consulted for dermatographism in their first visit but it was present in 48 of the 245 cases (19.6%) and preeminently (36.4%) among patients with dermatosis. Dermatographism was assessed semi quantitatively with a practical device called "dermographometer". Dermatographism was also found in numerous cases suffering from anxiety disorders and so it might be considered as an additional parameter for their assessment. It would strongly suggest concomitant treatment of dermatographism and anxiety together with the primary cutaneous ailment. Penicillin and derivatives, acetaminophen, acetylsalicylic acid, ibuprofen and other NSAIDs were, in decreasing order, the drugs responsible of ADR during the study of 72 (29.3%) patients of the total population (Tables 4 and 5). Frequency

* Jefe de Servicio Honorario, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Niños J.M. de los Ríos. Caracas, Venezuela.

acetilsalicílico, el ibuprofen y otras DAINES fueron, en orden decreciente, las drogas que produjeron más RAM durante el ciclo vital de 72 pacientes (29,3%) de la totalidad de la casuística (Cuadros 4 y 5). La incidencia entre los 132 casos que presentaron síntomas cutáneos en algún momento de su vida fue de 33,3% (44 casos) (Cuadros 6 y 7). Entre estos casos están incluidos 12 cuya consulta inicial fue por una RAM (Cuadros 8 y 9). La dermatitis de contacto (Cuadro 10) estuvo presente en 39 de los 245 pacientes (15,9%), siendo los metales ordinarios y el thimerosal sus principales causantes. Finalmente, el análisis estadístico sobre la presencia de RAM y de dermatitis de contacto entre 1356 familiares en primer grado (padres, hermanos e hijos) de los 245 pacientes de esta casuística, mostró que existe una predisposición familiar genética a sufrir de las mismas. Por otra parte, la incidencia global de RAM resultó ser muy parecida entre los atópicos y los no-atópicos (29,6 % vs 30,5%). Sin embargo, algunas manifestaciones cutáneas mostraron individualmente ser más numerosas en atópicos que en no-atópicos y viceversa (Cuadro 11). La dermatitis de contacto fue más numerosa entre los no-atópicos que en los atópicos (23,0% vs 12,4%).

Palabras clave: Reacciones adversas medicamentosas (RAMs) - Dermografismo - Ansiedad - Dermatitis de contacto - Herencia familiar de RAMs.

of ADR among 132 cases who complained of cutaneous manifestations in any moment of their life span was 33.3% (44 patients) (Tables 6 and 7). Among these are included the 12 patients whose initial illness was an ADR (Tables 8 and 9). Contact dermatitis (Table 10) was present in 39 (15.9%) of the total population. Common metals and thimerosal were incriminated as the major etiological agents. Finally, statistical analysis among patients' 1356 first degree relatives (parents, brothers and sons) showed that it does exist a genetic familia) predisposition in suffering from ADRs and contact dermatitis. On the other hand, the global incidence of ADR resulted to be quite similar between atopics and non-atopics (29.6% vs 30.5%). However, some individual cutaneous manifestations showed to be more numerous in atopics than in non-atopics and viceversa (Table 11). Contact dermatitis was found to be more numerous in non-atopics than in atopics (23.0% vs 12.4%).

Keywords: Adverse drug reactions (ADRs) - Dermographism - Anxiety - Contact dermatitis - Familia) inheritance to ADRs.

INTRODUCCIÓN

La 12a edición del Index Merck (1996) contiene la monografía de 10.330 sustancias, de las que más de 4.000 están destinadas a la elaboración de una gran variedad de drogas* y productos farmacéuticos.³ En comparación con la edición de 1976, que contenía 9.856 entradas, hubo un aumento de 474 sustancias (4,6%), en su gran mayoría productos activos.⁴

En Venezuela, La Guía de Especialidades Farmacéuticas de Venezuela,¹ en su 1 5a edición (1980/1981), catalogaba 391 drogas genéricas y 759, casi el doble, en su 26a edición (2000/2001),¹ 20 años después.

El 2000 PDR Companion Guide, volumen anexo a la 54a edición del 2000 Physicians' Desk Reference (PDR 2000)¹

contiene un índice de efectos colaterales que señala a productos farmacológicos como responsables de la aparición de 3.600 RAM diferentes.

Finalmente, Stern, Chosidow y Wintroub⁸ refieren que 1,5 x 10⁹ (mil quinientos millones) de recetas médicas son formuladas anualmente en los Estados Unidos, utilizando 60.000 productos farmacéuticos. Estos incluyen alrededor de 2.000 drogas activas.

Ante la presencia en el mercado de tal avalancha de agentes farmacológicos activos, resulta evidente el hecho de que al incrementarse paulatinamente su número se producirá indefectiblemente el aumento correlativo de las RAM. Es por esta razón, que el médico ante *cualquier* trastorno patológico, deberá sospechar siempre d'emblée en la posibilidad de la acción adversa de una droga que esté siendo utilizada por el paciente. A ellas les corresponde modernamente el motto de «grandes imitadoras» reservado anteriormente a la sífilis, dada su capacidad de reproducir los más variados cuadros de patología médica. Basta para

* La palabra «droga» tiene, según el DRAE, dos acepciones principales: una, la de una «sustancia o preparado medicamentoso de efecto estimulante, deprimente, narcótico o alucinógeno» y otra, la de «medicamento». Sin embargo, bajo la acepción de «medicamento» no considera a «droga» como su sinónimo. El Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas de Salvat² anota: «El uso corriente califica sólo de drogas a los medicamentos depresivos o estimulantes, reservando para los demás el nombre de fármaco o medicamento». Por esta razón, personalmente siempre he evitado usar denominaciones como las de «alergia a drogas» o «reacciones adversas o colaterales de drogas», que se usan en los países de habla inglesa. Los franceses y alemanes tampoco usan la palabra droga en este contexto y así, hablan de «allergie médicamenteuse» y «Arzneimittelallergie» (alemán: Arzneimittel, medicamento), respectivamente. Sin embargo, por razones de construcción gramatical y/o de espacio en este trabajo se usan indistintamente ambas acepciones como sinónimas.

convencerse considerar la tabla que presenta Wood⁹ en la última edición del Harrison's Principies of Interna) Medicine en que enumera casi 150 síndromes, síntomas o enfermedades determinadas por drogas. Estas pueden afectar *todos* los tejidos, aparatos y sistemas del organismo y determinar además manifestaciones multisistémicas y metabólicas. Asimismo, y en el mismo orden de ideas, tiene plena vigencia la cita atribuida a Francis Bacon (15611626), que aunque acuñada a propósito del descalabro producido por medidas económicas que recomendó hacia 1618 al Rey Jacobo 1 de Inglaterra y en cuya aplicación se acusó de autocorrupto, se aplica idóneamente a las reacciones adversas medicamentosas.

En el curso de mi práctica clínica he prestado siempre mucha atención a las RAM y así me es rutinario hacer enumerar a los pacientes los medicamentos que están tomando, su tolerancia y si alguna vez han tenido reacciones adversas con ellos. Además de los usados oral y parentera 1 mente, he buscado también si ha habido alguna reacción a los usados tópicamente. Finalmente, ante la información espontánea de los pacientes de la existencia de RAM en sus familiares inmediatos, he indagado sistemáticamente durante los últimos 2 años sobre su existencia en el ambiente familiar, específicamente en padres, hijos y hermanos. Esto permitió incluir en las evaluaciones una población más numerosa que la de los pacientes de la casuística, 1.356 en total, a la vez que indagar sobre la existencia o no de algunas correlaciones importantes. Son estos resultados los expuestos en este trabajo.

CASUÍSTICA Y MÉTODOS

1) La casuística incluyó 266 consultas consecutivas realizadas desde que comencé el cuestionario ampliado al que me referí anteriormente. Sin embargo 21 pacientes fueron eliminados del estudio, debido a que sus historias estaban incompletas desde el punto de vista del objetivo de la investigación. En este grupo quedaron incluidos 7 casos referidos para indagación de alergia a la penicilina, anestésicos locales o yodados. Ello redujo la población estudiada a 245 casos, con un rango de edad entre 1 y 82 años. De sexo masculino fueron 102 casos (41,6%) y 143 del femenino (58,4%), siendo la edad media 28 y 29 años, respectivamente. Los nuevos pacientes fueron historiadados en forma completa y el historial de los antiguos fue actualizado con respec-

to a los nuevos parámetros. Estos datos están resumidos en el Cuadro 1, así como otros referentes a la condición atópica y la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos, angioedema, dermatografismo y picor, cuando estas condiciones fueron el motivo de la primera consulta. En el Cuadro 2 se resumen los motivos de consulta de los 245 pacientes.

Cuadro 1
Sexo, edad, rango etario y condición alérgica de los 245 pacientes consecutivos estudiados (lapso 1999-2001)

	N°	%	Promedio edad (años)	Rango (años)
SEXO				
Masculino	102	41,6	28	1 - 82
Femenino	143	58,4	29	1 - 78
CONDICIÓN				
Atópicos	209	85,3	27	1 - 82
No atópicos	36	14,7	35	2-78
RAMs*	12	4,9	23	1 - 65
ANGIOEDEMA*	9	3,7	32	14 - 67
DERMOGRAFISMO*	4	1,6	51	25 - 78
PICOR*	4	1,6	51	25 - 78

* Para las RAMs, así como las que se refieren al angioedema, al dermatografismo y al picor, las cifras indican el motivo primordial de la consulta. Su existencia es mucho más numerosa en el resto de la población estudiada.

Cuadro 2
Motivo de consulta de los 245 pacientes consecutivos estudiados (Lapso 1999-2001)

	N°	%	Promedio edad (años)	Rango (años)
Alergia respiratoria	108	44,1	26	1 - 82
Dermatosis (alérgicas o no)	51	20,8	39	2-78
Alergia respiratoria y dermatosis*	81	33,1	23	1 -68
Shock anafiláctico	5	2,0	26	16 - 47
Totales	245	100,0	28,5	1-82
Dermatitis atópica	18	7,3	15	1 - 42

* 55 (67,9%) de estos casos consultaron por una afección dermatológica y en el examen clínico se encontró la alergia respiratoria. Inversamente, 26 casos (32,1%) consultaron primariamente por alergia respiratoria a la que acompañaba la dermatosis. 13 de los casos de dermatitis atópica observados estuvieron incluidos en este grupo y 5 en el primero, de lo que puede deducirse que la gran mayoría de los casos de esta afección son vistos más por el dermatólogo que por el alergólogo.

2) La presencia de dermatografismo (*dermographia* o *urticaria factitia*) fue determinada en los pacientes de este estudio. Es usualmente definido como la formación anormal de habones en la piel en respuesta a un trazo (inglés, *stroke*). Esta definición es poco precisa y se modificó a raíz de la publicación del trabajo de Ebken et al¹⁰ quienes introdujeron un componente cuantitativo. Según estos autores, el dermatografismo estaría caracterizado «por la producción de un habón de 3 mm o más por un peso de 400 gramos o menos». Para determinarlo, describen un aparato hecho totalmente en plástico transparente, que siguiendo la denominación de Bart y Ackerman podría llamarse «dermatofómetro».¹¹ En este estudio usé el instrumento descrito por Gamboa-Salazar¹² (Figs. 1 y 2). Con él se hace recorrer la piel de la espalda por un vástago de metal terminado en una punta roma de 2 mm de diámetro y presionado por pesos de 100, 200, 300 y 400 gramos. Las lecturas se hacen a los 5 y 15 minutos, pudiendo ser los resultados: negativos (sin alteración alguna), de sensibilidad o reacción intrínseca de la piel (presencia de un eritema lineal de 2 mm ó más de ancho o de un habón de menos de 3 mm) y positivas (habones lineales de 3 mm ó más de ancho, usualmente rodeados de una zona eritematosa más o menos grande).



Fig. 1. Dermatófómetro hecho en acero inoxidable y envases plásticos con diferentes pesos (100, 200, 300 y 400 gramos) que se colocan en el cilindro situado en la parte superior del aparato. El peso se transmite a un vástago metálico terminado en punta roma de 2 mm de diámetro. Las ruedas permiten el fácil deslizamiento por la piel. El peso del aparato (110 gr) se distribuye entre los 3 puntos de apoyo y no influye en los resultados. Dimensiones: triángulo (truncado): 60 x 80 mm (base x altura). Cilindro central: 30 mm diámetro x 30 mm altura. Ruedas grandes: 25 mm diámetro. Rueda pequeña: 15 mm. Escala: trazo = 25 mm.

De acuerdo con el peso que la produce y la anchura de la reacción habonosa lineal, valoricé los resultados de 1 + a 4+. Con este aparato es factible monitorear el efecto de la medicación utilizada en el tratamiento del dermatografismo. En la población general se encuentra usualmente un 1,5% de casos que muestran dermatografismo positivo.* Personalmente he encontrado 5% con sensibilidad o reacción intrínseca de la piel, los que para los cómputos se consideraron como negativos.

RESULTADOS

En el conjunto de 245 pacientes (Cuadro 1) se encontraron 209 atópicos (85,3%) y 36 no atópicos (14,7%). En 12 casos (4,9%) el motivo de la primera consulta fue por RAM. La presencia de angioedema en 9 casos (3,7%), de dermatografismo en 4 casos (1,6%) y en otros 4 (1,6%) de picor generalizado fue el motivo único de consulta. Como se verá ulteriormente, estas 4 condiciones fueron mucho más numerosas en el resto de la población estudiada.

Las manifestaciones observadas se detallan en el Cuadro 2. De los 245 pacientes estudiados, 108 (44,1 %) consulta



Fig. 2. Posición correcta para utilizar el dermatofómetro. Los brazos deben colocarse a los lados del cuerpo o colgar a los lados de la mesa de examen, a fin de que el aparato pueda deslizarse sin tropiezos por la piel de la espalda. Para facilitar el «arranque», se temple la piel con el pulgar y el índice de una mano, en tanto que se hala el instrumento con la otra. Al colocar adelante la rueda pequeña, el instrumento se desliza en línea recta con gran facilidad.

(*) Esta cifra es la hallada por Ebken et al entre 200 individuos aparentemente «normales»⁷⁰. Estos autores no refieren la existencia de la «sensibilidad o reacción intrínseca de la piel» descrita por Gamboa-Salazar.

ron únicamente por alergia respiratoria (rinitis, asma bronquial o ambas, acompañadas o no de tos alérgica y de conjuntivitis). 51 (20,8%) por dermatosis, alérgicas o no y 81 pacientes (33,1%) consultaron por alergia respiratoria acompañada de dermatosis o viceversa (*). Finalmente, 5 (2,0%) lo hicieron por shock anafiláctico determinado por medicamentos o por picadas de himenópteros.

En el Cuadro 3 se detallan las diferentes manifestaciones cutáneas por las que consultaron 132 de los pacientes. Urticaria crónica o aguda y dermatitis pápuloeritematosa fueron las mayormente observadas, encontrándose en 32, 23 y 22 oportunidades, respectivamente. En 17 casos, las causas determinantes de la primera consulta de los pacientes fueron: 9 de edema (7,6%), 4 de picor (3,7%) y 4 de dermatografismo (3,7%). Las manifestaciones cutáneas se acompañaron de dermatografismo en 48 casos (40,3%), en 33 casos de angioedema (palpebral y/o labial en su gran mayoría) (13,5%) y de picor en 25 casos (10,2%).

Cuadro 3
Dermatitis y otros síntomas cutáneos referidos por 245
pacientes consecutivos (Lapso 1999-2001)

Manifestación	N°	% del total n=245	% de las dermatitis n=132
Urticaria crónica	32	13,1	24,2
Urticaria aguda	23	9,4	17,4
Dermatitis pápulo-eritematosa	22	9,0	16,7
Dermatitis atópica	18	7,3	13,6
Angioedema (como síntoma único)	9	3,7	6,8
Dermatitis morbiliforme	7	2,9	5,3
Dermatitis pápulo-vesiculosa	4	1,6	3,0
Dermatitis máculo-eritematosa	4	1,6	3,0
Dermografismo (como síntoma único)	4	1,6	3,0
Picor (como síntoma único)	3	1,2	2,3
Dermatitis eritemato-descamativa	1	0,4	0,8
Foliculitis	1	0,4	0,8
Glosodinia (ardor de la lengua)			
Totales	132	53,8	99,9
Síntomas acompañantes:			
Dermografismo	48	19,6	36,4
Angioedema	33	13,5	25,0
Picor	25	10,2	18,9

En el Cuadro 4 se muestra la frecuencia en que diversos medicamentos determinaron RAM durante el ciclo vital de los 245 pacientes. La penicilina y derivados fueron las drogas que produjeron más reacciones adversas (22,3%). Como era de esperarse, el acetaminofén con el gran uso que ha tenido en los últimos 15 ó 20 años en detrimento del ácido acetilsalicílico o aspirina, superó a éste en la determinación de reacciones adversas (15,6 vs 11,7%).

Cuadro 4
Frecuencia en que drogas determinaron reacciones cutáneas
adversas durante el ciclo vital de 245 pacientes
consecutivos (Lapso 1999-2001)

Medicamento	N°	%
Penicilina y derivados	23	22,3
Acetaminofén	16	15,6
Acido acetilsalicílico	12	11,7
Ibuprofén	9	8,7
DAINES*	8	7,8
Pirazonas	7	6,8
Yodados (contraste)	5	4,9
Colorantes (?)**	3	2,9
Adrenalina (?)**	2	1,9
Ambrosol	2	1,9
Doxicilina	2	1,9
Trimetoprim-sulfametoxazol	2	1,9
Otras drogas***	12	11,7
Totales	103	100,0

* DAINES: Drogas antiinflamatorias no esteroideas

** Ver texto

*** Las drogas que produjeron efectos adversos en una sola oportunidad fueron: antitoxina tetánica equina, enalapril, carbonato de litio, cefalosporinas, clenbuterol, fenolftaleína, látex, lincomicina, nimidopina, tinidazol, tricíclicos y vitamina B-1 2 (inyectada).

Del total de 245 pacientes, 173 (70,6%) refirieron no haber sufrido de RAM y en 72 sí las hubo (29,3%), refiriendo haber tenido reacciones adversas a 1 ó más drogas. Esta frecuencia se detalla en el Cuadro 5.

De los 132 casos de dermatitis estudiados en el lapso 1999-2001, en 44 oportunidades se pudo establecer que los pacientes habían sufrido de alguna RAM en el curso de su existencia. La frecuencia de estas afecciones se detallan en el Cuadro 6, y en el Cuadro 7 las drogas más frecuente

(*) Efectivamente, 55 pacientes (67,9%) consultaron por una reacción dermatológica y en el interrogatorio se encontró la alergia respiratoria. Inversamente, 26 casos (32,1 %) consultaron primariamente por alergia respiratoria a la que acompañaba la dermatosis.

Cuadro 5
Número de reacciones cutáneas adversas a medicamentos durante el ciclo vital de 245 pacientes consecutivos (Lapso 1999-2001)

Medicamento(s)	Nº		Rango (edades)
á 1	47	19,2	2-78
á2	16	6,5	14-64
á3	6	2,4	22-54
á4	2	0,8	27- 58
á5	1	0,4	59
Totales	72	29,3	
Sin reacciones adversas	173	70,6	1- 82
Totales	245	99,9	

Cuadro 6
Dermatitis y otros síntomas dérmicos en 44 pacientes con reacciones cutáneas adversas a medicamentos durante su ciclo vital

Manifestación	Número	Por ciento
Urticaria crónica	11	25,0
Urticaria aguda	8	18,2
Dermatitis pápulo-eritematosa	8	18,2
Dermatitis morbiliforme	4	9,1
Angioedema (como síntoma único)	4	9,1
Dermatitis pápulo-vesiculosa	3	6,8
Dermatitis atópica	3	6,8
Dermatitis máculo-eritematosa	2	4,5
Glosodinia	1	2,3
Totales	44	100,0
Síntomas acompañantes:		
Angioedema	8	18,2
Dermografismo	18	41,0

mente incriminadas. Sin embargo sólo en 23 casos, esto es, en aproximadamente la mitad, la causa de la afección presente en el paciente fue debida a drogas (Cuadro 8). En este grupo están incluidos los 12 casos cuya primera consulta fue motivada por la administración de un medicamento. En estos casos el propio paciente ya se había hecho su propio diagnóstico etiológico y acudió a consulta para tratamiento y para consejo profesional sobre cómo evitar las recidivas.

Cuadro 7
Frecuencia de drogas determinantes de dermatitis en 44 pacientes refiriendo reacciones cutáneas adversas a medicamentos en algún momento de su ciclo vital*

Droga	Número	Por ciento
Penicilinas	14	31,8
Acetaminofén	13	29,5
Ácido acetilsalicílico	10	22,7
Ibuprofén	7	15,9
DAINES**	4	9,1
Pirazolonas	4	9,1
Doxiciclina	2	4,5
Yodados (contraste)	2	4,5
Otras drogas***	1	2,3

* La mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones adversas a varias drogas, como muestra el CUADRO 9, sin que existiera un patrón de frecuencia determinado entre las combinaciones de las mismas. Sin embargo, una mayor frecuencia parece existir en las combinaciones entre ácido acetilsalicílico, acetaminofén, DAINES e ibuprofén, las drogas más usadas como analgésicos en la actualidad

** Drogas antiinflamatorias no esteroideas

***Las drogas que provocaron reacciones adversas en una oportunidad fueron: ambroxol, carbamazepina, cefalosporina, dihidropina, diltiazem, enalapril, fenoltaleina, fluoxetina, isosorbide, nimodipina, tartrazina (amarillo #5) (?) trimetoprim-sulfametoxazol, y vitamina B-1 2 (inyectada).

Cuadro 8
Dermatitis y otros síntomas cutáneos en 23 pacientes diagnosticados de reacciones cutáneas adversas determinadas por drogas

Dermatitis o Síntoma	Número	Por ciento
Urticaria aguda	5	21,7
Urticaria crónica	4	17,4
Angioedema (como síntoma único)	4	17,4
Dermatitis pápulo-eritematosa	4	17,4
Dermatitis pápulo-vesiculosa	3	13,0
Dermatitis morbiliforme	2	8,7
Dermatitis máculo-eritematosa	1	4,3
Totales	23	99,9
Síntomas acompañantes:		
Angioedema	8	34,8
Picor	4	17,4
Dermografismo	9	39,1

En los Cuadros 8 y 9 se resumen las afecciones cutáneas más frecuentemente observadas en estos 23 pacientes, así

Cuadro 9
Frecuencia de drogas determinantes de síntomas cutáneos en 23 pacientes diagnosticados de reacciones adversas a las mismas*

Drogas	Número	Por ciento
Acetaminofén	9	39,1
Acido acetilsalicílico	8	34,7
Ibuprofén	6	26,8
DAINES**	4	17,4
Penicilina y derivados	4	17,4
Pirazolonas	3	13,0
Doxiciclina	2	8,7
Otras drogas***	1	4,3

* En la mayoría de los casos las reacciones adversas fueron producidas por una droga (7 veces) o por 2 (11 veces), sin un patrón dominante, aunque el acetaminofén, el ácido acetilsalicílico, el ibuprofén y las DAINES predominaron

** Drogas antiinflamatorias no esteroideas

*** Las siguientes drogas produjeron síntomas adversos ya solas o acompañando a algunas de las anteriores: ambroxol, carbonato de litio, carbamazepina, dihidropina, diltiazam, extracto de alcachofas (inyectado), fenoltaleína, fluoxetina, isosorbide, nimodipina, yodados (para contraste) y triclicicos.

como las drogas incriminadas en su producción. Es de notarse la alta incidencia de dermatografismo que acompaña a la afección dermatológica, de manera que es útil en terapéutica tratar sintomáticamente este molesto síntoma.

En lo referente a dermatitis de contacto (Cuadro 10), estuvo presente en 39 de los 245 pacientes estudiados (15,9%): En 23 casos fue determinada por metales ordinarios (9,4%), la inmensa mayoría en pacientes de sexo femenino; 9 por timerosal (3,7%); 3 casos, contestables, por detergentes (1,2%) y 4 (1,6%) por diversos contactantes (sulfa, gentamicina, cuero y cosmético palpebral). Creo que la dermatitis de contacto por metales ordinarios (Tipo IV de la clasificación de Coombs y Gel),¹³ es mucho más frecuente de lo que se piensa y si pasa desapercibida, es debido a que no se interroga suficientemente al paciente. Esta consulta generalmente por una afección más severa y considera casi como «normal» el padecer la dermatitis de contacto. Al indagarse, la contestación que generalmente dan es que no toleran las prendas de fantasía (oropel) y las que usan tienen necesariamente que ser de oro. Los casos de

Cuadro 10
Dermatitis de contacto (D.C.) presente durante el ciclo vital de 245 pacientes consecutivos vistos en el lapso 1999-2001

Sustancia	D. C. en el total de pacientes		D. C. en pacientes con síntomas cutáneos	
	n=245	%	n=132	
Metales ordinarios	23	9,4	10	7,5
Timerosal	9	3,7	4	3,0
Detergentes (?)*	3	1,2	3	2,2
Sulfa	1	0,4	1	0,8
Gentamicina	1	0,4	1	0,8
Cuero	1	0,4	1	0,8
Cosmético palpebral	1	0,4	1	0,8
Totales	39	15,9	21	16,9

* Ver texto

terminados por detergentes son debidos más a irritación primaria que a sensibilización alérgica.*

Si estas consideraciones se aplican al conjunto de los 132

casos de dermatitis, hay poca diferencia y así, el tipo de contacto estuvo presente en 21 casos (15,9%), siempre con una mayoría en los casos de metales ordinarios (10 casos=7,5%); 4 casos por timerosal (3,0%); 3 casos contestables por detergentes (2,3%) y 4 (3,2%) por causas diversas (sulfa, gentamicina, cuero y cosmético palpebral).

DISCUSIÓN

La patogenia de las RAM está lejos de ser dilucidada. Sólo en 6 a 10% de los casos la patogenia sería inmunoalérgica.¹⁴ Entre éstos está la alergia a la penicilina y derivados, cefalosporinas y a sueros heterólogos, todos capaces de determinar shocks anafilácticos severos y hasta mortales. Las reacciones alérgicas se producen con concentraciones sorprendentemente bajas, que estarían en el orden de 10^{-6} a 10^{-10} y mayores, esto es, superiores a las diluciones que producen efectos terapéuticos. Así por ejemplo, Brown¹⁵ refiere que reacciones alérgicas a la penicilina se pueden producir a diluciones superiores a la de

* Es posible que en algunos casos se trate de una verdadera sensibilización. Lo difícil es probarla por el método que generalmente se usa, el patch test o parche. Un dermatólogo inglés me informó en una oportunidad que una dilución del detergente al 0,05% era la adecuada, aunque reconociendo que la oclusión del parche y el tiempo que debía permanecer colocado podía conducir a la concentración del producto a nivel irritante. El parche denominado «abierto» podría ser una alternativa.

1:50.000.000 (5×10^{-7}), que es la necesaria para que ejerza efectos microbicidas y que uno de sus pacientes falleció a causa de una dermatitis exfoliativa producida por la ingestión de 8 mg de fenobarbital. Los estudios de correlación de efectos medicamentosos aparentemente inconexos permiten indicar que los efectos farmacológicos, tóxicos y alérgicos de las drogas están entrelazados tan inextricablemente que ninguno de ellos puede ser cabalmente entendido sin el pleno conocimiento de los otros.¹⁵

Una conclusión a la que se llega al estudiar química fisiológica es la de que cualquier metal o no-metal que no forme parte de la composición normal del organismo animal, produce efectos tóxicos severos al ser introducido en el mismo. Los ejemplos son numerosos, bastando citar para el hombre los casos del flúor, bromo, arsénico y plomo. Este postulado puede hacerse extensivo a las drogas o medicamentos.

En este estudio se analizan los síntomas de 245 pacientes consecutivos, mayormente atópicos, vistos en un período de 2 años (1999-2001). Diversos cuadros de alergia respiratoria se presentaron en 108 pacientes (44,1 %) no ahondándose en su estudio en el contexto de este artículo, dedicado principalmente al análisis de las manifestaciones cutáneas presentes en esa población. Estas se presentaron en 132 pacientes (53,9%), en 51 casos en forma pura (20,8%) y en 81 (33,1%) acompañada de alergia respiratoria. Es interesante señalar que 13 de los 18 casos de dermatitis atópica observados se hizo entre los pacientes que consultaron inicialmente por alergia respiratoria (rinitis y/o asma bronquial). Esto corrobora mi impresión de que la dermatitis atópica ("eczema") es usualmente vista como primer motivo de consulta por el dermatólogo y no por el alergólogo.

Los resultados señalan la importancia de las drogas y otras sustancias químicas en la producción de diversas manifestaciones dérmicas y así, 44 pacientes (17,9%) tuvieron RAM en algún momento de su vida y en 23 de ellos (9,4%) hubo correlación directa con los síntomas que motivaron la consulta. Los 39 casos de dermatitis de contacto (15,9%) se tabularon aparte por ser de patogenia distinta y por constituir en su gran mayoría un «mal menor» entre nuestros

casos. En 15 oportunidades estuvieron presentes en los 44 pacientes arriba señalados y aunque no hay real evidencia, da la impresión clínica de que están desligados de la presencia de las demás manifestaciones cutáneas por drogas. Así, en los 23 casos cuya primera consulta fue determinada por RAM, sólo 3 refirieron haber padecido en algún otro momento de dermatitis de contacto, dos a metales ordinarios y uno al timerosal.

Resulta de interés hacer algún comentario sobre dos de los productos que aparecen interrogadas en el Cuadro 4, esto es, los colorantes como aditivos alimentarios y la adrenalina o epinefrina.

La implicación de colorantes añadidos a drogas y alimentos, y en particular del amarillo FD&C #5 ó tartrazina como productores de reacciones adversas,¹⁶ tuvo mucho auge en 1970/80, al estimarse que este colorante anilínico podía determinar reacciones cutáneas (urticaria crónica) y asma severa en pacientes intolerantes al ácido acetilsalicílico (AAS). Las opiniones respecto a la incidencia de esta asociación están tan divididas que según diversos autores variaba entre el 0% y el 50% de los casos intolerantes al AAS.¹⁷ Su composición es muy diferente a la de la aspirina y a la inversa de ésta, no inhibe el sistema de la ciclooxigenasa.¹⁸ En cambio, tiene un anillo pirazol, que la hace semejante a las pirazolonas.

En Venezuela, Sánchez-Borges y Suárez-Chacón estudiaron la sensibilidad a tartrazina, benzoato de sodio y metabisulfito de sodio en 98 pacientes con urticaria crónica idiopática, angioedema o reacciones anafilactoides. Utilizando un método doble-ciego placebo-controlado, encontraron 22,4% de sensibilidad a la tartrazina en pacientes con urticaria crónica/angioedema.¹⁹ El diagnóstico se hace con una prueba de provocación en la que se administra oralmente una sola dosis de 25 ó 50 mg de tartrazina contenida en una cápsula de gelatina .76,¹⁹ Personalmente, realicé la prueba oral a este colorante y a otros usados en la industria alimentaria* en 10 niños y 10 adultos, todos sin intolerancia a la aspirina y utilizando el colorante disuelto en 200 ml de agua. En previsión de una reacción

* Otros colorantes edibles han sido también incriminados en la producción de efectos adversos. Los tests diagnósticos usuales incluyen el FD&C rojo #3 (eritrosina); FD&C rojo #40 (Allura Red, Allied Chemical), FD&C amarillo #6 (Sunset yellow, FCF) FD&C azul # 1 (Azul brillante, FCF); FD&C azul #2 (indigo carmín), todos permitidos desde hace años por la FDA para ser usados como colorantes en alimentos y medicamentos. Tienen una composición química compleja en nada parecida a la del ácido acetilsalicílico. La tartrazina, el rojo #40 y el amarillo #6 son colorantes diazoicos, esto es, tienen un enlace -N=N-.

sistémica, colocaba sublingualmente 10 ml de la solución y esperaba 10-15 minutos antes de administrar la dosis completa. Sólo un caso dio resultado positivo dudoso (sólo picor) a la tartrazina y al rojo #40. De comprobarse la intolerancia, el tratamiento consistiría en eliminar el producto de la dieta habitual del paciente, lo que es poco menos que imposible. Sin embargo, cabe la posibilidad, en los casos positivos, de que el paciente tolere las mínimas cantidades fraccionadas que ingiere con los alimentos, pero no la dosis masiva usada para la prueba. La tartrazina es permitida como aditivo alimentario por la FDA aunque con indicación de su presencia en la etiqueta acompañante. Por lógica precaución deberá evitarse efectuar el test diagnóstico en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Las reacciones adversas a la epinefrina* son frecuentes debido a su enérgico efecto vasoconstrictor. Ello es muy común en pacientes odontológicos en los que la adrenalina, usualmente al 1:100.000, es inyectada mezclada al anestésico para disminuir su absorción y rebajar el sangramiento local. En algunos pacientes es absorbida localmente en forma rápida, produciendo una sensación generalizada muy desagradable. El efecto al que hago referencia aquí relativo a 2 pacientes es distinto y más que como alérgicos, podrían considerarse como idiosincrásicos. Urbach & Gottlieb²¹ estiman que el único caso que consideran como auténtico de hipersensibilidad a la adrenalina es el descrito por Dumm²² en 1941. Todos los demás se explicarían por la contaminación con los tejidos animales de cuyas suprarrenales era extraída la adrenalina por ese entonces.²³ Ya desde los años 40 se utilizaba la adrenalina sintética (Winthrop) y progresivamente reemplazó a la extraída de las suprarrenales. Hoy en día se atribuye las reacciones adversas que produce la adrenalina a la exageración de su efecto farmacológico, ya sea por dosis excesiva o, al tratarse de dosis bajas, por la particular sensibilidad de algunos sujetos. Uno de los casos que se incluyen en el Cuadro 4 pertenece a esa categoría, informando el paciente que cada vez que le inyectaban adrenalina le daba un «vahído». El otro es el caso peculiar de un estudiante de medicina de 20 años de edad, residente en Mérida. Me infor-

mó que 8 ó 9 meses antes le habían inyectado subcutáneamente en el brazo adrenalina al 1:1.000 para el tratamiento de un fuerte acceso de asma bronquial, enfermedad de la que sufría desde la niñez. A los 5 minutos le apareció una pápula en el sitio de la inyección, que se hizo seguidamente eritematosa. Conjuntamente presentó un fuerte dolor en todo el miembro. Poco después le apareció una erupción morbiliforme y máculas moradas en el mismo brazo. Todas las manifestaciones le desaparecieron en 24 horas sin tratamiento alguno. Tratando de reproducir la sintomatología, le efectué primero una prueba del pinchado con adrenalina al 1:1.000, apareciéndole a los 5 minutos un círculo blanquecino de 3 cm de diámetro alrededor del sitio de la puntura. Luego le efectué pruebas intradérmicas usando 0,05 ml de adrenalina a 10^{-6} y a 10^{-5} en forma sucesiva. En cada caso se formó alrededor del sitio de la inyección una zona de vasoconstricción blanquecina, de 5 cm de diámetro para la concentración a 10^{-5} y algo menor para la dilución a 10^{-6} , acompañada de una gran sensación de frialdad y de dolor en la zona que perduraron por más de 90 minutos. En el curso de las siguientes 24 horas no hubo aparición de dermatitis alguna. No he tenido ulterior contacto con este paciente que tan minuciosamente relató los síntomas que presentó. Podría catalogarse esta reacción como mixta ya que tiene características tanto de idiosincrasia como de alergia.

Los afectados por RAM pueden serlo a una o más drogas, según se detalla en el Cuadro 5. La cantidad de medicamentos implicados es inversamente proporcional al número de pacientes afectados y así, hubo 47 casos de reacciones adversas a una droga en tanto que hubo un sólo caso de intolerancia a 5 medicamentos. Asimismo, observando el rango de edades en que se produjeron las reacciones adversas, se nota una clara tendencia al incremento del número de medicamentos al que se es adverso a medida que aumenta la edad.

Al indagar la frecuencia de RAM y de dermatitis de contacto entre los 1.356 familiares de los 245 pacientes, se encontraron RAMs en 53 oportunidades (3,9%), cifra baja aunque aún

* La denominación de epinefrina²⁰, dada por el farmacólogo y químico fisiológico norteamericano JJ Abel al producto descubierto por él a fines del siglo XIX en las suprarrenales, es usada oficialmente en Estados Unidos. El de adrenalina fue acuñado por Takamine en 1901 para el producto cristalizado aislado por él de la médula suprarrenal, mientras trabajaba como químico consultante para Parke, Davis & Co. Esta firma lo adoptó como marca de fábrica. Adrenalina es el término usado oficialmente en Gran Bretaña, Alemania e Iberoamérica. El DRAE' acepta ambas acepciones, aunque da preferencia al de Adrenalina. Algo parecido sucede con el término aspirina, marca de fábrica de la Bayer para el ácido acetilsalicílico. El término «aspirina» es el acrónimo de acetil + spiraeic, antiguo nombre del ácido salicílico, existente en arbustos del género Spiraea.

comprendida entre el 0,2% y 29,3% que son los porcentajes reportados por autores norteamericanos con referencia a RAMs que precisan hospitalización." Se encontró dermatitis de contacto en 46 personas (3,4%), la mayoría en pacientes del sexo femenino reaccionando a metales ordinarios. Estas incidencias podrían ser las verdaderas, con la salvaguarda de que muchos casos pudieron haber sido no registrados, ya que en ambas ocasiones las indagaciones se realizaron por interrogatorio al paciente y no directamente a los familiares.

Un síntoma al que los médicos, incluyendo dermatólogos, alergólogos e inmunólogos no prestan la debida atención es el dermatografismo. Usualmente, cuando se le investiga durante el examen físico se lo hace incorrectamente, pasando por el antebrazo, a una presión no controlada, un objeto romo o puntiagudo, tal como la uña o un bajalengua entero o partido en diagonal. El dermatografismo fue junto con el picor el motivo primordial de consulta en 4 casos de esta casuística. Generalmente el paciente refiere que repentinamente siente picor en brazos, piernas, tronco o abdomen y al rascarse le aparecen habones lineales de color rosado, circundados por zonas eritematosas más o menos grandes. El picor persiste y el rascado multiplica la aparición de habones. Otras veces, en la variedad denominada de presión, el paciente presenta los habones en los lugares de los antebrazos que presionan los filos de las mesas al escribir o comer, en la cara posterior de los glúteos y muslos al estarse sentado o en las plantas al estarse mucho tiempo parado. No es del caso entrar aquí a considerar su poco conocida etiopatogenia, pero en algunos casos parece mediar un mecanismo humoral (inmunológico u otro) siendo posible efectuar su transferencia pasiva (Fig. 3).*

El dermatografismo fue encontrado en una alta proporción de esta casuística. En el total de los 245 pacientes, 55 (24,4%) mostró resultados positivos (+ a ++++) y 190 fueron negativos (77,5%). Entre los negativos se incluyeron 22 pacientes

que respondieron con la respuesta denominada sensibilidad o reacción intrínseca de la piel. Si se considera el dermatografismo sólo en los 132 casos con dermatitis (acompañada o no de síntomas respiratorios), la positividad es significativamente mayor: 48 casos (36,4%) positivos (+ á ++++ y 71 negativos (53,8%) incluyendo 16 con sensibilidad intrínseca. Este hecho indica que el dermatografismo se exagera en los casos con manifestaciones cutáneas y por ello es conveniente tratar sintomáticamente este molesto síntoma, conjuntamente con los síntomas de ansiedad que muchas veces presentan estos pacientes. Así, entre los 71 casos negativos anteriores, 19 (26,7%) mostraron el síndrome ansio

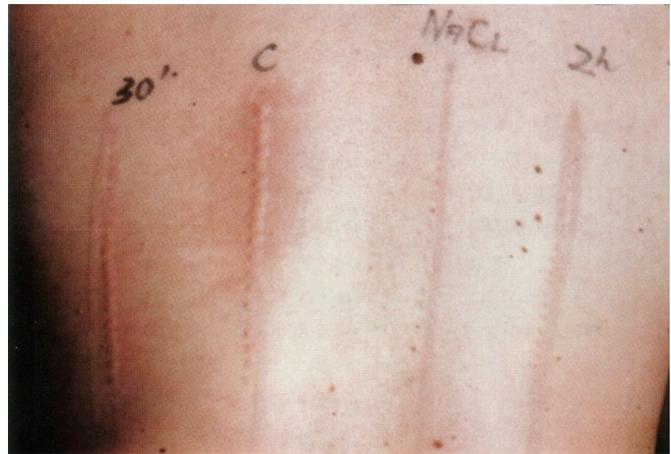


Fig. 3. Lectura final de una prueba de transmisión pasiva de dermatografismo, a las 48 horas de haberse inyectado el suero del paciente a un recipiente normal (ver texto). La columna marcada C es dónde se transfirió el suero del paciente, produciéndose una reacción francamente positiva al pasar el dermatografómetro con 300 gr de peso. La reacción fue negativa en los puntos inyectados con solución isotónica de NaCl. En la columna marcada 30', dónde se inyectó el suero del paciente calentado en baño maría durante 30 minutos a 56° C, también se produjo una reacción positiva. En cambio, el dermatografismo fue negativo en la columna inyectada con suero calentado durante 2 horas, lo que es índice de la destrucción por el calor del mecanismo (inmunológico u otro) por el cual fue posible la transferencia pasiva.

* En las II Jornadas Venezolanas de Alergia e Inmunología (Caracas, Octubre 1977), tuve la oportunidad de presentar dos casos de fuerte dermatografismo de causa desconocida en los que fue posible realizar la transferencia pasiva. 24 Señalaba que para lograr éxito era necesario inyectar al recipiente el suero del paciente, en la forma lo mas rápida posible después de ser obtenido. El modus operandi consistía en obtener asépticamente 20 ml de sangre del paciente, verterla en tubos de centrifuga estériles y apenas comenzada la coagulación centrifugarla durante 15 minutos a velocidad moderada (2000 g). En esta forma, a la par que se completaba la coagulación, se forzaba la retracción del coágulo y era posible obtener varios ml de suero. Este se aspiraba con jeringuillas de tuberculina y se inoculaba intradérmicamente en la espalda de un recipiente normal. Se inyectaban unos 12 puntos a intervalos de 0,5 cm con porciones de 0,05 ml de suero. El conjunto adoptaba una disposición vertical lineal. Simultáneamente se formaban dos columnas adicionales paralelas que servían como controles: una de suero salino al 0,9% y otra con suero no calentado del paciente. La prueba (challenge) se efectuaba 48 horas después. Sospechamos que se trataba de una reacción mediada por IgE porque el calentamiento del suero a 56°C durante 2 horas inhibía la transferencia pasiva. Un calentamiento menor no la inhibía o lo hacía parcialmente. Esta investigación quedó inédita, al no tener la posibilidad de efectuar pruebas adicionales, p.e. la investigación de un sistema enzimático tipo bradiquinina o la absorción de la IgE por anti-IgE. Esta última hubiera probado si se trataba o no de una reacción mediada por IgE.

so, en tanto que estuvo presente en 28 (58,3%) de los 48 casos con dermatografismo positivo. Este hallazgo lleva a considerar el dermatografismo como un valioso parámetro adicional en el diagnóstico de los trastornos ansiosos generalizados.* A diferencia del conocido problema del huevo y la gallina, me inclino a considerar que el dermatografismo es aquí una manifestación cutánea del estado ansioso y no al revés, ya que muchos ansiosos desconocen que padecen de dermatografismo -a menos de que sea muy fuerte-, siéndoles detectado en el curso de la exploración clínica con el dermatógrafo.

Hay finalmente un aspecto de las RAM que he dejado de último y que se refiere al aspecto hereditario de estas afecciones. Como lo decía al comienzo, constituyó uno de los objetivos principales de esta revisión.

En cepas de animales endogámicos, esto es, provenientes de padres con características genéticas parecidas (inglés: inbred animals) la respuesta inmune a conjugados de proteína-hapteno parece estar bajo control genético y posiblemente relacionados con los genes de histocompatibilidad, pero en humanos no hay mucha información a este respecto. Recientemente se ha informado de una predisposición familiar a las drogas antimicrobianas²⁶ y desde hace más de 20 años se conoce que la susceptibilidad a la nefropatía en pacientes reumáticos tratados con oro o penicilamina está asociada con el fenotipo HLA-DR3 y que genes HLA específicos están asociados con el lupus eritematoso inducido por la hidralazina, la agranulocitosis determinada por el levamisol y la necrólisis epidérmica tóxica producida por sulfonamidas.²⁷ Asimismo, más recientemente se ha encontrado que el fenotipo HLA-DQw2 puede predisponer a las reacciones a la aspirina y el B7DR2, DR3, a la alergia a la insulina.²⁶ Finalmente, un fenotipo que determine una baja Nacetilación y el fenotipo de la destoxificación de la hidroxilamina parecen predisponer a reacciones a drogas como las sulfonamidas y procainamida.²⁸

El papel de la atopía como predisponente a las RAM es discutible. Así, no hay correlación entre constitución atópica y la incidencia de alergia a la penicilina,²⁹ pero sí

la habría en el caso de las reacciones pseudoalérgicas a los medios de contraste yodados, aunque esta asociación no es nada clara.¹⁴ En esta casuística, la incidencia de RAM resultó ser muy parecida en atópicos y en no-atópicos (29,6% vs 30,5%). En cambio, si se considera el conjunto de las reacciones cutáneas, algunas de ellas mostraron individualmente ser más numerosas en atópicos que en no-atópicos y viceversa (Cuadro 11). La dermatitis de contacto fue más numerosa entre no-atópicos que en atópicos (23,0% vs 12,4%).

Kurtz et al³⁰ informaron hace poco de una marcada correlación entre historias de pacientes y las de sus familiares de 1 er grado en relación a la presencia de reacciones

Cuadro 11
Incidencia de manifestaciones cutáneas en pacientes atópicos y no atópicos

	Atópicos*		No Atópicos	
	Nº	%	Nº	%
Urticaria crónica	22	22,9	10	27,7
Urticaria aguda	19	19,8	4	11,1
Dermatitis atópica	18	18,7	0	0
D. pápulo-eritematosa	14	14,6	8	22,2
Angioedema (como síntoma único)	7	7,3	2	5,6
D. morbiliforme	5	5,2	2	5,6
Dermografismo (como síntoma único)	2	2,1	2	5,6
Picor (como síntoma único)	2	2,1	2	5,6
D. pápulo-vesiculosa	2	2,1	2	5,6
D. eritemato-descamativa	2	2,1	1	2,7
D. máculo-eritematosa	1	1,0	3	8,3
Foliculitis	1	1,0	0	0
Glosodinia	1	1,0	0	0
Totales	96	100,0	36	100,0
Como acompañantes:				
Dermografismo**	32	36,8	16	44,4
Angioedema	24	27,6	11	30,5
Picor	11	12,6	8	22,2

* Están incluidos los pacientes que presentaron manifestaciones respiratorias acompañando a las cutáneas

** Los pacientes con sensibilidad cutánea o reactividad intrínseca de la piel se consideraron como negativos.

* La denominación de trastornos ansiosos generalizados (TAG) (Generalized Anxiety Disorders) es empleada actualmente por psicólogos y psiquiatras en lugar del antiguo término de neurosis de angustia, que siempre me pareció muy descriptivo. Los TAG los definen como «ansiedad excesiva y angustia ocurriendo por más y no menos de 6 meses, en eventos o actividades tales como el trabajo y el rendimiento escolar». Sus parámetros diagnósticos pueden consultarse en el DSM-IV.²⁵

inmunológicas a medicamentos en general y a antibióticos en particular, sugiriendo la existencia de un componente genético en las reacciones inmunológicas a drogas.

Los pacientes con RAM informan, ya espontáneamente o durante el interrogatorio clínico, que muchos familiares cercanos padecen o han padecido de las mismas. Con objeto de determinar si en realidad existe una asociación estadísticamente significativa entre factores hereditarios y RAM, se analizó la información suministrada por los pacientes acerca de sus propias reacciones y las de sus familiares cercanos (padres, hijos y hermanos) mediante la prueba chi-cuadrado (χ^2). Se observaron 25 casos (10,2%) de pacientes y sus familiares con RAM. Al comparar la distribución de frecuencias observada con la esperada se obtuvo un valor de $\chi^2_{(1)} = 3,19$, $p = 0,00$, significativo a un nivel de 5%. La conclusión es que existe una predisposición genética a sufrir de RAM en una muestra de 245 pacientes y sus familiares en 1 er grado.

Igual análisis se realizó para determinar si existe una asociación estadísticamente significativa entre factores hereditarios y la dermatitis de contacto. Se observaron 13 casos (5,3%) con dermatitis de contacto en pacientes y sus familiares cercanos, resultando una prueba chi-cuadrado significativa ($\chi^2_{(1)} = 6,41$, $p = 0,01$). Es decir, podemos asegurar con un 95% de confianza de que existe una relación de factores genéticos entre los que sufren de dermatitis de contacto y sus familiares de 1 er grado.

Con el conocimiento cada vez mayor del genoma humano, es muy probable que en un próximo futuro se pueda conocer la existencia de herencia a sufrir de una RAM a una determinada droga o sustancia química con la realización de una sencilla prueba de laboratorio.

Agradecimiento: Mi mayor agradecimiento a Libertad Polanco, Licenciada en Ciencias Estadísticas y Postgraduada Especialista en Análisis de Datos de Ciencias Sociales por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española, ed 21, Madrid 1992.
2. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, ed 13, Barcelona, Salvat, 1993.
3. The Merck Index, ed 12, Susan Budari et al, editores. Whitehouse Station NJ, Merck & Co, Inc, 1996.
4. The Merck Index, ed 9. Windholz, M et al editores. Rahway, NJ, Merck & Co, Inc, 1976.
5. Spilva de Lehr A. Guía de las Especialidades Farmacéuticas de Venezuela, ed 15, Caracas, 1980/1981.
6. Spilva de Lehr A, Muktans Y. Guía Spilva de las Especialidades Farmacéuticas, ed 26. Caracas, 2000/2001.
7. Physicians' Desk Reference (PDR), 54a edición. Montvale, NJ, Medical Economics Co, Inc, 2000.
8. Stern RS, Chosidow OM, Wintroub BV. Cutaneous Drug Reactions. Cap. 59 del Harrison's Principles of Internal Medicine, ed 15, vol 1, 336-342. New York, McGraw Hill, 2001.
9. Wood, AJJ. Adverse reactions to drugs. Cap. 71, Harrison's Principles of Internal Medicine, ed 15, pp 430-438. Braunwald, E, Fauci AS, Kasper DL, et al editores. New York, McGraw-Hill, 2001.
10. Ebken RK, Bauschard FA, Levine MI. Dermographism: its definition, demonstration and prevalence. J. Allergy 1968; 41:338-343.
11. Bart RS, Ackerman AB. Urticaria; dermatographism. Arch Dermatol 1966; 94:716-719.
12. Gamboa-Salazar A. Dermografismo. Descripción de un nuevo aparato para su exploración. (Comunicación preliminar). IV Jornadas Venezolanas de Medicina Interna, Resúmenes de los trabajos presentados, pp 27-28. Barquisimeto, 19-23 Abril 1972.
13. Coombs RRA, Gelj PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: Gelj PGH, Coombs, RRA y Lachmann PI. Clinical aspects of Immunology, ed 3, pp 761781. Oxford, Blackwell, 1975.
14. Patterson R, Grammer LC. Greenberger PA. Allergic Diseases. Ed 4. Filadelfia, Lippincott, 1993.
15. Brown EA. Problems of drug allergy. JAMA 1955; 157:814-819.
16. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. J Allergy Clin Immunol, 78 supl 1985; 182-191.
17. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 1979; 64:500-506.
18. Gerber JG, Payne NA, Oelz O et al. Tartrazine and the prostaglandin system. J Allergy Clin Immunol 1979; 63:289-294.
19. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R. Additives in allergic or pseudoallergic reactions. En: Progress in Allergy and Clinical Immunology, vol 1, Kyoto. Proceedings of the XIV International Congress of Allergology Clinical Immunology, Kyoto, October 13-18, 1991; 333-338. 1992; Seattle, Hogrefe & Huber.
20. Remington's Pharmaceutical Sciences, Martin EW, editor. Ed. 13, Cap. 55: Sympathomimetic drugs, pp 957-975. Easton, Penn, Mack Publishing Co, 1965.
21. Urbach E, Gottlieb PM. Allergy, ed 2, New York, Grune & Stratton, 1946.
22. Dumm JF. Prensa Med. Argent 1941; 28:303 (cit por Urbach, ref 21).
23. Cohen AE, Waterstone BA. Epinephrine hypersensitivity. Report of 2 cases. 1. Allergy 1940; 11 :393-397.
24. Benaim-Pinto C, Gamboa A, Mugarra X et al. Transferencia pasiva del dermatografismo. Presentado en las II Jornadas Venezolanas de Alergia e inmunología. Caracas, TESA, Oct 5-7, 1977 (inédito).
25. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Ed 4. American Psychiatric Association. Washington DC, 1994; 432-436.
26. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. BMJ 1998; 316:1511-1514.
27. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C et al: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. Arch dermatol 1987; 123:1171-73.
28. Sullivan TJ. Drug allergy. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al: Allergy. Principles and Practice, Ed 3, vol II, p 1526. St Louis, Mosby, 1988.
29. Sogn DD. Penicillin allergy. 1 Allergy Clin Immunol 1984; 74:589-593.
30. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF Jr. Evidence for familia; aggregation of immunologic drug reactions. J Allergy Clin Immunol 105:184-185, 2000.