



Reacciones alérgicas a medicamentos

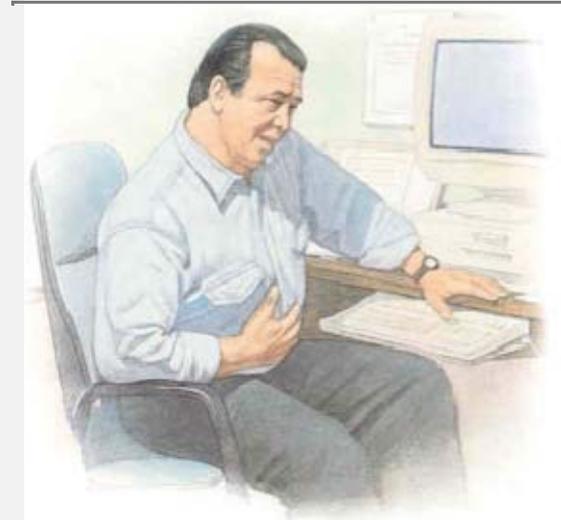
Dra. Esther Moreno Rodilla

Unidad de Alergología e Inmunología Clínica

Hospital Universitario de Salamanca

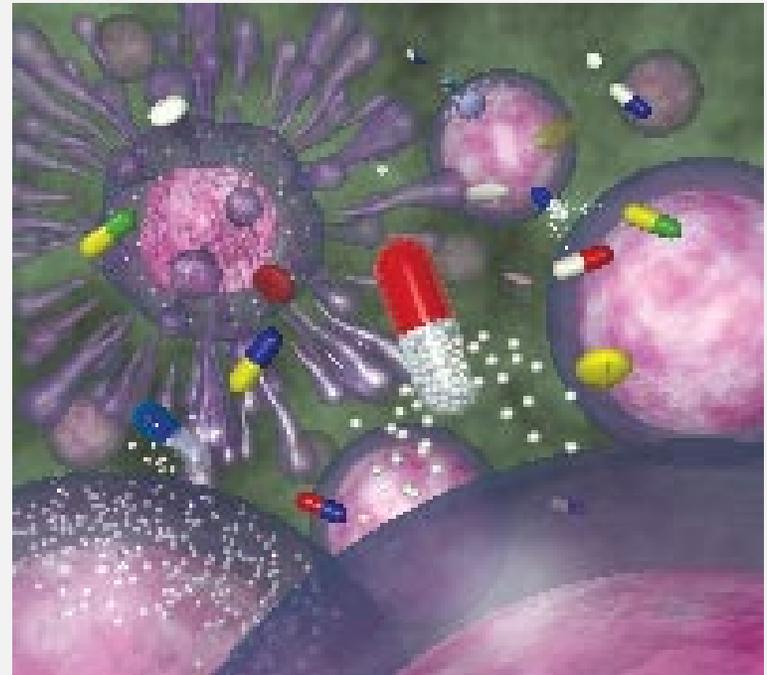
Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

- Clasificación de Rawlins and Thompson
 - Reacciones de tipo A: Predecibles y dependientes de dosis. Consecuencia directa o indirecta del efecto farmacológico (80-90%).
 - Tipo B o imprevisibles: No relación con el efecto farmacológico (10-15%).
 - **Reacciones de intolerancia y de alergia**
 - Otra clasificación posterior incluye otros parámetros: dosis respuesta, curso en el tiempo y susceptibilidad



Reacciones alérgicas a medicamentos

- Según el Comité de Revisión de la Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergología:
 - La **alergia a medicamentos** hace referencia a una reacción en la que puede demostrarse un mecanismo inmunológico
 - Las reacciones similares a las alérgicas en las que no se puede demostrar un mecanismo inmunológico deberían ser clasificadas como **reacciones de hipersensibilidad no inmunológicas**.



Reacciones alérgicas a medicamentos: epidemiología

- La mayoría de los estudios epidemiológicos se han realizado sobre reacciones adversas en general
- La mayoría se basan en la relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de los síntomas sin demostración mecanismo inmunológico implicado.
- En los estudios epidemiológicos nos encontramos tanto con:
 - Infradiagnósticos debido a una falta de notificación de reacciones
 - Sobrediagnósticos debido a que con frecuencia a cualquier reacción no explicable se le atribuye el término de “alergia”.



Reacciones adversas a medicamentos: epidemiología

Lazarou J y col. JAMA 1998; 279: 1200-1205

- Meta-análisis de 33 estudios de USA entre 1966 y 1996:
- RAM en 15% de los pacientes hospitalizados (6,7% graves)
- Incidencia de hospitalizaciones debidas a RAM entre un 3.1% y un 6.2%

Thong BY y col. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90:

342-347

- Frecuencia de alergia en pacientes hospitalizados fue de 4,2 por 1.000 con una mortalidad de 0,09 por 1.000
- Manifestaciones cutáneas las más frecuentes (95,7%) y sistémicas en un 30%
- Antibióticos y anti-epilépticos responsables del 75% de las reacciones



Reacciones alérgicas a medicamentos: epidemiología

Gomes E y col. Clin exp Allergy 2004; 34: 1597-1601

- Estudio en Oporto (Portugal) de prevalencia de alergia a medicamentos en la población general
- 7,8% (181 de 2039) de prevalencia de alergia por autodiagnóstico
- La mayoría fueron reacciones inmediatas (43%) que tuvieron lugar el primer día del tratamiento (78,5%).
- Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos betalactámicos seguidos por los AINE



Reacciones alérgicas a medicamentos: epidemiología

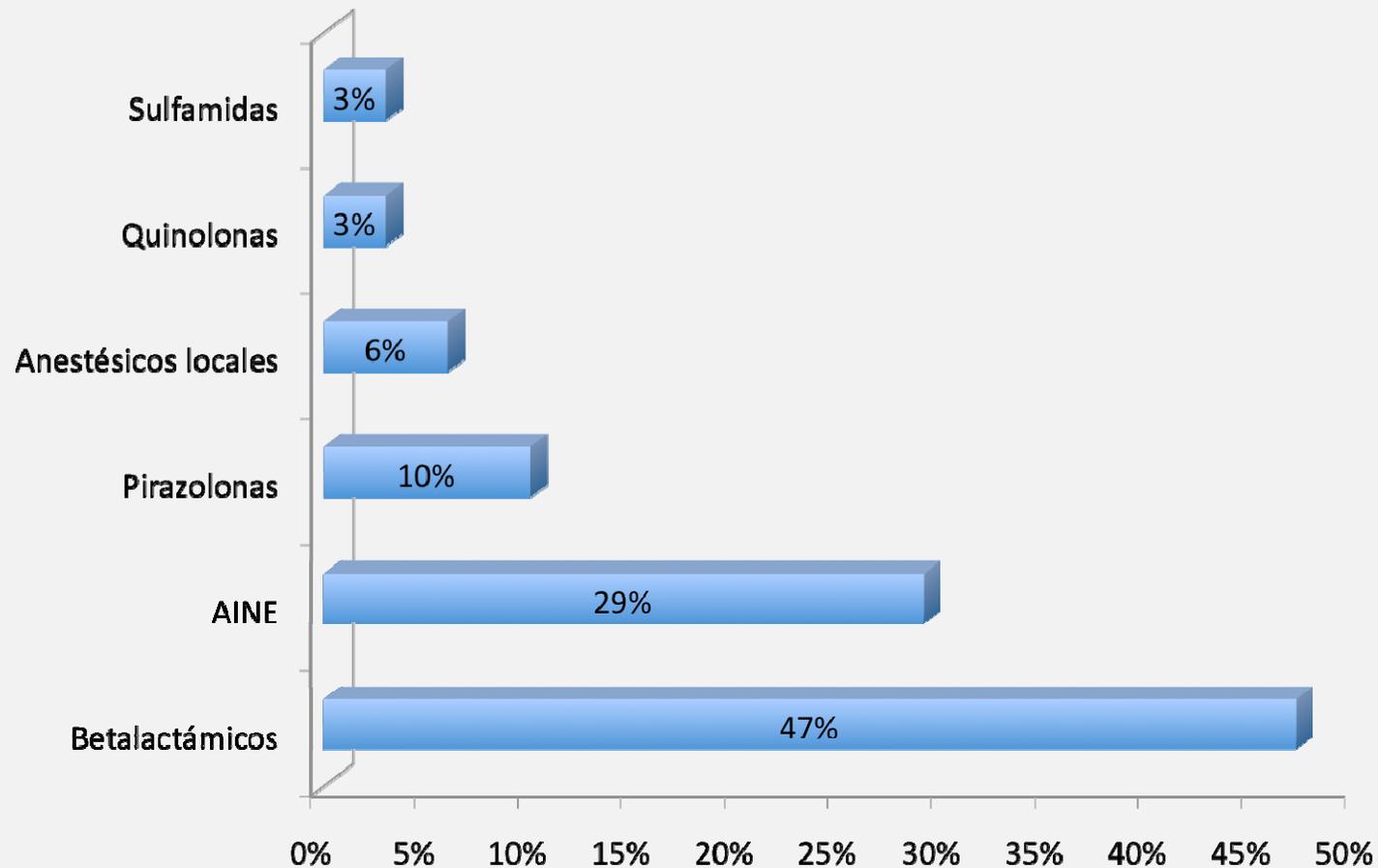
ALERGOLÓGICA 2005

- Encuesta realizada a nivel nacional (300 alergólogos y 4500 pacientes):
 - Las reacciones adversas por medicamentos suponen el tercer motivo de consulta alergológica (después de la rinoconjuntivitis y el asma)
 - Representan el 14,7% de los pacientes que acuden a las consultas de Alergología con un aumento desde el último informe del año 1992 donde se registró un 12%.
 - Derivados predominantemente por médicos de atención primaria (61,4%).

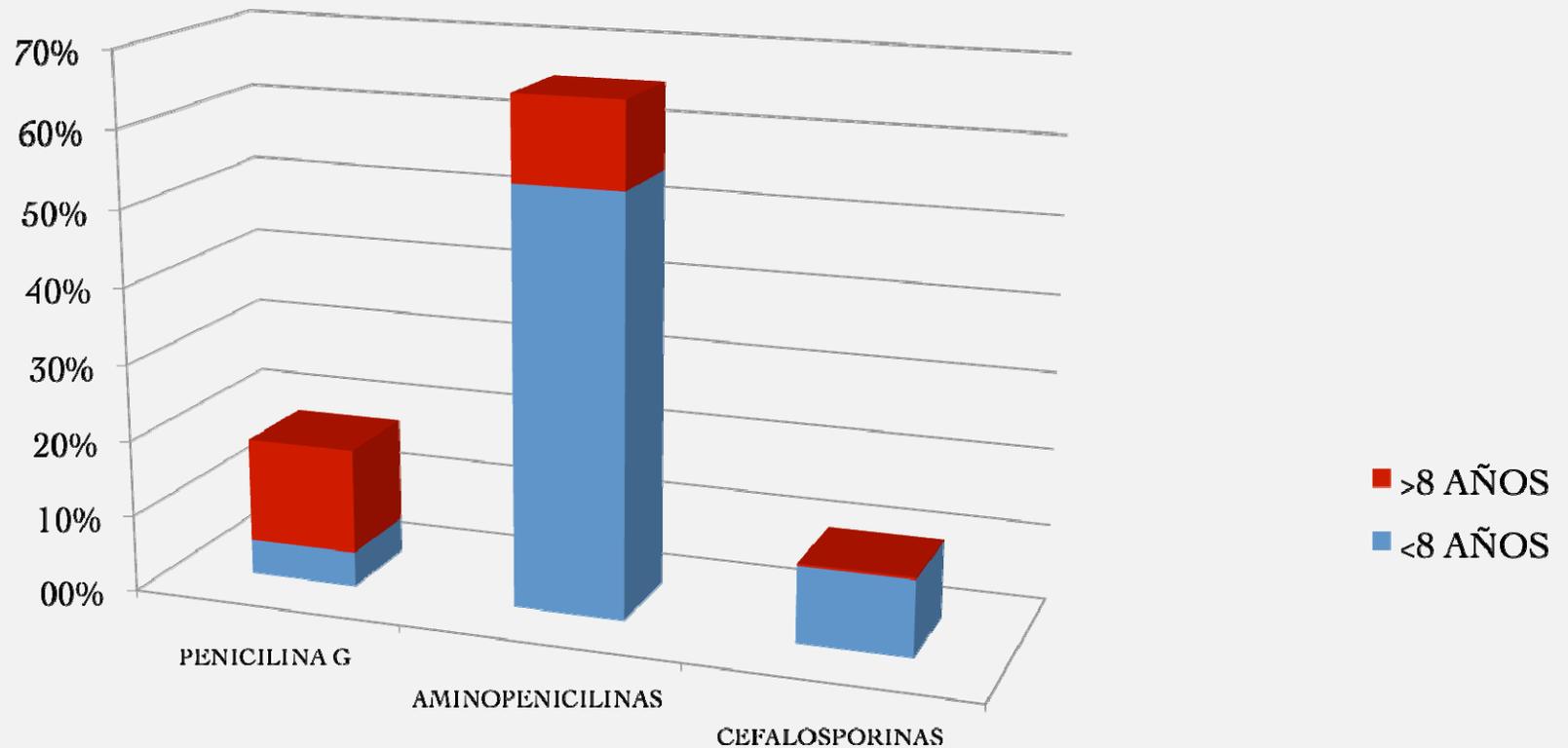


Reacciones alérgicas a medicamentos

Agentes etiológicos



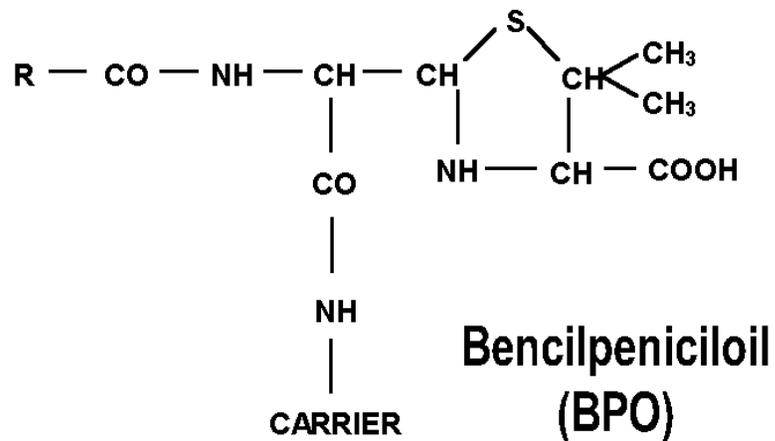
CAMBIO EN EL TIEMPO DEL PATRÓN DE ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS



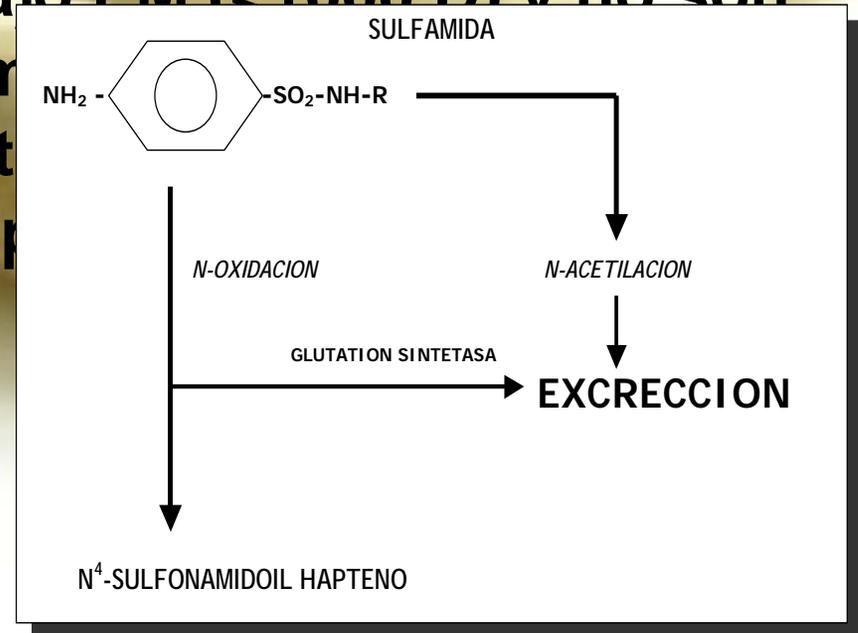
Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Salamanca

Reacciones alérgicas a medicamentos: Factores de riesgo

- Fármacos y respuesta inmune**



Los medicamentos son compuestos
de bajo PM (<1000 D) y no son
inmunitarios.



Reacciones alérgicas a medicamentos: Factores de riesgo

Edad:

- Adultos (>exposición)

Sexo:

- Mujeres

Atopia:

- No más frecuentes pero si reacciones más graves

Aumenta el riesgo

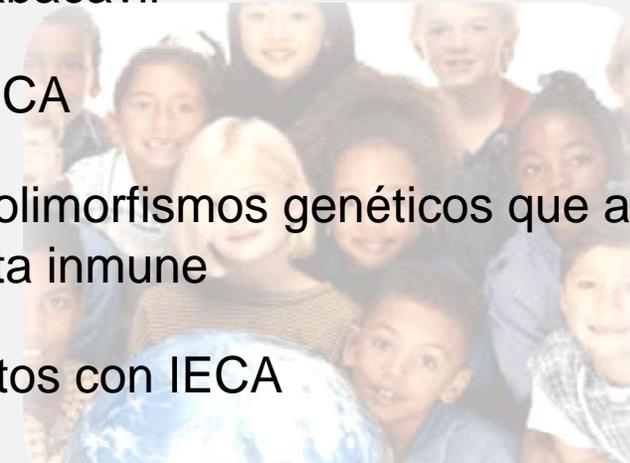
- Nº de dosis administradas
- Mayor duración del tratamiento
- Tratamientos discontinuos y múltiples



Reacciones alérgicas a medicamentos: Factores de riesgo

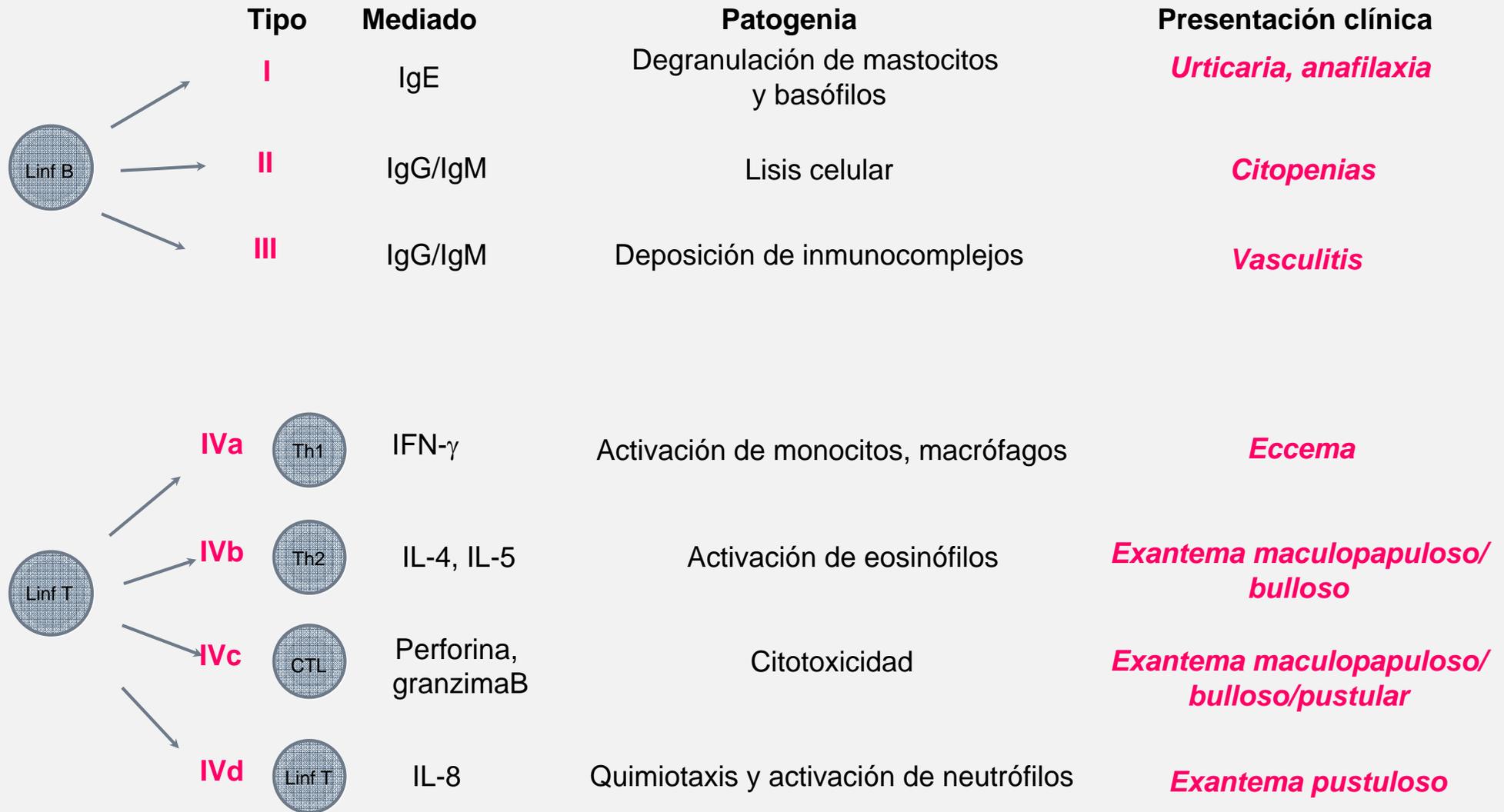
Factores étnicos y genéticos

- Caucásicos más frecuente hipersensibilidad a abacavir
- Afroamericanos mayor frecuencia de RA con IECA
- Las diferencias étnicas pueden ser debidas a polimorfismos genéticos que afectan al metabolismo de los fármacos o a la respuesta inmune
- Individuos con genotipo ECA II: > riesgo de tos con IECA
- S^o Hipersensibilidad por abacavir asociado a HLA-B*5701 y a su combinación con una variante haplotípica de Hsp70-Hom
- S^o de Stevens-Johnson/NET por carbamacepina: asociación a variantes de genes de Hsp70 y HLA-B*1502 (población Han China)
- Intolerancia a AINE y alergia a beta-lactámicos: descritos varios polimorfismos genéticos



Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas

Gell y COOMBS (1968) y revisada por Pichler (2003)



Reacciones alérgicas a medicamentos

Clasificación clínica

▪ *Reacciones inmediatas*

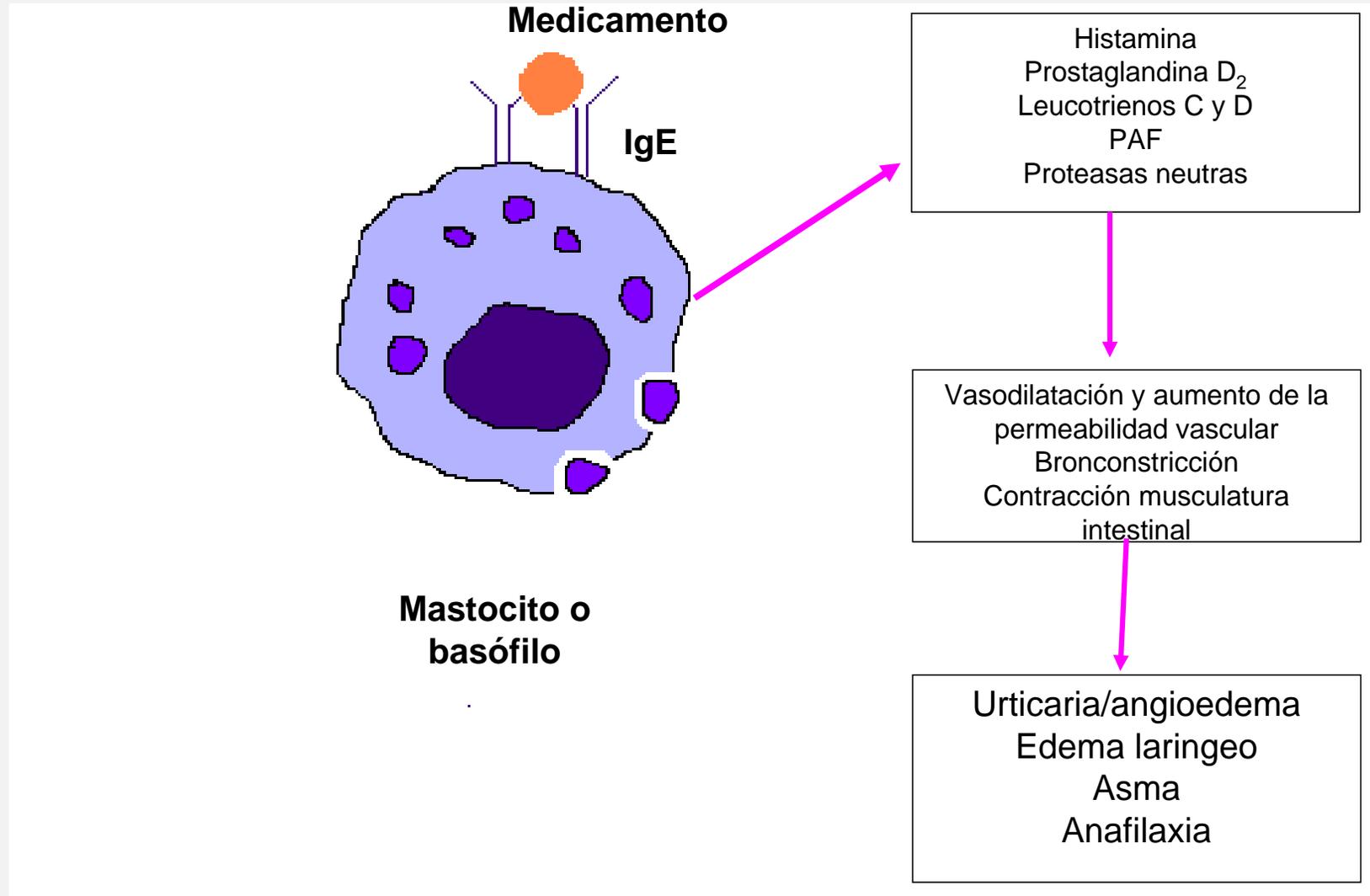
- Tiempo de latencia < 1 hora
- Patogenia: hipersensibilidad inmediata tipo I (IgE).

▪ *Reacciones no inmediatas*

- Tiempo de latencia: horas, días, semanas.
- Patogenia: restantes mecanismos de hipersensibilidad, especialmente tipo IV



Fármacos y respuesta inmune: Reacciones inmediatas



Reacciones alérgicas a medicamentos ¿Cómo se manifiestan?

Urticaria y angioedema



Fármacos y respuesta inmune: Reacciones no inmediatas

The diagram illustrates the four types of Type IV hypersensitivity reactions, which are cell-mediated. A central T_H1 cell is shown releasing IFN- γ , IL-5, and IL-8. These cytokines lead to the following subtypes:

- Type IVa:** Associated with IFN- γ release, leading to conditions like erythema multiforme (top left photo).
- Type IVb:** Associated with IL-5 release, leading to conditions like drug-induced exanthema (bottom left photo).
- Type IVc:** Associated with IL-8 release, leading to conditions like severe drug-induced exanthema (top right photo).
- Type IVd:** Associated with IL-8 release, leading to conditions like severe drug-induced exanthema (bottom right photo).

CELL-MEDIATED exanthems

Pichler. Ann Intern Med. 2003 ;139:683.



Reacciones alérgicas a medicamentos: ¿Cómo se manifiestan?

Exantema maculo-papuloso



Exantema fijo

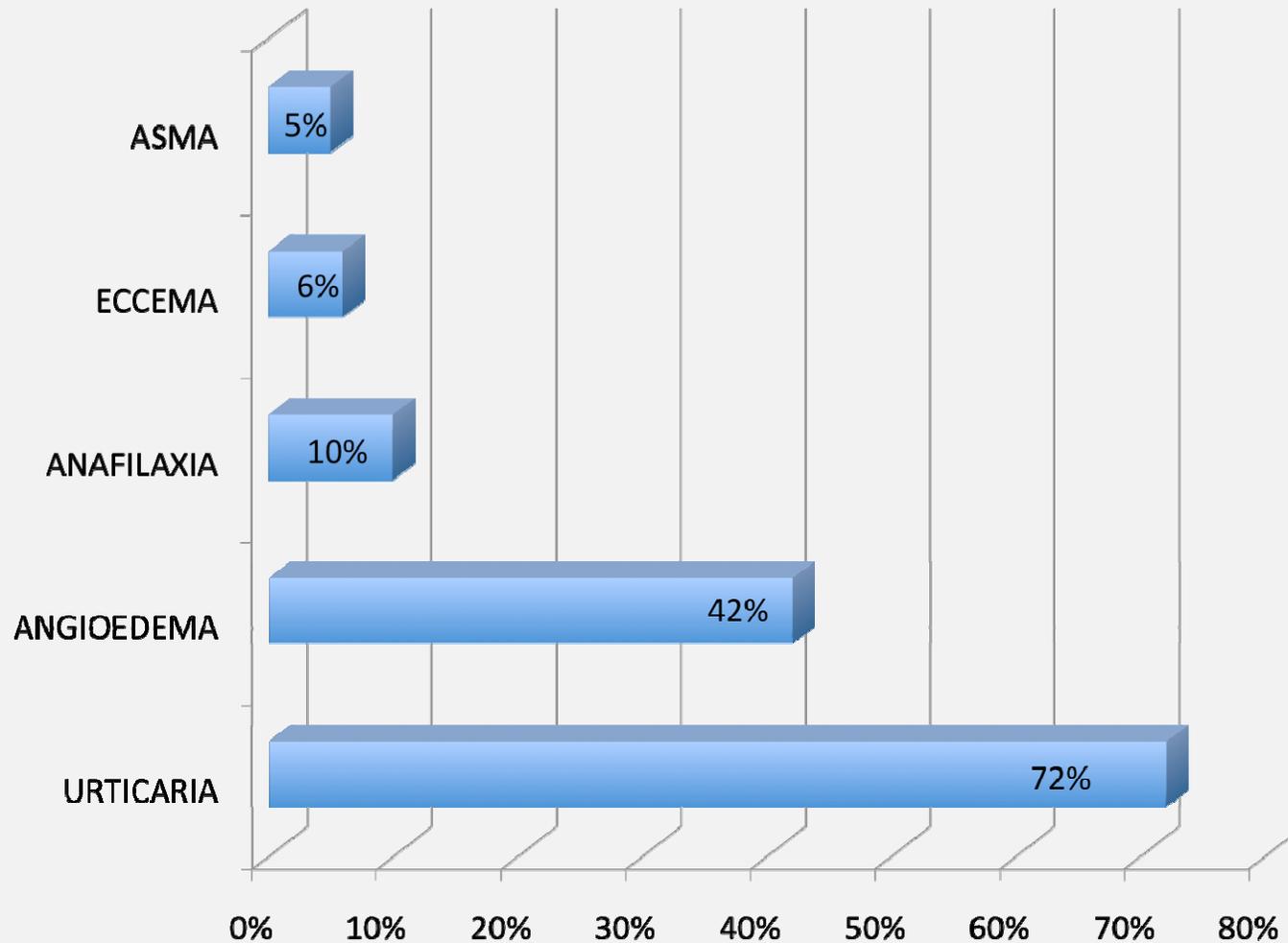


Reacciones alérgicas a medicamentos ¿Cómo se manifiestan?

Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica



Reacciones alérgicas a medicamentos ¿Cómo se manifiestan?



Alergológica 2005

Reacciones alérgicas a medicamentos Diagnóstico

Historia clínica detallada

- Medicamento sospechoso, vía de administración
 - Otros medicamentos administrados concomitantemente
- Cronología
 - Tiempo transcurrido desde la reacción hasta la consulta
 - Dosis administradas
 - Periodo de latencia desde la última dosis
- Tipo de reacción adversa (Anafilaxia, Urticaria, Exantemas)
- Tolerancia previa del fármaco sospechoso
- Medicamentos tolerados posteriormente

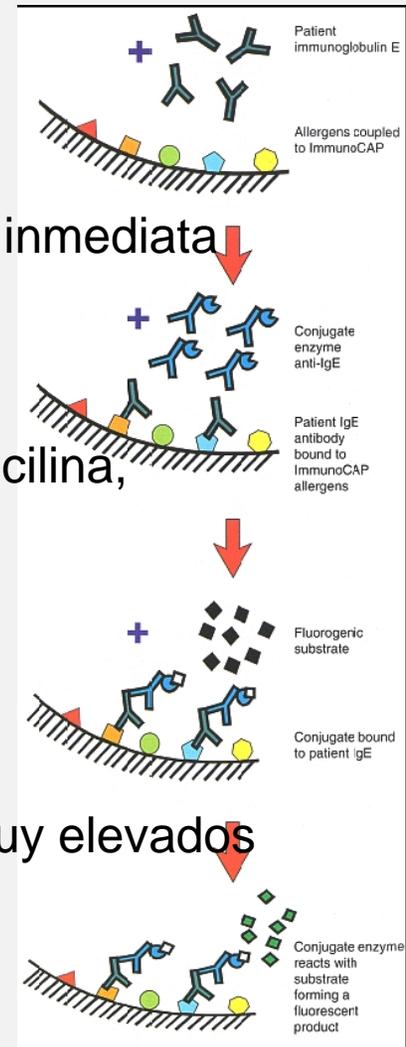


Reacciones alérgicas a medicamentos

Diagnóstico

Determinación de IgE específica

- Indicada en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (Mediante RAST o CAP)
- Disponible sólo para un pequeño número de medicamentos (penicilina, amoxicilina, pirazolonas, relajantes musculares, insulina)
- Sensibilidad diagnóstica muy baja
- Posibilidad de falsos positivos en casos de niveles de IgE total muy elevados



Reacciones alérgicas a medicamentos

Diagnóstico

Test de activación de basófilos (Basotest, FAST, Flow-CAST)

- Medición por citometría de flujo del marcador CD63 en los basófilos circulantes tras la incubación con el fármaco y otros alérgenos *in vitro* .
- Los datos preliminares resultan prometedores pero aún necesita más validación

Test de transformación linfocitaria (TTL):

- Incubación de los linfocitos con el fármaco para posteriormente medir la proliferación celular
- Los sujetos expuestos pero no alérgicos también pueden tener un TTL positivo.



Reacciones alérgicas a medicamentos

Diagnóstico

Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata: Prick e intradérmicas

- Rentabilidad variable
- Sensibilidad elevada en el caso de compuestos de PM elevado y otros como las penicilinas
- No utilidad en las reacciones no mediadas por IgE (exantemas, necrosis epidérmica)
- Inicialmente técnica de prick y en caso de negatividad en intradermorreacción



Reacciones alérgicas a medicamentos

Diagnóstico

- **Pruebas cutáneas en reacciones no inmediatas**
 - **Pruebas intradérmicas con lectura tardía y pruebas con Parches**
 - Pueden resultar útiles en algunas reacciones no inmediatas: dermatitis de contacto, algunos exantemas



Reacciones alérgicas a medicamentos

Diagnóstico

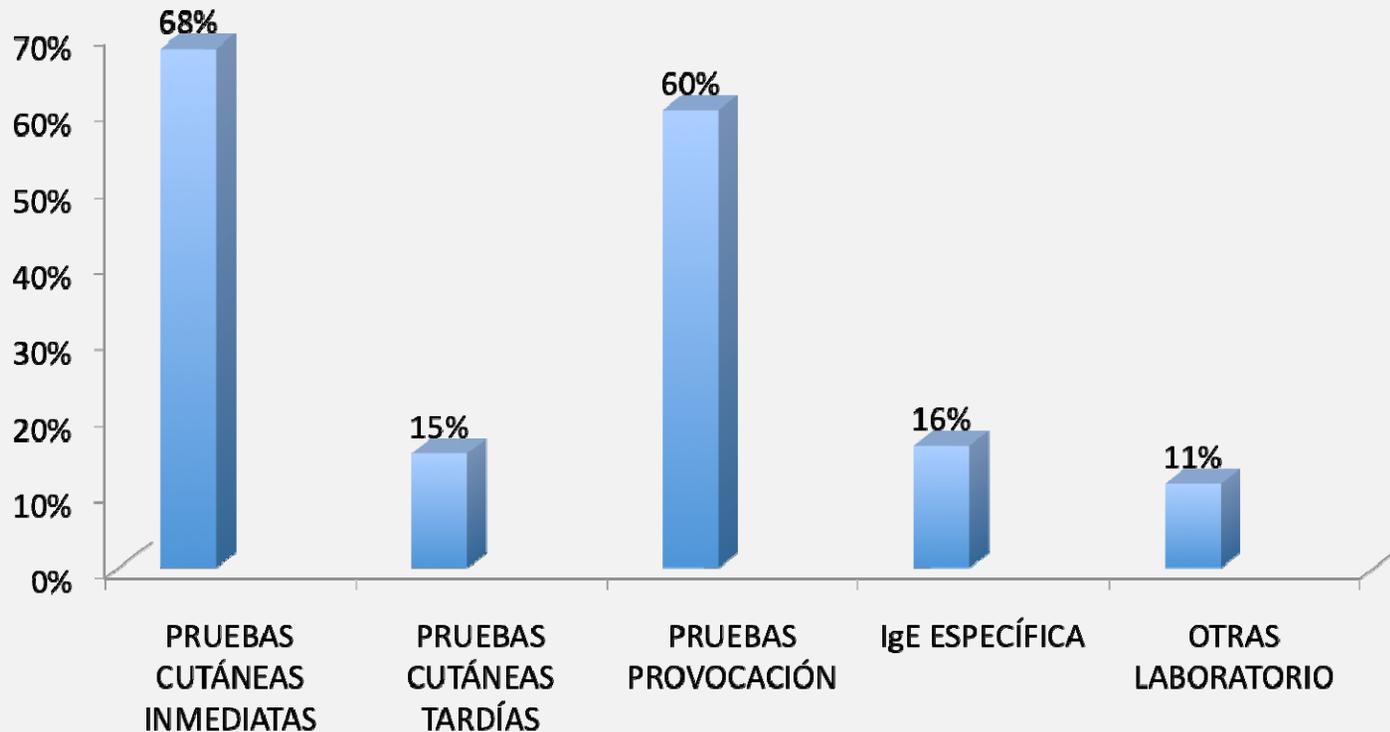
Prueba de exposición controlada

- Para descartar hipersensibilidad y confirmar la tolerancia al medicamento
- Administración de dosis crecientes del medicamento hasta llegar a una dosis terapéutica
- Indicado en caso de negatividad de las pruebas cutáneas cuando el medicamento se considere necesario para el tratamiento
- Contraindicaciones: Reacciones anafilácticas y ampollosas, enfermedades graves concomitantes



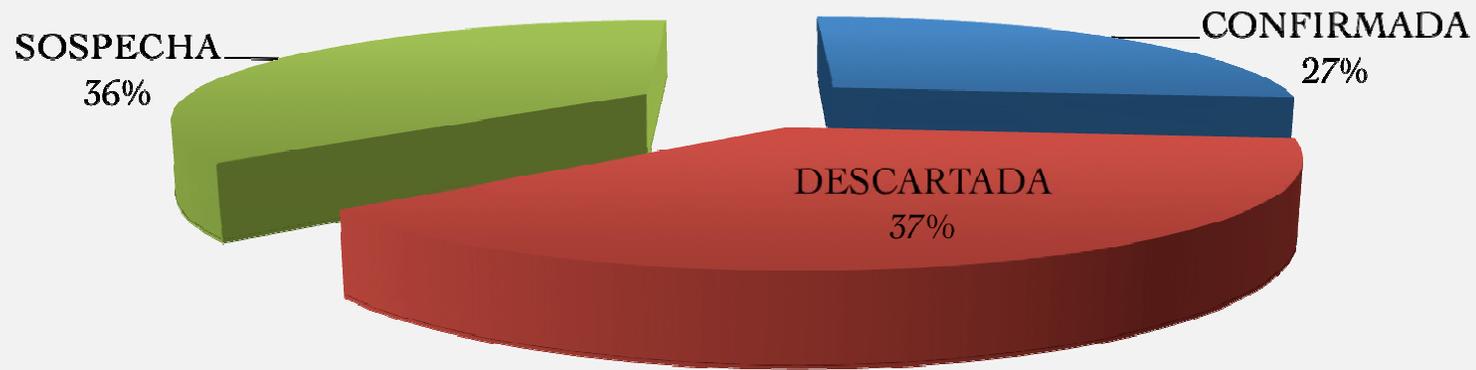
Reacciones alérgicas a medicamentos

Pruebas Diagnósticas



Reacciones alérgicas a medicamentos

Diagnóstico

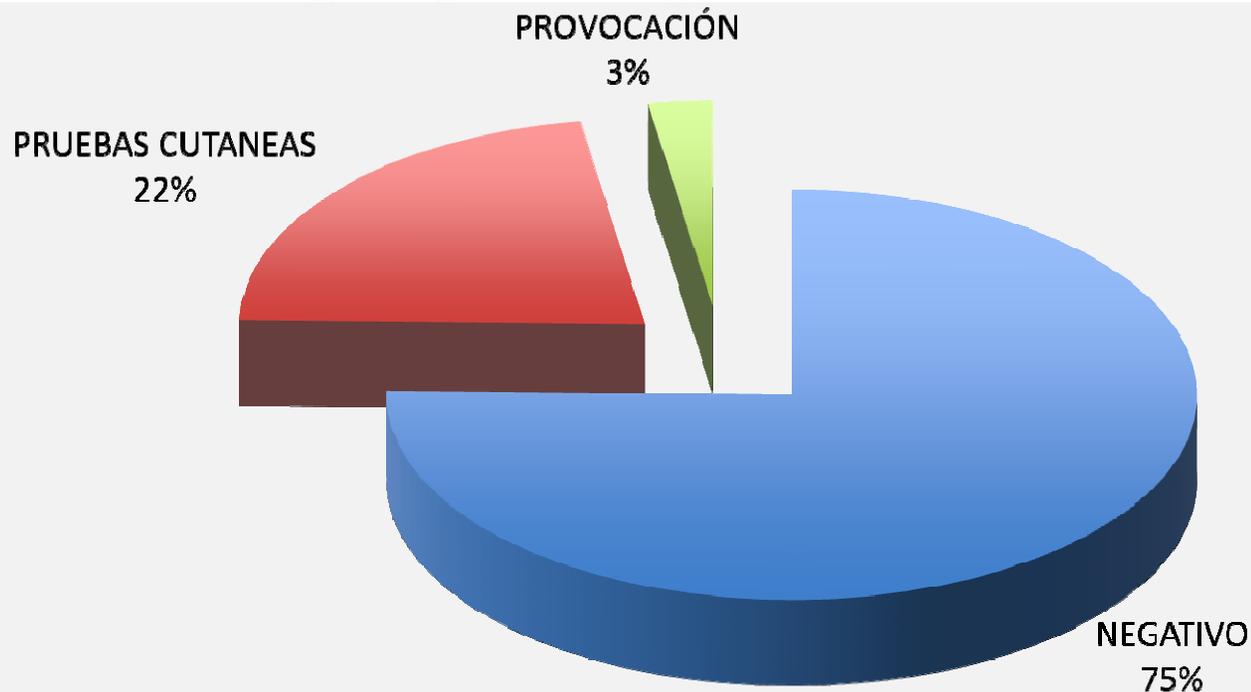


Mecanismo inmediato en el 65% de los casos



Diagnóstico de la alergia a antibióticos Betalactámicos

1260 Pacientes estudiados por sospecha de alergia a antibióticos Betalactámicos (1995-2007)



Conclusiones

- La incidencia de reacciones alérgicas a medicamentos no se conoce bien y los datos están:
 - Infravalorados por falta de notificación de reacciones
 - Sobrevalorados debido a la sobre-utilización del término de “alergia” ante cualquier reacción inexplicable
- La confirmación diagnóstica es complicada debido a la escasez de pruebas diagnósticas estandarizada
- El diagnóstico erróneo de alergia conlleva muchas veces a la utilización de alternativas terapéuticas menos efectivas, más costosas y más tóxicas
- El estudio alergológico permite el diagnóstico correcto en un porcentaje importante de casos



Propuestas para mejorar la situación actual

- Campañas para concienciar de la “obligación” de notificar las posibles reacciones alérgicas
- Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC
 - Creación de un registro de reacciones con fármacos “poco frecuentes”
- Desarrollo de Vías clínicas para el estudio de la alergia a medicamentos con implicación de los diferentes profesionales
- Estudios multicéntricos que nos permita tener una mejor perspectiva sobre:
 - La incidencia de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad
 - Factores de riesgo asociados
 - Diferencias entre poblaciones





Gracias

