

Mecanismos y manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad alérgica a fármacos

VII Matí Al·lèrgia Bellvitge: Al·lèrgia a antibiòtics

PALOMA ÁLVAREZ-SALA CABALLERO
FACULTATIVA ESPECIALISTA SERVICIO DE ALERGOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE

Reacciones adversas a fármacos

- Tipos:

- Tipo A (*Augmented*): dosis dependientes, predecibles, relacionados con efectos propios del fármaco, en cualquier individuo
 - Ejemplos: sobredosis, toxicidad, interacciones farmacológicas, efectos secundarios
- Tipo B (*Bizarre*): impredecibles, independientes de dosis, individuos susceptibles,
 - Hipersensibilidad: Alérgica, no alérgica
 - Idiosincráticas
- Tipo C: consecuencia de uso crónico
- Tipo D (*Delayed*): carcino- y teratogénesis
- Tipo E: consecuencia de suspensión, efectos rebote...

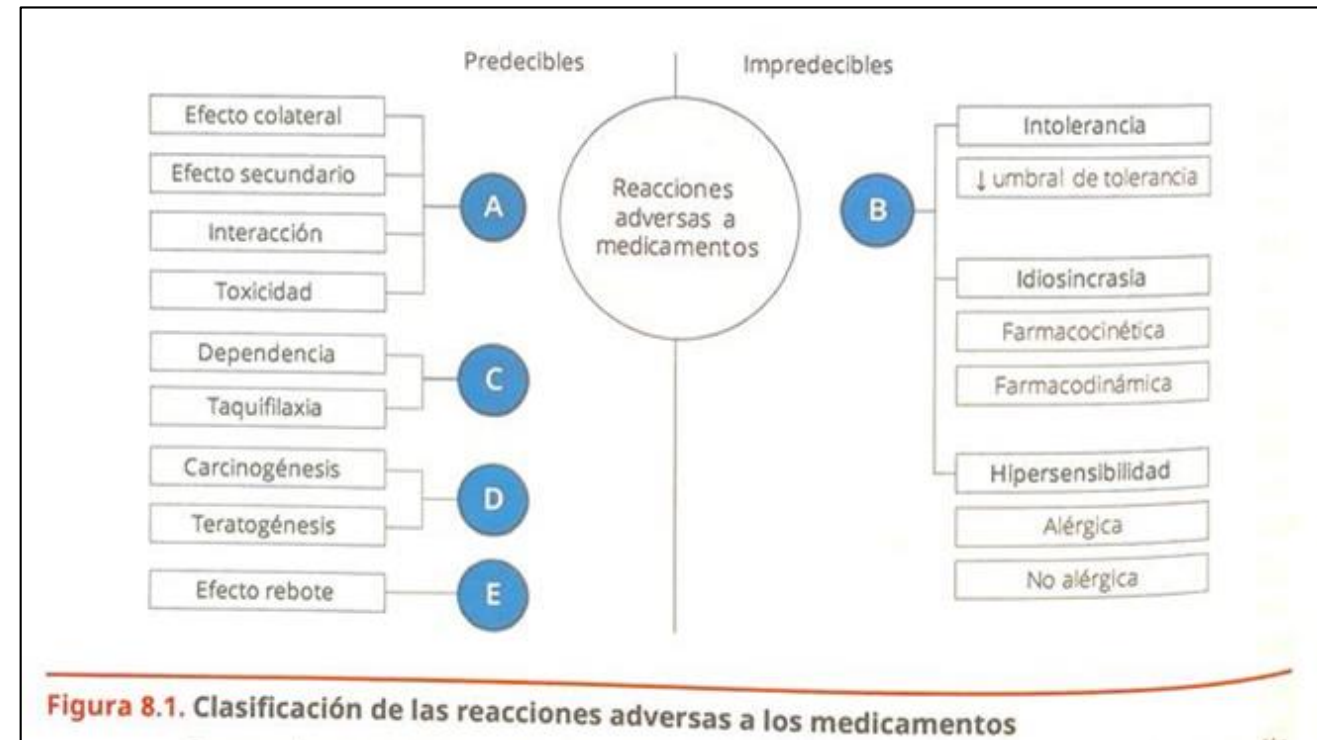


Figura 8.1. Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos

Reacciones adversas a fármacos

- Otras reacciones no atribuibles a fármacos:
 - Reacciones psicógenas:
 - cuadros vasovagales, reacciones vegetativas, ansiedad, náuseas, letargias o síncope. P. ej.: tras inyecciones
 - Síntomas coincidentes: debido a la enfermedad en tratamiento. P. ej: exantemas víricos en niños tratados con antibióticos.



Reacciones de hipersensibilidad

No dependientes de dosis, impredecibles, en individuos susceptibles.

Clasificación fisiopatológica

- Alérgica: mecanismos inmunológicos (inmunidad adaptativa).
 - Exposición previa
 - Tipo I-IV
- No alérgica: mecanismos no inmunológicos

Clasificación cronológica/clínica

- Inmediatas
- No inmediatas

Cronología

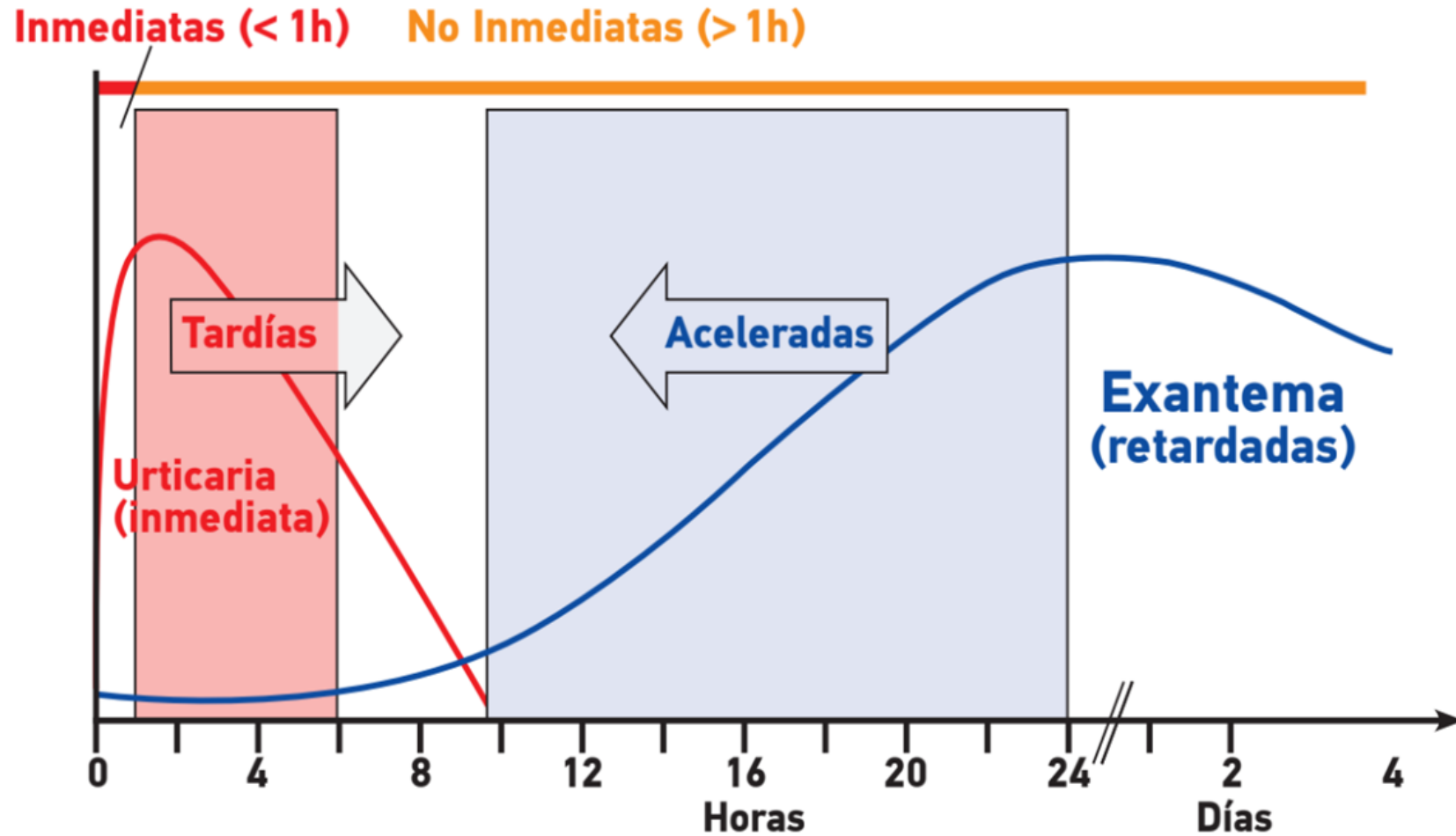


Figura 1 - Cronología de las DHRs (Reacciones de Hipersensibilidad a Fármacos). El punto de corte de 1 hora (para diferenciar reacciones inmediatas de reacciones no-inmediatas), puede no reflejar suficientemente la extensión de ciertas reacciones inmediatas que engloban reacciones hasta 6 horas (tardías) y las manifestaciones clínicas del tipo retardado, que ocasionalmente comienzan a las 8 o 12 horas (Aceleradas). Sin embargo, este enfoque facilita la comparación de estudios y debe ayudar a mejorar y validar técnicas diagnósticas

Reacciones inmediatas

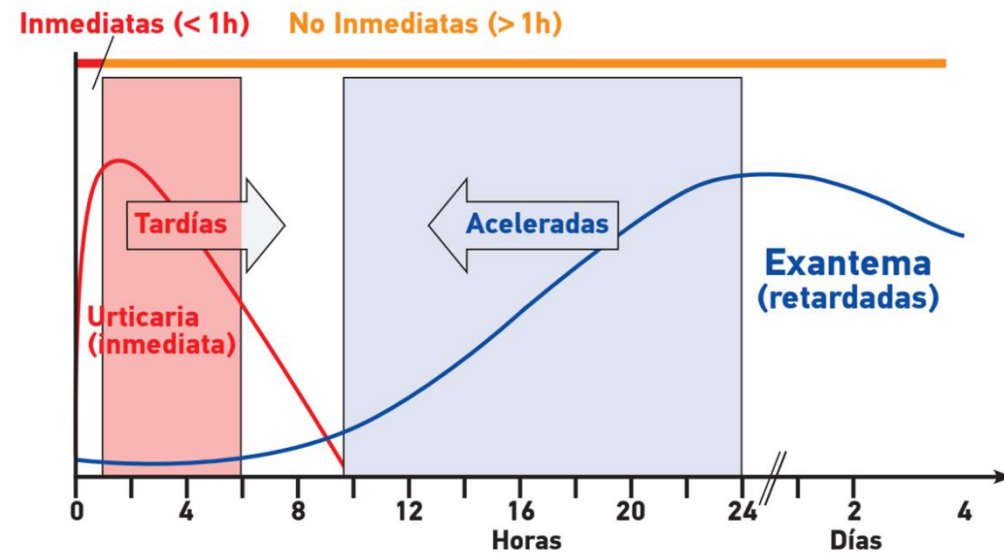
Tiempo: minutos-6 horas tras última administración
(típicamente 1ªh)

Duración: <24-48h

Clínica:

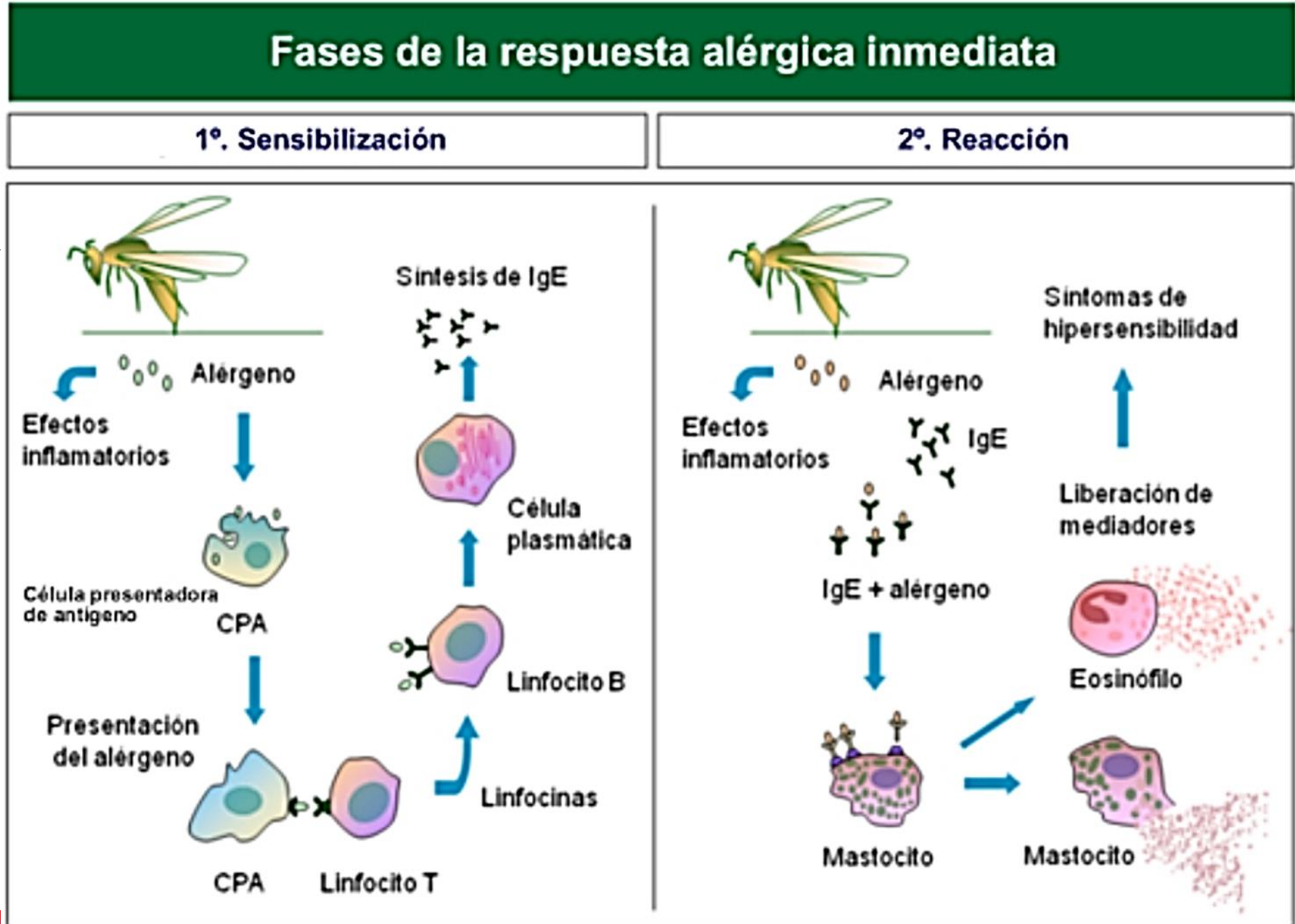
- urticaria,
- angioedema,
- conjuntivitis,
- rinitis,
- broncoespasmo,
- anafilaxia o shock anafiláctico.

Fisiopatología: generalmente 2^{as} a mecanismos IgE mediados.

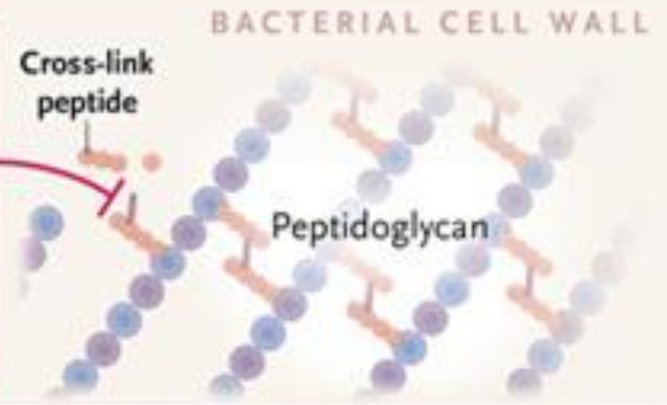
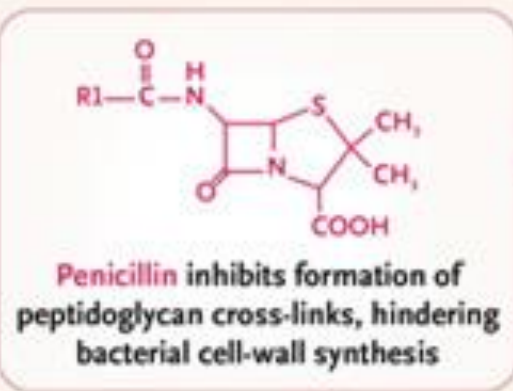


Reacciones inmediatas

Reacciones de hipersensibilidad tipo I
Mediadas por IgE



Toxic Effects



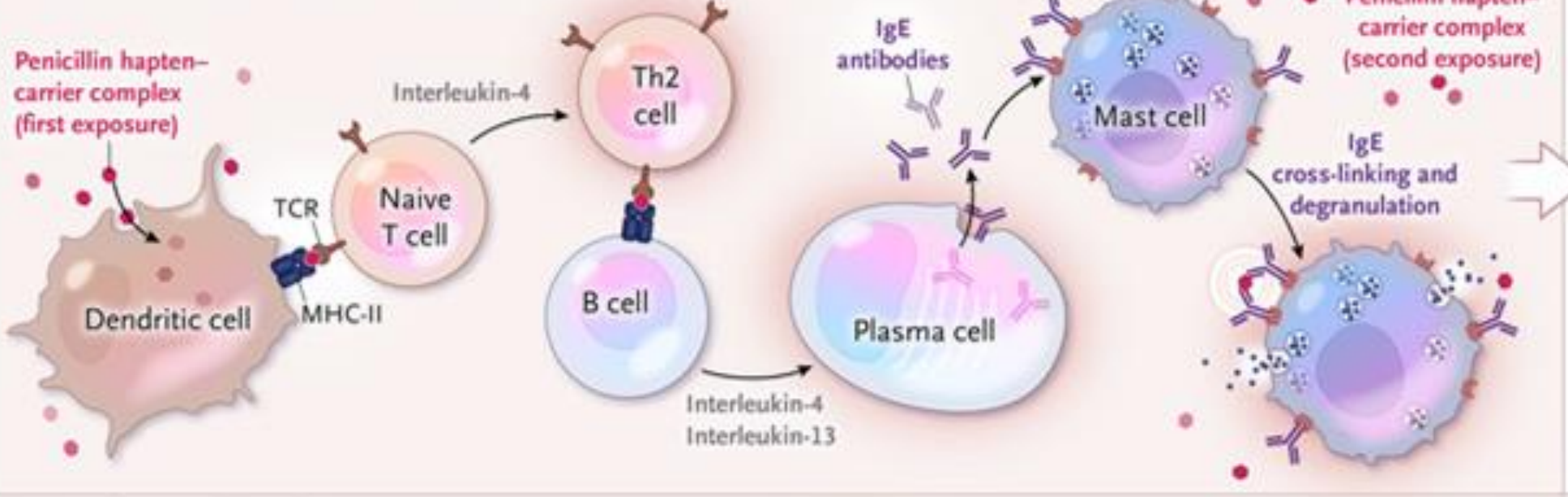
Clinical Phenotype

Isolated symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, and headache

Bacterial overgrowth (e.g., oral candidiasis, *Clostridioides difficile* colitis)

Immunologically Mediated Mechanisms

Type I, Immediate Hypersensitivity (IgE-mediated)



Clinical Phenotype

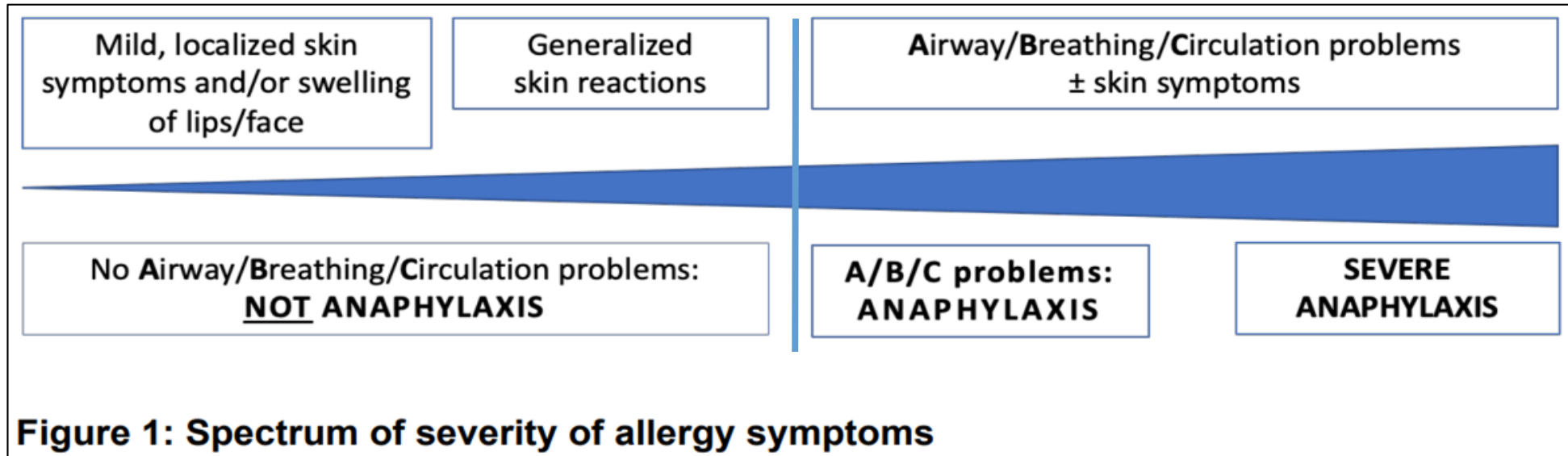
Allergic Reaction:

- Urticaria
- Angioedema
- Bronchospasm
- Cardiovascular collapse
- Anaphylaxis

Type II, Cytotoxic Reaction

Reacciones inmediatas: Anafilaxia

- Reacción alérgica sistémica
- Inicio repentino
- Progresión rápida



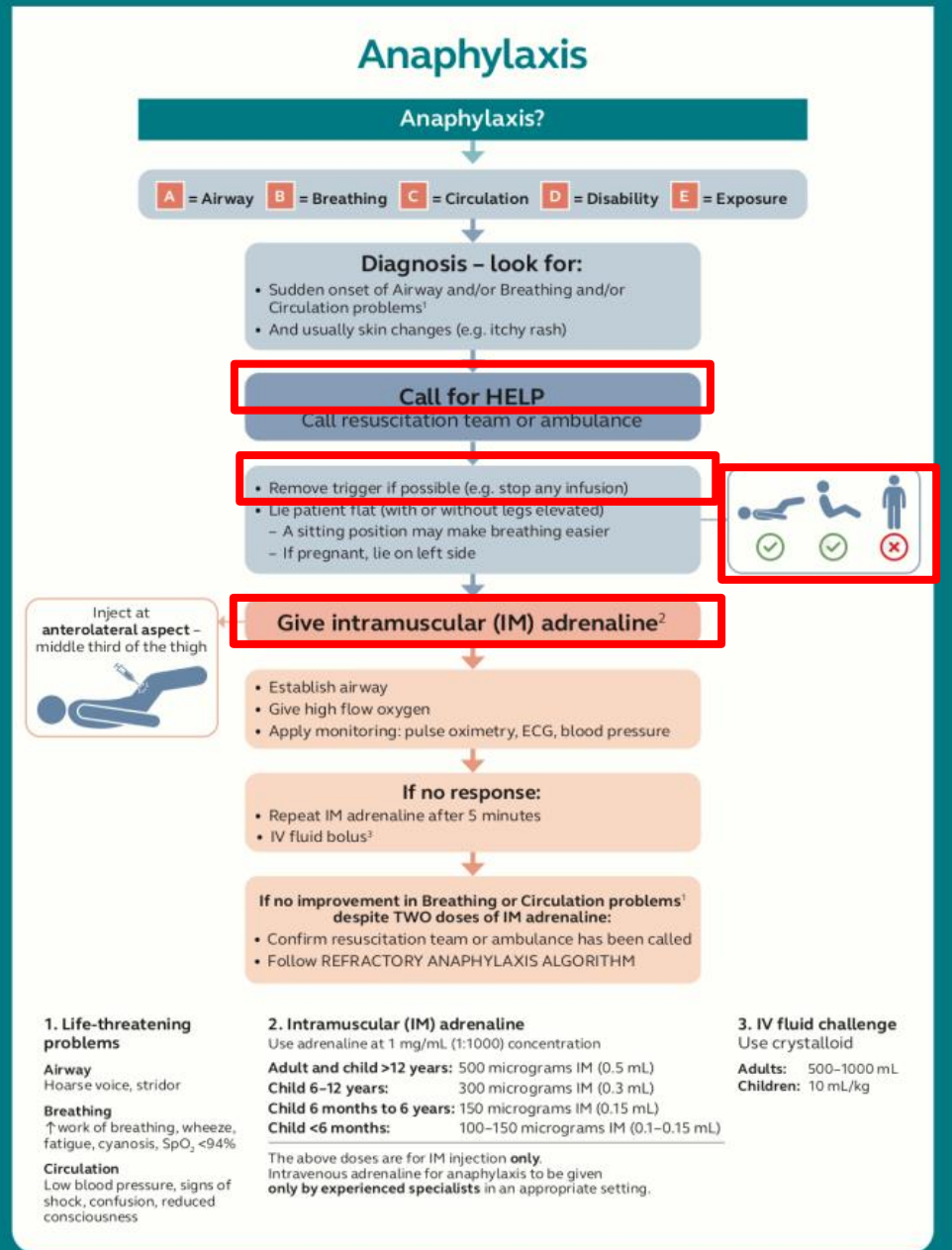




Figure 6. Anaphylaxis algorithm

Reacciones de hipersensibilidad - No inmediatas

Tiempo: >1h - semanas tras última administración.

Duración: días o semanas.

Clínica

- Cutánea 
- Vasculitis
- Afectación orgánica +/- cutánea 

Exantema máculopapular
Urticaria retardada
Erupción fija medicamentosa
Enfermedades ampollosas: necrolisis epidérmica tóxica o síndrome de Steven Johnson
Erupción bullosas
Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA)
Exantema intertriginoso simétrico y flexural secundario a fármacos (SDRIFE).

Hepatitis
Fallo Renal
Neumonitis
Anemia, Neutropenia y/o Trombocitopenia
Fiebre
Artralgias

Fisiopatología: frecuentemente mecanismo alérgico dependiente de células T

Según su mecanismo: Las DHRs se definen como alérgicas y no alérgicas (Tabla mostrando las DHRs alérgicas):

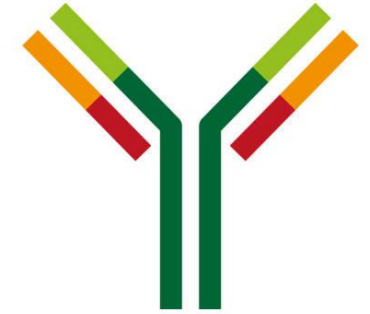
Clasificación de Gell y Coombs

Tipo	Tipo de respuesta inmune	Fisiopatología	Síntomas Clínicos	Cronología típica de la reacción
I	IgE	Degranulación de mastocitos y basófilos	Shock anafiláctico, Angioedema, Urticaria, Broncospasmo	Entre 1 y 6 horas de la última toma del fármaco
II	IgG y complemento	IgG y citotoxicidad dependiente de complemento	Citopenia	Entre 5-15 días tras iniciar el fármaco
III	IgM o IgG y complemento o FcR	Deposición de inmunocomplejos	Enfermedad del suero, Urticaria, Vasculitis	7-8 días en enfermedad del suero/urticaria 7-21 días tras iniciar el fármaco en vasculitis
IVa	Th1 (IFN γ)	Inflamación por monocitos	Eczema	1-21 días tras iniciar el fármaco
IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Inflamación eosinofílica	Exantema Máculopapular (EMP), DRESS	De 1 a varios días tras iniciar el fármaco para EMP Entre 2-6 semanas tras el inicio del fármaco en DRESS
IVc	Células T citotóxicas (perforina, granzima B, FasL)	Muerte de queratinocitos mediada por CD4 o CD8	Exantema Máculopapular, SJS / TEN, exantema pustular	De 1-2 días tras iniciar el fármaco en erupción fija medicamentosa De 4-28 días tras el inicio del fármaco en SJS / TEN
IVd	Células T (IL-8/ CXCL8)	Inflamación Neutrófilica	Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada	Típicamente 1-2 días tras iniciar el fármaco (pero puede ser mayor)

Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014

DRESS, Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; SJS: Síndrome de Stevens-Johnson; NET: Necrosis Epidérmica Tóxica; MPE: Exantema máculo-papular

Reacciones no inmediatas



Tipo II

Reacciones mediadas por IgG e IgM generalmente frente a antígenos propios.

- opsonización, fagocitosis, activación del complemento, disfunción celular, inflamación

Clínica:

- Citopenias: trombopenia, anemia, neutropenias
- Pénfigo
- Sd. Goodpasture
- Enfermedad de Graves-Basedow

Etiología:

- Autoinmune
- ¿Fármacos?: Penicilinas, transfusiones, quinidinas, metildopamina

Reacciones no inmediatas



Tipo III

Por formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo → depósito tisular → activación del complemento → inflamación → daño tisular

Clínica

- enfermedad del suero
- glomerulonefritis postestreptocócica,
- lupus eritematosos sistémico
- artritis reumatoide
- neumonitis por hipersensibilidad

Etiologías:

- Autoinmune
- Infecciones
- Alergia a fármacos: biológicos (infiximab, omalizumab), vacunas, antibióticos

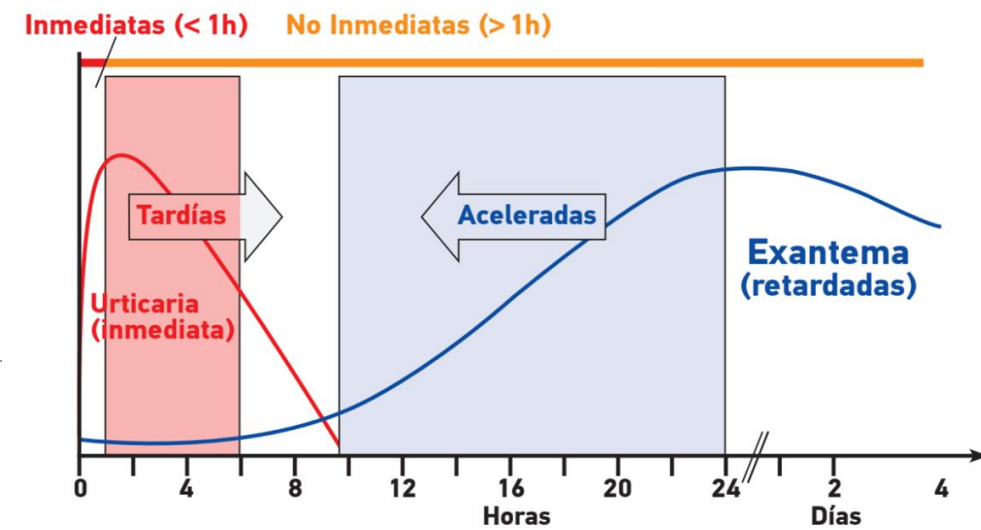
Reacciones no inmediatas

Tipo IV: reacciones celulares: LAS MÁS FRECUENTES

Cuadros clínicos (farmacológicos):

- Dermatitis
- Exantemas maculopapulares (EMP)
- Exantema fijo medicamentoso (EFM)
- Fotosensibilidad
- Síndrome de reacción medicamentosa, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
- Exantema flexural intertriginoso simétrico medicamentoso (SDRIFE)
- Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA)
- Síndrome de Steven Jonson (SSJ)
- Necrolisis epidérmica tóxica (NET)

Otras causas no farmacológicas: enf autoinmunes, infecciosas, autoinflamatorias,



Reacciones no inmediatas - Tipo IV

- Dermatitis
 - Exantemas maculopapulares (EMP)
 - Exantema fijo medicamentoso (EFM)
 - Síndrome de reacción medicamentosa, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
 - Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA)
 - Exantema flexural intertriginoso simétrico medicamentoso (SDRIFE)
 - Síndrome de Steven Jonson (SSJ)
 - Necrosis epidérmica tóxica (NET)
-
- **Vía de sensibilización:**
 - - exposiciones previas
 - -antibióticos tópicos: nitrofurantoina, neomicina



EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity

Knut Brockow¹ | Michael R. Ardern-Jones^{2,3} | Maja Mockenhaupt⁴ | Werner Aberer⁵ | Annick Barbaud⁶ | Jean-Christoph Caubet⁷ | Radoslaw Spiewak⁸ | María José Torres⁹ | Charlotte G. Mortz¹⁰

¹Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Technical University of Munich, Munich, Germany²Department of Dermatology, Southampton General Hospital, University Hospitals Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK³Department of Dermatoinmunology, Sir Henry Wellcome Laboratories, Clinical, Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK⁴"Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen" (dZn), Department of Dermatology, Medical Center and Medical Faculty, University of Freiburg, Freiburg, Germany**TABLE 1** Typical time intervals between initial drug use and first onset of symptoms

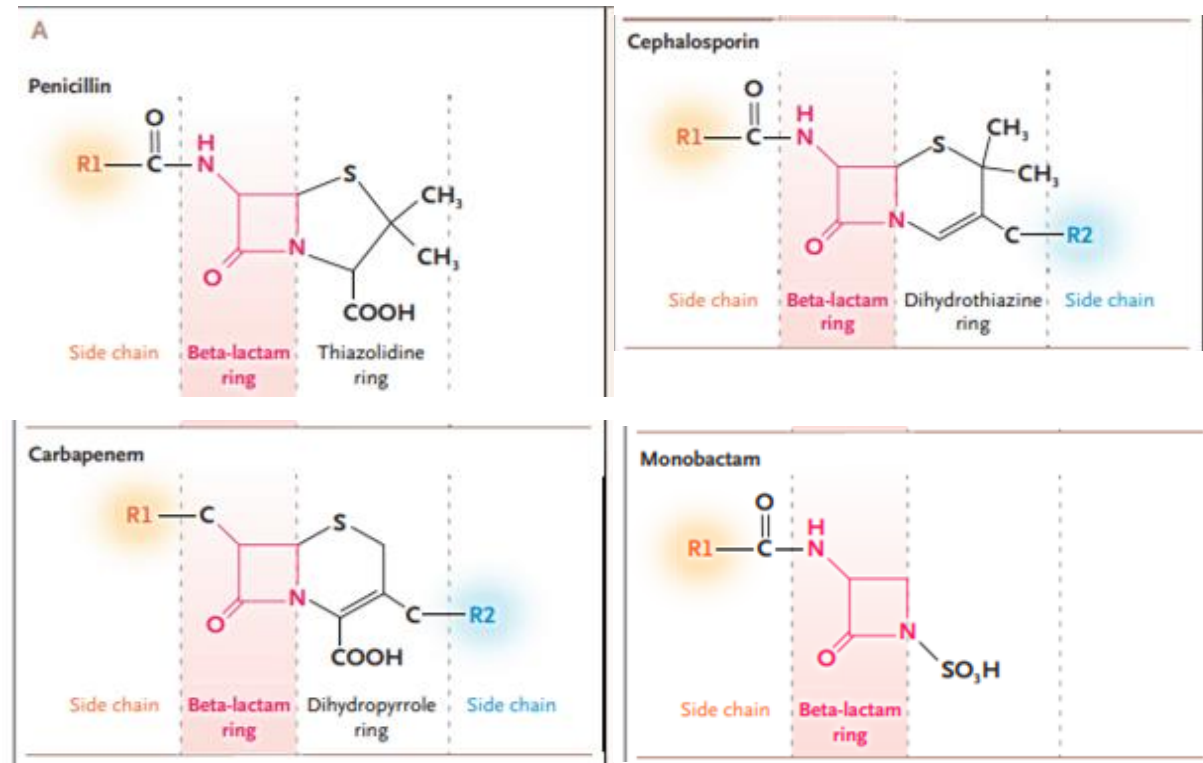
Hypersensitivity reaction	Time interval from intake to reaction	Most common elicitors	Proportion of cases drug induced
Urticaria/angioedema ^a , anaphylaxis	Typically within 1 h ^a	Penicillin Cephalosporin NSAID	Often spontaneous or nondrug induced
SJS/TEN	4–28 d after start of use ^b	Allopurinol, Certain antiepileptics Antibacterial sulphonamides Nevirapine Oxicam-NSAIDs	Mostly drug induced
AGEP	1–12 d after start of use ^c	Beta-lactam antibiotics Macrolides Diltiazem Terbinafine (Hydroxy-) Chloroquine	Vast majority drug induced
Vasculitis	7–21 d after start of use	Beta-lactam antibiotics NSAIDs Antibacterial sulphonamides	Seldom drug induced
DRESS	2–8 wk after start of use	Certain antiepileptics Allopurinol Dapsone Antibacterial sulphonamides	Vast majority drug induced
SDRIFE ^d	Up to 7 d	Beta-lactam antibiotics	Vast majority drug induced
MPE	4–14 d after start of use ^e	Antibiotics Antiepileptics Allopurinol NSAIDs	Often infectious exanthems, exanthematic diseases
FDE	30 min–8 h after readministration	Antibacterial sulphonamides NSAIDs Barbiturates Tetracyclines Carbamazepine Metamizole	Vast majority drug induced
Systemic photoallergic reactions	Days-years	NSAIDs Promethazine Chlorpromazine	Mostly drug induced

Reactividad cruzada

- En reacciones inmunológicas
- Reconocimiento de moléculas estructuralmente similares: grupo farmacológico
- En reacciones no inmunológicas: mecanismo de acción del fármaco

Reactividad cruzada - Betalactámicos

- Alergia medicamentosa más frecuente
- Grupo farmacológico con estructura común: anillo betalactámico
- Por sensibilización a
 - Anillo betalactámico: posible reactividad cruzada con resto de betalactámicos
 - Anillo de grupo: reactividad cruzada con grupo (penicilinas, cefalosporinas)
 - Cadena lateral: aminopenicilinas
- Reactividad cruzada:
 - Entre penicilinas y aztreonam: 0%
 - Penicilinas con carbapenems: 1%



Reacciones de hipersensibilidad

Clasificación etiológica:

Alérgica (inmunológica)

No alérgica (no inmunológica)

- AINEs
- Opioides
- Vancomicina: síndrome del hombre rojo
- Medios de contraste
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Caso clínico 1

- Varón 35 años.
- Antecedente de alergia a penicilina
- Reacción: en la infancia, por faringoamigdalitis se administró penicilina.
- Aparición de exantema maculopapular.
- Duró 1 semana.
- Revisión historial farmacoterapéutico: 2012 Augmentine

Caso clínico 1

- Varón 35 años.
- Antecedente de alergia a penicilina
- Reacción: en la infancia, por faringoamigdalitis se administró penicilina.
- Aparición de exantema maculopapular.
- Duró 1 semana.
- Revisión historial farmacoterapéutico: 2012 Augmentine

Clasificación: Reacción no inmediata, cutánea

Ha tolerado amoxicilina

Se descarta alergia a penicilinas

Caso clínico 2

Mujer de 57 años

Tras extracción dentaria: amoxicilina 500mg c8 h 7 días.

Tras 5 días: exantema maculopapular



Caso clínico 2

Mujer de 57 años

Tras extracción dentaria: amoxicilina 500mg c8 h 7 días.

Tras 5 días: exantema maculopapular

OD

Reacción no inmediata cutánea sin datos de gravedad.

PLAN

Sospecha de hipersensibilidad retardada a amoxicilina: Evitar grupo farmacológico hasta finalizar estudio.

Remitir a alergología



Caso 3

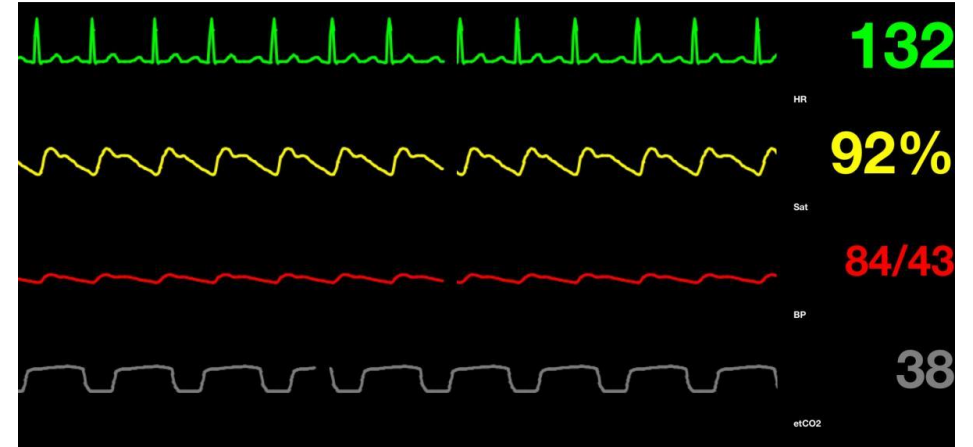
Varón de 62 años: intervenido por hernia abdominal.

A la entrada del quirófano, tras profilaxis con cefuroxima:

Hipotensión

Desaturación

Exantema en brazos



Caso 3

Varón de 62 años: intervenido por hernia abdominal.

A la entrada del quirófano, tras profilaxis con cefuroxima:

Hipotensión

Desaturación

Exantema en brazos

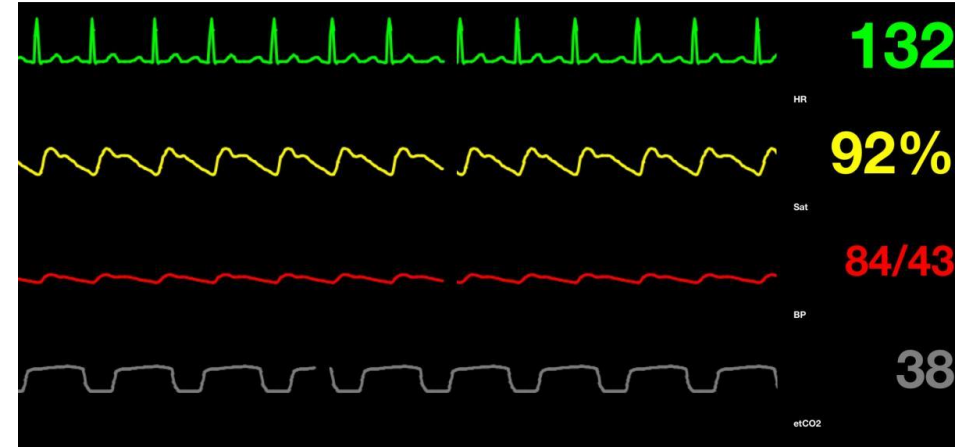
OD: anafilaxia perioperatoria tras cefuroxima

PLAN:

Evitar betalactámicos.

Remitir a alergia.

Probaremos alternativas.



Caso clínico 4

Mujer de 19 años con faringoamigdalitis.

Se pauta amoxicilina/clavulánico.

Al 3er día refiere dolor abdominal y diarrea.

Caso clínico 4

Mujer de 19 años con faringoamigdalitis.

Se pauta amoxicilina/clavulánico.

Al 3er día refiere dolor abdominal y diarrea.

OD: reacción adversa frecuente (tipo A) tras amoxicilina.

PLAN: no remitir

Conclusiones

- Importancia de anamnesis: clínica y cronología
- Revisar siempre tolerancia posterior al fármaco y familia.
- En caso de reacciones sugestivas: dar recomendaciones de evitación de fármaco y grupo farmacológico y remitir a Alergología.

¡Gracias!

