



PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

NOTA INFORMATIVA
SEPTIEMBRE 2011

REACCIONES INMUNITARIAS A FÁRMACOS

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recibe con frecuencia moderada reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, entre los cuales se ha reportado una muerte por choque anafiláctico asociada a Antiinflamatorios no Esteroidales (AINES), por lo que el Ministerio de Salud considera de importancia sanitaria poner en conocimiento de los profesionales de la salud y de la población panameña la siguiente información:

El ser humano para defenderse de las agresiones causadas por la exposición a un antígeno, alérgeno, infección o neoplasma y para mantener la homeostasis pone en marcha sus mecanismos de defensa, éste se halla constituido por las barreras naturales del cuerpo (piel y mucosas) y por factores de respuesta inmunológica inespecíficas (células fagocíticas y sus productos) y específicas (anticuerpos).

La función del sistema inmune consiste en tolerar lo propio y eliminar lo extraño y lo hace a través de sus distintos componentes, que no actúan en forma independiente sino conjuntamente utilizando distintas estrategias para eliminar aquello que considera extraño. En algunos casos, la respuesta inmune generada contra un invasor externo es perjudicial para el propio huésped, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas inmunes exageradas a antígenos extraños inoctrinos que ocurren en individuos previamente sensibilizados y pueden causar inflamación tisular y malfuncionamiento orgánico.

A menudo, los fármacos provocan respuestas inmunitarias, pero sólo un número pequeño de personas sufren reacciones clínicas de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con cualquier fármaco, pero los más frecuentemente implicados son: las penicilinas, los AINES, los antineoplásicos (principalmente: L-asparaginasa, vincristina, bleomicina y cisplatino), sueros antiofídicos, antiescorpiónicos, entre otros.

Muchos factores determinan la capacidad de un fármaco para provocar una respuesta inmunitaria, entre ellos las características moleculares del fármaco y los efectos del hospedador.

La inmunogenicidad de los fármacos se incrementa al aumentar el tamaño y la complejidad molecular, los fármacos macromoleculares, como las proteínas o las hormonas peptídicas, son muy antigénicos. La mayor parte de los fármacos son moléculas orgánicas con un tamaño inferior a 1000 daltones, y su capacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria depende de su facilidad para actuar como haptenos, es decir formar enlaces estables, por lo común covalentes, con las macromoléculas hísticas, un suceso extremadamente raro.

La vía de administración de un fármaco influye en la naturaleza de la respuesta inmunitaria del hospedador. Por ejemplo, la aplicación tópica de los antígenos tiende a producir una hipersensibilidad retardada y la exposición a los antígenos por vía oral o nasal estimula la producción de inmunoglobulinas secretoras, IgA e IgE, y a veces IgM. La frecuencia de sensibilización por la administración intravenosa de fármacos es variable, pero con esta vía de exposición es más frecuente la anafilaxis que después de la administración oral.

El grado de exposición al fármaco y la variabilidad individual de la absorción y el metabolismo de un producto dado pueden alterar la carga inmunógena. El grado variable de la acetilación de la hidralazina *in vivo* es un ejemplo clínico de este fenómeno. La hidralazina produce un síndrome lupoide vinculado con la formación de anticuerpos antinucleares, que es más frecuente en los pacientes que acetilan lentamente el fármaco.

PATOGENIA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LOS FÁRMACOS

Reacción de Hipersensibilidad mediada por IgE: Esta es la reacción más grave y la que produce mayor morbilidad y mortalidad. Son también conocidas como reacción de hipersensibilidad inmediata o de fase temprana, ya que comienzan a los pocos minutos (15 minutos) por estimulación dependiente de IgE de los mastocitos y los basófilos. Estas son reacciones alérgicas que emanan de la reexposición a los alérgenos, donde su unión a la IgE produce la degranulación y la secreción de mediadores endógenos desde los mastocitos sensibilizados.

“Cambio en la Salud, un Compromiso de Todos”
APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

La penicilina y los fármacos emparentados con ellas son las causas más frecuentes de reacciones dependientes de IgE. La liberación de mediadores químicos como histamina, adenosina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, enzimas, proteoglicanos, por parte de los mastocitos del tejido sensibilizado o de los basófilos circulantes desencadena vasodilatación y edema. Esta liberación se dispara cuando los conjugados proteicos polivalentes del fármaco se entrecruzan con las moléculas de IgE fijadas a las células sensibilizadas. Estos productos causan un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, la contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local.

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la interacción del mediador químico liberado con su órgano efector, es decir la piel y los aparatos respiratorio, digestivo y cardiovascular. Algunas vías de administración favorecen diferentes manifestaciones clínicas (es decir, vía oral: manifestaciones digestivas; vía intravenosa: manifestaciones circulatorias).

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden variar desde la producción de síntomas locales hasta sistémicos. Las reacciones a los fármacos dependientes de IgE suelen manifestarse en la piel y los aparatos digestivo, respiratorio y cardiovascular. En su forma sistémica más extrema, llamada anafilaxia, los mediadores derivados de los mastocitos o de los basófilos pueden producir súbitamente: edema laríngeo, angioedema, obstrucción de las vías aéreas inferiores, vómitos, diarrea, urticaria, hipotensión o colapso cardiovascular que puede conducir a la muerte. Los síntomas asociados con hipotensión incluyen: incontinencia, colapso, diaforesis, cianosis, vómitos, mareos, disnea y náuseas; y los síntomas asociados con cianosis: confusión, estridor, disnea, hipotensión y sibilancias.

Cuatro a seis horas después de la terminación de los síntomas de la fase temprana, la fase tardía inicia, la cual puede persistir por días hasta semanas. Los síntomas de las reacciones de fase tardía incluyen infiltración celular, deposición de fibrina y destrucción del tejido de los pulmones.

Reacciones dependientes de Inmunocomplejos: La enfermedad del suero se produce por inmunocomplejos circulantes y se caracteriza por fiebre, arteritis, nefritis, neuritis, edema y erupción urticariana, papulosa o purpúrica. Este síndrome necesita un antígeno que permanezca en la circulación durante mucho tiempo para que cuando se sintetice el anticuerpo, se formen complejos anticuerpo-antígeno circulantes. La enfermedad del suero se describió por primera vez después de la administración de sueros extraños, pero en la actualidad la causa más frecuente son los fármacos. Entre los que producen la enfermedad del suero cabe destacar: penicilinas, sulfamidas, tiouracilos, contrastes para colecistografía, fenilhidantoína, ácido aminosalicílico, estreptomina, heparina y globulina antilinfocitaria. La administración de cefalosporina a niños febriles se vincula con un alto riesgo de una reacción similar desde el punto de vista clínico, pero cuyo mecanismo se desconoce.

En la enfermedad del suero clásica, los síntomas aparecen seis o más días después de la exposición al fármaco y el periodo de latencia representa el tiempo necesario para sintetizar el anticuerpo. Los anticuerpos responsables de las reacciones a fármacos dependientes de inmunocomplejos son en su mayoría de las clases IgG o IgM. La vasculitis, una complicación cutánea de los fármacos relativamente rara, puede ser también el resultado del depósito de inmunocomplejos.

Citotoxicidad e Hipersensibilidad Retardada: Los mecanismos de citotoxicidad e hipersensibilidad retardada pueden ser importantes en la causa del exantema morbiliforme, del síndrome de hipersensibilidad, del síndrome de Stevens- Johnson, aunque no se ha demostrado. Son frecuentes las manifestaciones generales. Se ignora la naturaleza del antígeno que lleva a las reacciones citotóxicas, pero es probable que se activen diferentes poblaciones de linfocitos T. Las células de tipo T_H1 llevarán a la producción de interleucina-2 e interferón γ y la posterior activación de células T citotóxicas. En las lesiones tempranas del exantema morbiliforme, los estudios histopatológicos han demostrado la expresión del antígeno leucocitario humano y de las moléculas de adhesión-1 por los queratinocitos, las células T CD4 (en la dermis) y las células T CD8 (en la epidermis) y la apoptosis de queratinocitos (facilitada por la secreción de TNF α , perforina y granzinas y la expresión del ligando fas). Las células T_H2 producen citoquinas como interleucina-5 y eotaxina, que pueden participar en el síndrome de hipersensibilidad.

Recomendaciones para los pacientes:

Es importante que sepa que las reacciones alérgicas no se pueden prevenir, ya que las mismas se detectan solamente después que el paciente ha estado expuesto al medicamento, por lo que le recomendamos para minimizar este riesgo lo siguiente:

- Evite la automedicación y el uso del medicamento al cual es alérgico. Es posible que también se le solicite evitar medicamentos similares. Por ejemplo, si usted es alérgico a la penicilina, también debe evitar las cefalosporinas, por su analogía estructural.
- Asegúrese que todos los profesionales de la salud (médicos, odontólogos, farmacéuticos y enfermeras), sepan acerca de sus alergias a medicamentos.

- Advierta siempre que acuda a su médico, si ha presentado una reacción alérgica a un medicamento.
- Al iniciar una terapia con un nuevo medicamento debe estar pendiente de cualquier reacción alérgica.
- En algunos casos, el médico puede aprobar el uso de un medicamento que cause una alergia si usted recibe un tratamiento previo con corticosteroides y antihistamínicos. No trate de hacer esto sin la supervisión de un médico. Se ha demostrado que el tratamiento previo con corticosteroides y antihistamínicos previene la anafilaxia en personas que necesitan un medio de contraste yodado para rayos X.
- Las personas que han presentado reacciones alérgicas severas deberán portar una prenda de joyería, tarjeta o placa de identificación médica que indique el medicamento al cual es alérgico.
- De siempre a su médico una historia clínica detallada y exacta.
- De acuerdo a las instrucciones de su médico, lleve consigo medicamentos para emergencias (por ejemplo, antihistamínicos).
- Recuerde reportar todas sus sospechas de reacción adversa a medicamentos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

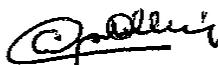
Recomendaciones para los profesionales de la Salud:

- Indague al paciente sobre los medicamentos a los que es alérgico antes de prescribir, dispensar y/o administrar.
- Rotule el expediente clínico con una etiqueta llamativa que indique el o los medicamentos a los cuales es alérgico el paciente.
- En caso de emergencia, mantenga un carrito de paro siempre con los medicamentos necesarios.
- Es importante que el paciente espere al menos 20 minutos en el consultorio tras la administración de un medicamento, ya que si ocurre una reacción alérgica severa pueda ser tratada oportunamente.
- Incluya dentro del diagnóstico diferencial a los medicamentos.
- Recuerde reportar todas sus sospechas de reacción adversa a medicamentos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

Fuentes de Información Consultadas:

1. ABBAS, A.; LICHTMAN, A. y POBER. J. (2000). Mecanismos Efectores de las Reacciones Inmunitarias Iniciadas por la Inmunoglobulina E. En: Inmunología Celular y Molecular. 3° edición. México. McGraw Hill. p. p. 330-334.
2. CHOSIDOW, O; STERN, R. y WINTROUB, B. (2006). Reacciones Cutáneas a Fármacos. En: KASPER, D y et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16° edición. México. McGraw Hill. p.p.357-358.
3. ROMERO, J. y et al. (2007). Reacciones de Hipersensibilidad. Revista de Posgrado de la VI a Cátedra de Medicina. Universidad del Nordeste. N°167. Argentina. p. p.11-16.
4. KHAN, M. (2008). Immunopharmacology. Springer. Omaha, United States. p. p. 127-134.
5. University of Maryland Medical Center. Reacciones Alérgicas-Prevención. [En línea] >http://www.umm.edu/esp_ency/article/000005prv.htm<[Consulta: 02/09/2011]
6. Medline Plus, Estados Unidos. Alergias Farmacológicas. [en línea] <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000819.htm>>[Consulta: 02/09/2011].
7. BRUNTON, Laurence; LAZO, John y PARKER, Keith. (2007) Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11 ed. México. McGraw-Hill Interamericana. p. p. 2017
8. ISAZA, Carlos y et al. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 3^{era} ed. Colombia. Postergraph, 1997. 737 p.

Atentamente,



MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



"Cambio en la Salud, un Compromiso de Todos"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618. PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa