REACCIONES ALÉRGICAS A LOS MEDICAMENTOS MANEJO PRÁCTICO

DRA. M. ÁNGELES GONZALO GARIJO
S.ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

OBJETIVOS

- Identificar las reacciones alérgicas a fármacos
- Cómo tratar dichas reacciones
- Qué pruebas complementarias son útiles para el diagnóstico
- Qué información hay que recoger para solicitar interconsulta o derivación a Alergología
- Qué hacer hasta que el paciente es estudiado
- Qué posibilidades terapéuticas existen

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOS (RAM)

- “Efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis habituales utilizadas para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica”.

Informe técnico número 425 OMS

EPIDEMIOLOGÍA RAM

- Datos epidemiológicos imprecisos
  - Clasificación no adecuada
  - El término alergia se usa de manera indiscriminada
  - Encuestas población general: 20% cree tener alguna “alergia a medicamentos”
  - Depende de la población estudiada
- Afectan al 5-15% de los pacientes hospitalizados y hasta un 7% de los pacientes ambulatorios.
- Alergologica 2005: 15-20% consultan al alergólogo por RAM (3ª causa de consulta): En 1/3 se demuestra “no alergia”
- RAM asocian importante morbilidad y costes asociados
  - Fármacos alternativos, que pueden ser más tóxicos y caros e, incluso, menos efectivos.
  - Hospitalización prolongada

Table 3. Drugs Causing Reactions Leading Patient Consultations

	Drug Allergies 2005	Drug Allergies 1992
ß-lactams:	47%	55%†
Penicillin	13%	28%
Amoxicillin	29%	25%*
Other Penicillin Derivatives	3%	
Cephalosporins	2%	2%
NSAIDs	29%	24%
Pyrazolones	10%	16%†
Local Anesthetics	6%	3%†
Quinolones	3%	1%†
Sulfonamides	3%	7%†
Macrolides	3%	3%
Aminoglycosides	2%	3%
Iodinated Contrasts	2%	<1%
Tetracyclines	1%	3%†
Vitamins	1%	1%
Hormones	1%	
Other Blood Derivatives	1%	<1%
General Anesthetics	1%	1%
Others	11%	9%

* indicates that amoxicillin was included in the category of penicillin derivatives.
† indicates a statistically significant difference ($P < 0.05$) between the 2005 and 1992 data.

Estudio ALERGOLOGICA 2005 (SEAIC)

RAM: CLASIFICACIÓN

R. TIPO A: PREDECIBLES

- Relacionadas con las acciones farmacológicas
- Habitualmente son dosis-dependientes
- Suponen el 80% de las RAM

R. TIPO B: IMPREDECIBLES

- No relacionadas con el efecto farmacológico
- Independientes de la dosis
- 10-20% de las RAM

RAM: CLASIFICACIÓN

R. TIPO A: PREDECIBLES

- Sobredosificación: toxicidad
  - Absoluta
  - Relativa
- Efectos colaterales
  - Resultado de las acciones farmacológicas
  - Ej: sedación/antiH1, estreñimiento/ codeína.
- Efectos secundarios
  - Consecuencia de la acción farmacológica principal del medicamento
  - Se manifiestan como una nueva enfermedad.
  - Ej.: candidiasis/antibióticos/ corticoides inhalados
- Interacciones medicamentosas

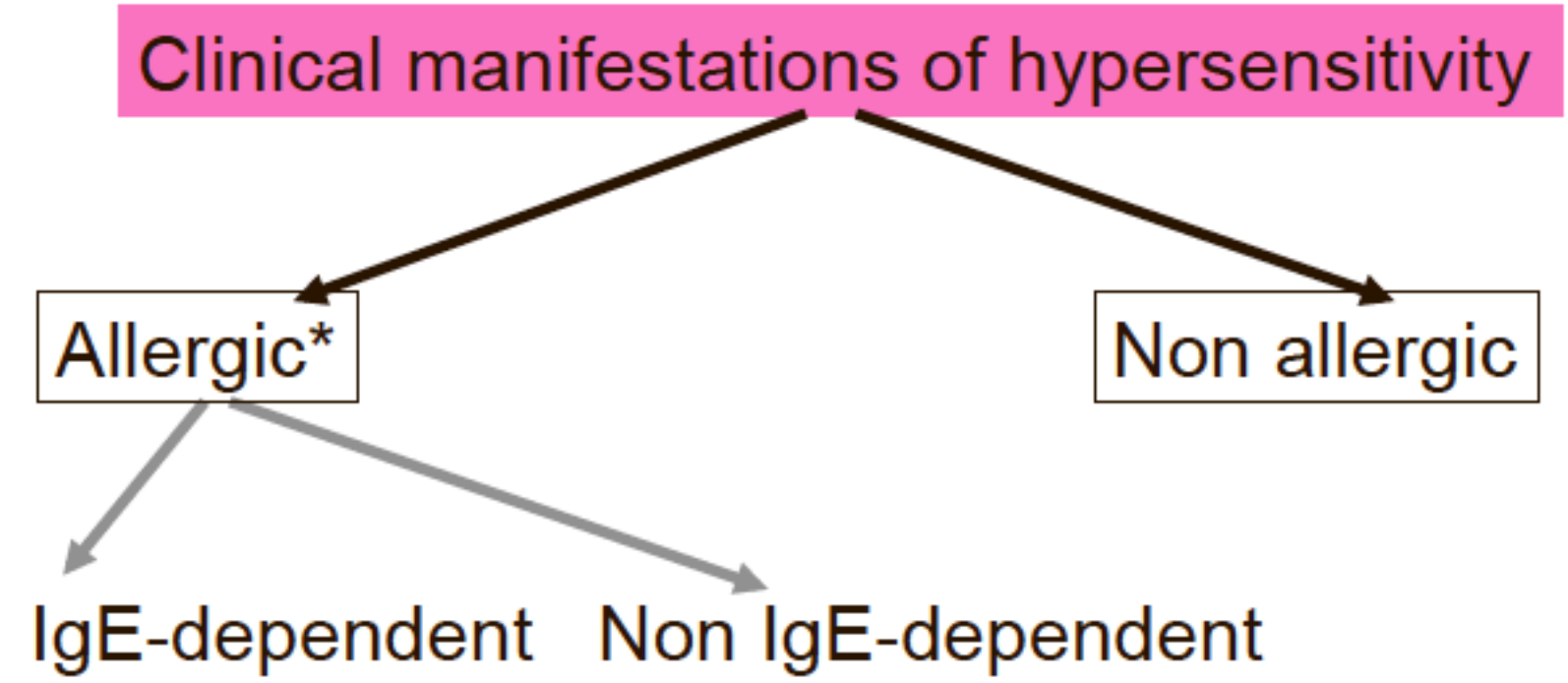
R. TIPO B: IMPREDECIBLES

- Intolerancia
  - Respuesta cuantitativamente anormal
  - ⇑ del efecto farmacológico
  - Ej.: tinnitus/salicilatos/quinina
- Idiosincrasia
  - Resp. cualitativamente anormal, distinta de las acc. farmacológicas
  - Mec. genéticos relacionados con def. metabólicas o enzimáticas.
  - Alteración de la farmacocinética o de la farmacodinamia del medicamento
  - Ej. déficit G6PD/anemia hemolítica, acetiladores lentos
- R. de hipersensibilidad

Revised nomenclature of allergies

Johansson SGO, Allergy 2001, 2005

- R. de hipersensibilidad: Síntomas o signos objetivamente reproducibles por exposición a un estímulo que es tolerado en sujetos normales

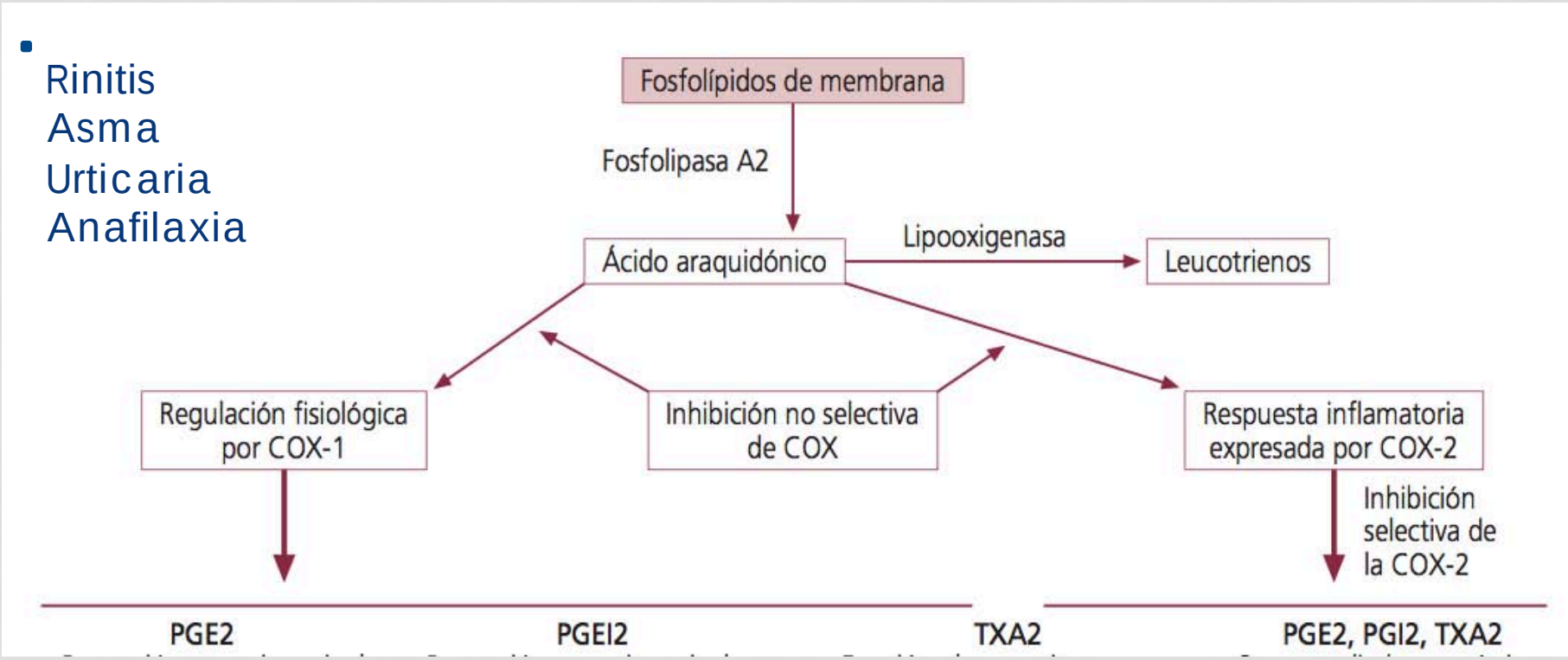


* *Proven immunological mechanism* : **antibodies and/or activated T lymphocytes directed against the drug or its metabolites**

R. HIPERSENSIBILIDAD NO ALÉRGICAS

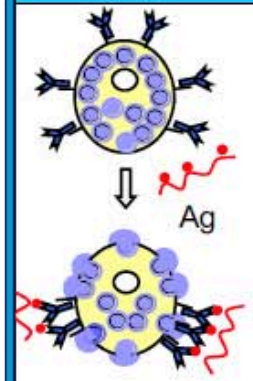
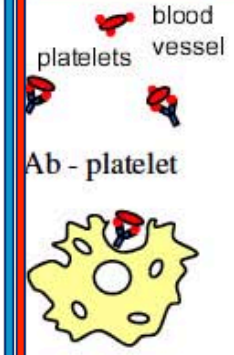
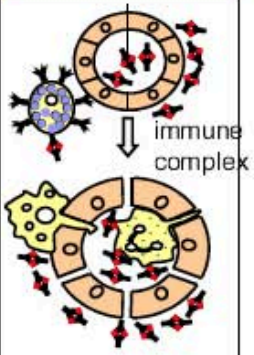
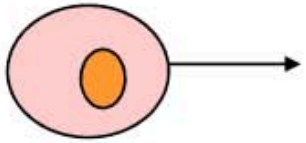
MECANISMO	EJEMPLOS
Liberación inespecífica de histamina por mastocitos o basófilos	Opiáceos, medios contraste radiológico y vancomicina
Acumulación de bradiquinina	IECAS
Activación del complemento	Protamina
Acción farmacológica de sustancias que inducen broncoespasmo	β -bloqueantes, sulfitos
Alteración del metabolismo de ácido araquidónico	AAS, pirazolonas y AINEs

- Rinitis
- Asma
- Urticaria
- Anafilaxia

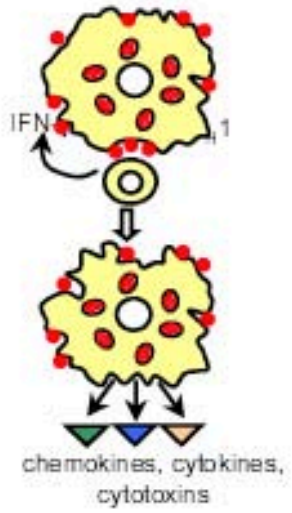
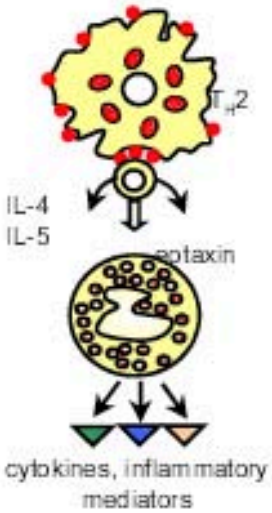
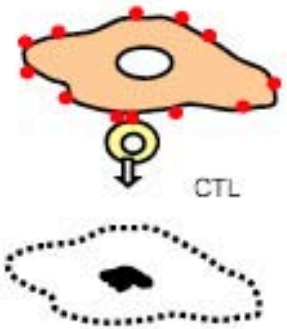
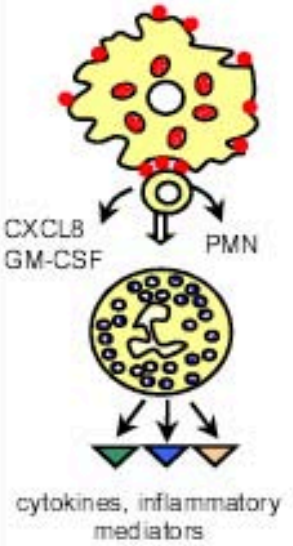


Tratado Alergología, SEAIC, 2007

R. Inmediatas R. No Inmediatas

	Type I	Type II	Type III	Type IV
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T cell
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	MHC-presented antigen
Effector	Mast-cell activation	FcR⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR⁺ cells Complement	T-cells, via cytokines recruitment of monocytes, eosinophils, neutrophils
				
Example of hypersen-sitivity reaction	Allergic Rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Many different diseases: tuberculin skin test, tuberculosis?, different forms of exanthema ?, eczema ?, contact dermatitis ? …..

Clasificación de Gell y Coombs, 1967

	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
Immune reactant	IIFNγ, TNFα (T_H1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T_H2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, GM-CSF (T-cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				
Example of hypersen-sitivity reaction	Tuberculin reaction , contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Pichler W.J. Ann. Int. Med. 2003 & Allergy Clin North America, 2004

Type	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
I	Anaphylactic shock, Angio-oedema, Urticaria, Bronchospasm	Within 1 to 6 hours after the last intake of the drug
II	Cytopenia	5-15 days after the start of the eliciting drug
III	Serum sickness, Urticaria, Vasculitis	7-8 days for serum sickness/urticaria 7-21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Eczema	1-21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Maculo-papular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2-6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Maculo-papular exanthema, SJS / TEN, pustular exanthema	1-2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4-28 days after the start of the eliciting drug for SJS / TEN
IVd	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1-2 days after the start of the eliciting drug *(but could be longer)*

International Consensus (ICON) on Drug Allergy. Allergy 2014; in press

R. HIPERSENSIBILIDAD

- Sensibilización tras la administración previa, continua o intermitente del fármaco.
- Clínica distinta a la acción farmacológica del medicamento.
- Mejoría al suspender el fármaco inductor.
- Reacción recurrente cuando se repite la exposición
  - Dosis inferiores
  - Reacción más precoz y más grave
- Reproducible por sustancias de estructura química o mecanismo de acción similar.

Pichler, J Allergy Clin Immunol 2011;127:S74-81

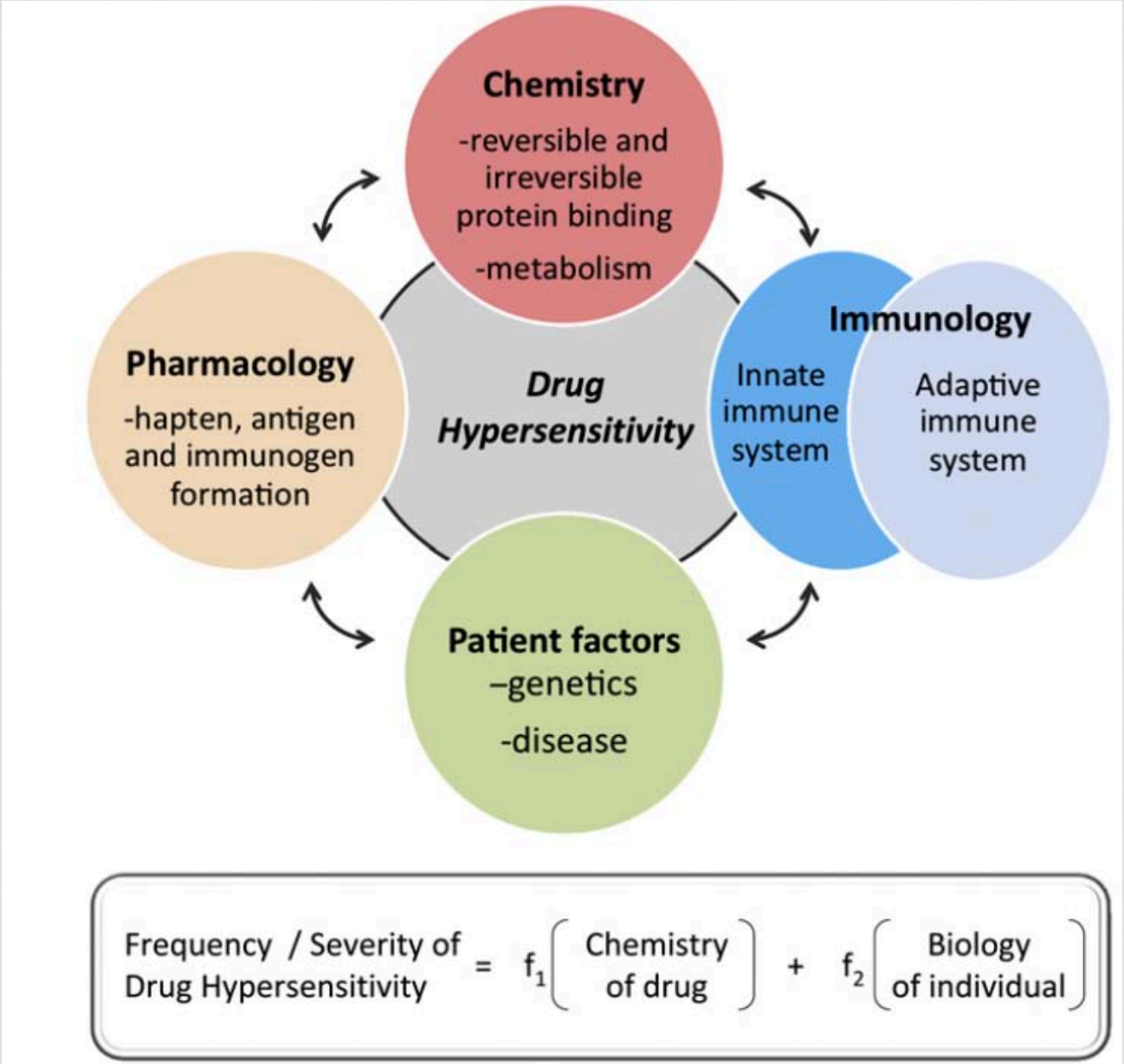


FIG 1. Systems involved in drug hypersensitivity.

PATOGENIA: FÁRMACO

- Prop. químicas:
  - Pm, estructura, unión a proteínas…
  - La mayoría de los fármacos son sustancias de bajo Pm (<1 KDa) que actúan a nivel inmunológico como haptenos
- Metabolismo
- Dosis, duración y nº de tratamientos previos:
  - Dosis altas de forma intermitente > riesgo
- Vía administración:
  - tópica > parenteral > oral
- Principio activo vs excipientes

PATOGENIA: FÁRMACOS

- Hipótesis de los haptenos (Landsteiner)
  - Para que una estructura de bajo Pm pueda ser reconocida por el sistema inmune debe unirse previamente de forma covalente a proteínas endógenas formando un complejo hapteno-carrier, capaz de inducir una respuesta inmune.
- Prohaptenos
  - Un medicamento que no es químicamente reactivo "per se" puede llegar a ser reactivo por ser metabolizado en un compuesto sí lo es.
- Teoría p-i concept (interacción farmacológica con receptores inmunes)
  - El fármaco podría activar el sistema inmune mediante la unión directa y reversible a los receptores inmunes como el receptor de células T específicas (TCR) o determinadas moléculas HLA.

PATOGENIA: PACIENTE

- Edad y sexo
- Enf. subyacentes
  - Insuf. renal o hepática
  - VIH
  - Conectivopatías: LES
  - Hipogammaglobulinemia
  - Neoplasias
  - Infecciones virales
    - Erupción aminopenicilinas + EBV
    - Relación entre el HHV-6 y DRESS
- Factores genéticos

Screening HLA B * 1502 en chinos Han y tailandeses reduce el riesgo de DHRs a carbamazepina y es aconsejable antes de iniciar el tratamiento

Screening HLA B * 5701 reduce el riesgo de DHRs a abacavir y es obligatorio antes de iniciar el tratamiento

J Allergy Clin Immunol 2011;127:S60-6
International Consensus (ICON) on Drug Allergy Allergy 2013; in press

TABLE I. Recent HLA associations with DIHS/DRESS and SJS/TEN

Drug toxicity syndrome/drug	Ethnicity	Allele	Reference
SJS/TEN			
Allopurinol	Han Chinese, Japanese, Thai	HLA-B*5801	1 2 3
	White subjects		4
Carbamazepine	Han Chinese, Thai	HLA-B*1502	5-7
	Malaysians		8
	Indian		9
	Japanese	HLA-B*1511	Ikezawa (Yokohama)
		HLA-B*5901	10
Oxcarbazepine	Han Chinese	HLA-B*1502	11
Phenytoin	Han Chinese, Thai	HLA-B*1502	6 7
DIHS/DRESS			
Abacavir	Highest risk in Caucasians but generalizable across ethnicity	HLA-B*5701	12-15
Allopurinol	Han Chinese	HLA-B*5801	1
Nevirapine			
Rash associated hepatitis with $CD4^+$ T cells 25% or greater	White subjects	HLA-DRB1*0101	16
DIHS/DRESS	Sardinian	HLA-Cw8-B14 haplotype	17
DIHS/DRESS	Japanese	HLA-Cw8	18
DIHS/DRESS with rash (no liver function tests done)	Thai	HLA-B*3505	19
DIHS/DRESS with rash	White subjects	HLA-B*3501	20

HLA-alleles and drug hypersensitivity

DRUG	HLA Allele	HLA Carriage Rate	Prevalence of diagnosis	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value
Abacavir	B*5701	6-8% Caucasian <1% African/Asian 2.5% African American	8% (includes 3% true HSR and 2-7% false positive diagnosis)	100% for patch test confirmed	55%
Allopurinol	B*5801	9-11% Han Chinese 1-6% Caucasian	1/250-1/1000	100% in Han Chinese	3%
Carbamazepine	B*1502	10-15% Han Chinese <0.1% Caucasian	<1-6/1000	100% in Han Chinese	3%
Flucloxacillin	B*5701	As for abacavir	8.5/100,000	99.99%	0.12%

Pichler, 2012

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- No hay un patrón clínico característico de presentación
- Manifestaciones clínicas amplias y variadas: afectan cualquier órgano o sistema del organismo
- Cuadros similares pueden estar producidos por otros alérgenos o por enfermedades no inmunológicas
- Pueden atribuirse síntomas de la propia enfermedad

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Sistémicas
- Cutáneas*
- Hepáticas
  - Colestasis
  - Daño hepato-celular
  - Patrón mixto
- Cardiológicas
  - Miocarditis por hipersensibilidad
  - Isquemia miocárdica
    - Kounis tipo I y II
- Neurológicas
  - Anafilaxia: convulsiones y encefalopatía
  - Meningitis aséptica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hematológicas
  - Eosinofilia
  - Neutropenia
  - Trombocitopenia
  - Anemia hemolítica
- Respiratorias
  - Asma bronquial
  - Rinitis
  - Infiltrados pulmonares
  - Fibrosis pulmonar
- Renales
  - Nefritis intersticial
  - Glomérulonefritis
  - Sind. nefrótico

Table 2. Clinical Manifestations of Drug Allergies

	Drug Allergies 2005
Exclusively Cutaneous	75%
Urticaria	72%
Angioedema	42%
Fixed Exanthema	2%
Steven-Johnson Syndrome	1%
Eczema	6%
Anaphylaxis	10%
Asthma	5%
Rhinitis	2%
Fever	0.4%
Others	13%

Estudio ALERGOLOGICA 2005 (SEAIC)

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

- Frecuentes
  - Erupción exantemática o morbiliforme
  - Urticaria y angioedema
  - Dermatitis de contacto alérgica/dermatitis de contacto sistémica
- Menos frecuentes
  - Exantema fijo medicamentoso
  - Dermatitis exfoliativa generalizada (eritrodermia)
  - Fotosensibilidad
  - Eritema multiforme
  - SDRIFE: Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthemas
- Infrecuentes
  - Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
  - Pustulosis exantemática generalizada aguda
  - Erupciones purpúricas
  - Eritema nodoso

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

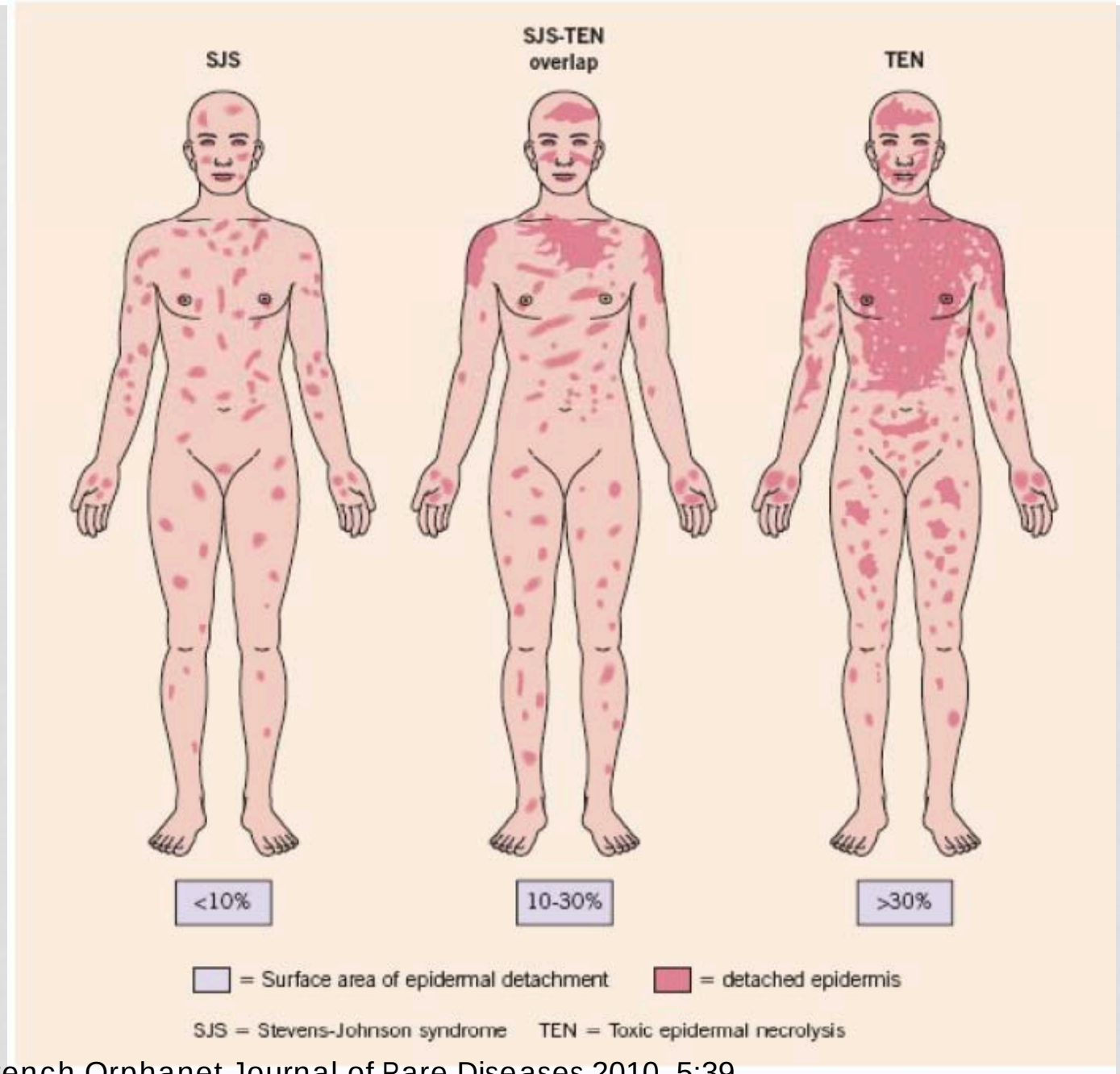
Fotos accesibles en:

- www.dermis.net
- www.dermatlas.org
- Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology (Saludteca)

Table 1 clinical features that distinguish sjs, sjs-ten overlap, and ten (adapted after 1)

Clinical entity	SJS	SJS-TEN overlap	TEN
Primary lesions	Dusky red lesions Flat atypical targets	Dusky red lesions Flat atypical targets	Poorly delineated erythematous plaques Epidermal detachment Dusky red lesions Flat atypical targets
Distribution	Isolated lesions Confluence (+) on face and trunk	Isolated lesions Confluence (++) on face and trunk	Isolated lesions (rare) Confluence (+++) on face, trunk, and elsewhere
Mucosal involvement	Yes	Yes	Yes
Systemic symptoms	Usually	Always	Always
Detachment (%body surface area)	<10	10-30	>30

Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39
http://www.ojrd.com/content/5/1/39



Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39
http://www.ojrd.com/content/5/1/39

Table 2 SCORTEN severity-of-illness score

SCORTEN Parameter	Individual score	SCORTEN (sum of individual scores)	Predicted mortality (%)
Age > 40 years	Yes = 1, No = 0	0-1	3.2
Malignancy	Yes = 1, No = 0	2	12.1
Tachycardia (>120/min)	Yes = 1, No = 0	3	35.8
Initial surface of epidermal detachment >10%	Yes = 1, No = 0	4	58.3
Serum urea >10 mmol/l	Yes = 1, No = 0	>5	90
Serum glucose >14 mmol/l	Yes = 1, No = 0		
Bicarbonate >20 mmol/l	Yes = 1, No = 0		

Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39
http://www.ojrd.com/content/5/1/39

Table 8-3 Generalized Eruptions in the Acutely Ill Patient: Diagnosis According to Type of Lesion[a]

Generalized Eruptions Manifested by Macules, Papules	Generalized Eruptions Manifested by Wheals, Plaques	Generalized Eruptions Manifested by Vesicles, Bullae, or Pustules	Generalized Eruptions Manifested by Purpuric Macules, Purpuric Papules, or Purpuric Vesicles	Diseases Manifested by Widespread Erythema ± Papules Followed by Desquamation
Drug hypersensitivities	Serum sickness	Drug hypersensitivities	Drug hypersensitivities	Drug hypersensitivities
Acute HIV syndrome	Sweet syndrome	Allergic contact dermatitis from plants	Meningococcemia[ch8tb3.fn2] (acute or chronic)	Staphylococcal scalded-skin syndrome
Erythema infectiosum (parvovirus B19)	Acute urticaria	Rickettsialpox	Gonococcemia[ch8tb3.fn2]	Toxic shock syndrome
Cytomegalovirus, primary infection	Erythema marginatum	Varicella (chickenpox)[ch8tb3.fn3]	Staphylococcemia *Pseudomonas* bacteremia	Kawasaki syndrome
Epstein-Barr virus, primary infection		Eczema herpeticum[ch8tb3.fn3]	Subacute bacterial endocarditis	Erythroderma (exfoliative dermatitis)
Exanthem subitum (HHV 6)		Enterovirus infections (Coxsackie), including hand, foot, and mouth disease	Enterovirus infections (echovirus, Coxsackie)	
Measles (rubeola)		Toxic epidermal necrolysis	Rickettsial diseases:	
German measles (rubella)[ch8tb3.fn4]		Smallpox or variola	Rocky Mountain spotted fever	
Enterovirus infections (echovirus and Coxsackie)		Staphylococcal scalded-skin syndrome	Typhus, louse-borne (epidemic)	
Adenovirus infections		Erythema multiforme	Hypersensitivity vasculitis[ch8tb3.fn2]	
Scarlet fever		von Zumbusch pustular psoriasis	Disseminated intravascular coagulation (purpura fulminans[ch8tb3.fn2,ch8tb3.fn5])	
Ehrlichiosis		Acute graft-versus-host reaction	*Vibrio* infections	
Typhoid fever				

Generalized Eruptions Manifested by Macules, Papules	Generalized Eruptions Manifested by Wheals, Plaques	Generalized Eruptions Manifested by Vesicles, Bullae, or Pustules	Generalized Eruptions Manifested by Purpuric Macules, Purpuric Papules, or Purpuric Vesicles	Diseases Manifested by Widespread Erythema ± Papules Followed by Desquamation
Secondary syphilis Typhus, murine (endemic) Rocky Mountain spotted fever (early lesions)[ch8tb3.fn4] Other spotted fevers Disseminated deep fungal infection in immunocompromised patients Erythema multiforme Systemic lupus erythematosus Acute graft-versus-host reaction				

[a]With regard to the detailed morphologies, the reader is referred to the respective sections.

[b]Often present as infarcts.

[c]Umbilicated vesicles.

[d]May have arthralgia or musculoskeletal pain.

[e]Leading to large areas of black necrosis.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

- Anafilaxia*
- Fiebre medicamentosa
- Enfermedad del suero
- Vasculitis por hipersensibilidad
- Enf. Autoinmunes
  - R. similares al LES
  - Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos
  - Otras: síndrome de Sjögren, la polimiositis y el síndrome de Good-Pasture
- Sind. de hipersensibilidad por fármacos*

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS: Sind. de hipersensibilidad por fármacos

- Sínd. de hipersensibilidad por anticonvulsivantes aromáticos, Lamotrigina, Alopurinol, Minociclina, Sulfamidas
- DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom)
- DIHS (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome)
- DIDMOHS (Drug Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome)
- Asociación con HHV-4,6,7, CMV, VEB
- EOSINOFILIA + ERUPCIÓN CUTÁNEA + AFECTACIÓN ÓRGANOS

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS: Sind. de hipersensibilidad por fármacos

- Erupción máculo-papular (>50% superficie corporal) + afectación centrofacial
- Tras 3 semanas de la admon. del fármaco
- Fiebre > 38º C
- Leucocitosis > 11000 L/mm3
- Eosinofilia > 1500 E/mm3
- Linfocitos atípicos > 5%
- Elevación enzimas hepáticas (GPT > 100 U/L)
- Adenopatías
- Posible afectación de otros órganos
- Síntomas prolongados 2 semanas tras la suspensión del fármaco
- Reactivación HHV 6 en algunos casos

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS: ANAFILAXIA

- Reacción grave de instauración rápida y potencialmente mortal.
- Síndrome complejo
- Desencadenado por mecanismos inmunológicos o no
- Síntomas y signos sugestivos de liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos
  - A nivel cutáneo (eritema, prurito generalizado, urticaria y/o angioedema)
  - Otros órganos (gastrointestinal, respiratorio, cardiovascular, neurológico, ginecológico…).
- Reacción bifásica: 8-12 h tras el episodio inicial
- Anafilaxia persistente: > 5 h

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS: ANAFILAXIA

Tabla 1. Causas de anafilaxia	
Medicamentos y medios diagnósticos	46,7-62%
Alimentos	22,6-24,1%
Picaduras de insectos	8,6-13,9%
Factores físicos	3,4-4%
Otros (incluye látex)	7,26%
Idiopática	3,4-5%

Guía de Actuación en AnafiLAXIA: GALAXIA

Tabla 2. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

1. **Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (ej. urticaria generalizada, prurito, eritema, "flushing" (sofoco), edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:**
   a. Compromiso respiratorio (ej. disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)
   b. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (ej. hipotonía, síncope, incontinencia)

2. **Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:**
   a. Afectación de piel y/o mucosas
   b. Compromiso respiratorio
   c. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica
   d. Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. dolor abdominal cólico, vómitos)

3. **Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:**
   a. Lactantes y niños: TA baja o descenso superior al 30% de la TA sistólica*
   b. Adultos: TA sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal

PEF, pico flujo espiratorio; TA, tensión arterial. *TA sistólica baja en la infancia: menor de 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, menor de [70 mm Hg + (2 x edad)] de uno a 10 años, y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años (D). Adaptado de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7.

ALERT SIGNS	QUICKLY LOOK FOR	
	Signs, measurements	**Diagnosis**
Sudden onset of multisystem* symptoms *(*respiratory, skin and mucosal)*	Reduced blood pressure	Anaphylactic shock
Inspiratory dyspnea Dysphonia Sialorrhea		Laryngeal edema
Painful skin Atypical target lesions Erosions of mucosa *(≥2 mucous membranes)*	Skin blisters, bullae Nikolsky sign Blood count *(leucopenia, thrombopenia)* Renal function *(↑urea, creatinin)*	SJS / TEN
Fever > 38.5°C Skin extension >50% Centrofacial edema	Lymphadenopathia *(≥2 sites)* Blood count *(eosinophilia, atypical lymphocytes)* Liver function tests *(↑liver transaminases)* Proteinuria	HSS / DRESS / DIHS
Purpuric infiltrated papules Necrosis	Blood count *(exclude thrombocytopenia)* Renal function *(proteinuria, ↑urea, creatinin)* Hypocomplementemia	Vasculitis

International Consensus (ICON) on Drug Allergy. Allergy 2014; in press

DIAGNÓSTICO: Fase aguda

- Historia clínica detallada*
- Exploración física completa: No olvidar adenopatías
- Constantes vitales: Tª, T.A., Frec. card, Frec. resp, Sat O2
- Hemograma, VSG, bioquímica renal y hepática y orina
- Otras pruebas en función de los signos y síntomas:
  - ECG, Rx tórax, serología virus (VEB, HHV-6, CMV, *Mycoplasma, Chlamydia pneumoniae*…), C3, C4, CH50…
- Triptasa sérica: sospecha de anafilaxia*
- Biopsia

DIAGNÓSTICO: Triptasa sérica

- ⇧ entre 15 -180 minutos del comienzo de los síntomas
- Extraer un mínimo de 3 muestras seriadas:
  - 1ª: tras la instauración del tratamiento
  - 2ª: alrededor de las 2 horas del comienzo de la crisis
  - 3ª: a las 24 horas para tener un nivel basal del paciente
- Valores normales entre 6 y 9 horas tras la reacción
- La muestra debe recogerse en un tubo vacío o con coagulante, indicado para la obtención de suero (bioquímica general). ¡¡ Numerar e indicar hora !!
- Puede almacenarse temporalmente en el frigorífico hasta el procesamiento de la muestra.

Guía de Actuación en AnafiLAXIA: GALAXIA

DIAGNÓSTICO: Historia clínica (aguda)

- Manifestaciones clínicas
- Detallar todos los fármacos recibidos (nombres comerciales)
- Motivo por el cual se administró el fármaco
- Vía de administración, dosis y fecha de inicio de cada fármaco
- Intervalo de tiempo entre la toma del fármaco y la aparición de la reacción
- Exposiciones previas al fármaco implicado o a otros relacionados: tolerancia.
- Historia previa de alguna reacción por fármacos u otras alergias.
- Identificar posibles cofactores: ejercicio físico, alcohol, alimentos…
- Valorar patología de base, tratamientos y factores genéticos

DIAGNÓSTICO: Historia clínica (pasada)

- Solicitar informes
- Describir reacción
- Tratamiento realizado para la reacción y respuesta
- Comprobar evitación del fármaco
- Comprobar administración y tolerancia de otros de la misma familia o con similar indicación.
- Fármacos tolerados
- En caso de duda: evitación del fármaco y de los que tengan reactividad cruzada
- Solicitar estudio alergológico

DIAGNÓSTICO: ALERGOLOGÍA

TIPO REACCIÓN	TIPO DE PRUEBAS	
INMEDIATA	IN VITRO	IgE específica Test activación basófilos (BAT)
	IN VIVO	Pruebas cutáneas Pruebas admón. controlada*
NO INMEDIATA	IN VITRO	Test transformación linfocitaria (TTL) Test activación linfocitaria (LAT) ELISPOT
	IN VIVO	Lectura tardía pruebas intradérmicas Patch tests Pruebas admón controlada*

4-6 semanas después de la completa resolución de los síntomas clínicos

J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73

TRATAMIENTO

- Identificación del cuadro clínico:
  - Diagnósticos diferenciales posibles
  - RAM vs R. hipersensibilidad
- Identificación del agente responsable y decisión sobre la continuación o el cese de su administración.
- Administración del tratamiento adecuado para revertir los síntomas

TRATAMIENTO: Episodio agudo

- Tratamiento sintomático
  - Antihistamínicos
  - Corticoides
  - Broncodilatadores
  - Adrenalina i.m. (muslo)
  - Oxígenoterapia
  - Reanimación
  - Soporte vital
- Observación según síntomas y respuesta
  - Al menos 12 h si anafilaxia, 24 h en casos graves
  - Ingreso hospitalario
- Tratamiento oral domiciliario 2-3 días
  - Antihistamínicos
  - Corticoides orales
- Consejos de evitación
- Prescripción fármacos alternativos
- Vigilar evolución
- Derivación Alergología (informe)

TRATAMIENTO: Premedicación

- ¡¡ No sin estudio alergológico previo !!
- Puede ser eficaz para reducir la incidencia y gravedad de reacciones de hipersensibilidad inmediata no IgE mediadas
  - Medios de contraste radiológicos
  - Opiáceos
  - Relajantes musculares
- No sirve para prevenir las manifestaciones anafilácticas derivadas de una reacción mediada por IgE
- En las pautas de desensibilización
- Antihistamínicos + corticoides + antileucotrienos + CGDS…

TRATAMIENTO: Desensibilización

- Administración del fármaco al que el paciente es alérgico en dosis crecientes ➔ inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo.
- Indicación:
  - Tratamiento necesario y no existe mediación alternativa adecuada
  - Tratamiento sind. ASA
- Requiere monitorización estricta
- En general, se considera que la desensibilización pierde su efectividad al suspender la administración del fármaco por un periodo superior a 48 horas.
- Contraindicaciones:
  - Dermatitis exfoliativas
  - Dermatitis con afectación de membranas mucosas (tipo Stevens-Johnson o síndrome de Lyell)
  - Afectación grave de un órgano o sistema vital (hepatitis, miocarditis, nefritis, anemia o trombocitopenia grave)

Alergia
Medicamentos

¡¡ MUCHAS GRACIAS !!