

Tema 10

Mecanismos de las Reacciones Adversas a Medicamentos Tipo B

ÍNDICE TEMA 9

1. Conceptos generales
2. Causas farmacéuticas
3. Causas farmacodinámicas
 - 3.1. Origen genético
 - 3.2. Hipersensibilidad

1. CONCEPTOS GENERALES

Características de las RAM Tipo B

- Raras
- **Sin** relación con **farmacología**
- **Sin** relación con **dosis**
- Farmacocinéticamente **impredecibles**
- Poco frecuentes
- Mortalidad elevada
- Tratamiento: retirada del fármaco

2. CAUSAS FARMACÉUTICAS

Descomposición del principio activo

Puede dar lugar a → **Toxicidad**

→ **ineficacia**

*Ej. Tetraciclina conservada a 37°C y con humedad → **Síndrome de Fanconi**: reabsorción tubular afectada: aminoaciduria, glucosuria, acetonuria, albuminuria, etc*

Acción de aditivos, colorantes estabilizadores o excipientes

Ciertos excipientes son de declaración obligatoria en el **Catálogo de Especialidades**

Farmacéuticas

Ej. Gluten, cremophor (aceite de ricino polietoxilado), sulfitos, tartrazina, alcohol etílico, glucosa, sacarosa, ...

3. CAUSAS FARMACÉUTICAS

Tabla indicando algunos excipientes y las reacciones adversas asociadas a ellos y/o precauciones en ciertas patologías

Excipiente	Efecto adverso/Precaución
Propilenglicol (solvente)	Tromboflebitis (iv), dermatitis o acidosis metabólica por metabolización de propilenglicol a ácido láctico
Sacarina (edulcorante)	Reacción cruzada con sulfonamidas. Evitar en alérgicos a sulfamidas
Tartrazina y colorantes azoicos	Evitar en alérgicos a la aspirina
Sales de sodio y potasio	Evitar en hipertensión arterial
Cloruro de benzalconio y Sulfitos (estabilizadores)	Riesgo de broncoconstricción en asmáticos
Lactosa	Evitar en intolerancia a la lactosa o hipolactasia
Gluten	Evitar en enfermedad celíaca
Sacarosa	Evitar en diabetes

3. CAUSAS FARMACODINÁMICAS

Las causas farmacodinámicas de RAM tipo B pueden deberse a:

- Origen genético
- Hipersensibilidad u origen inmunológico

RAM Tipo B de origen genético

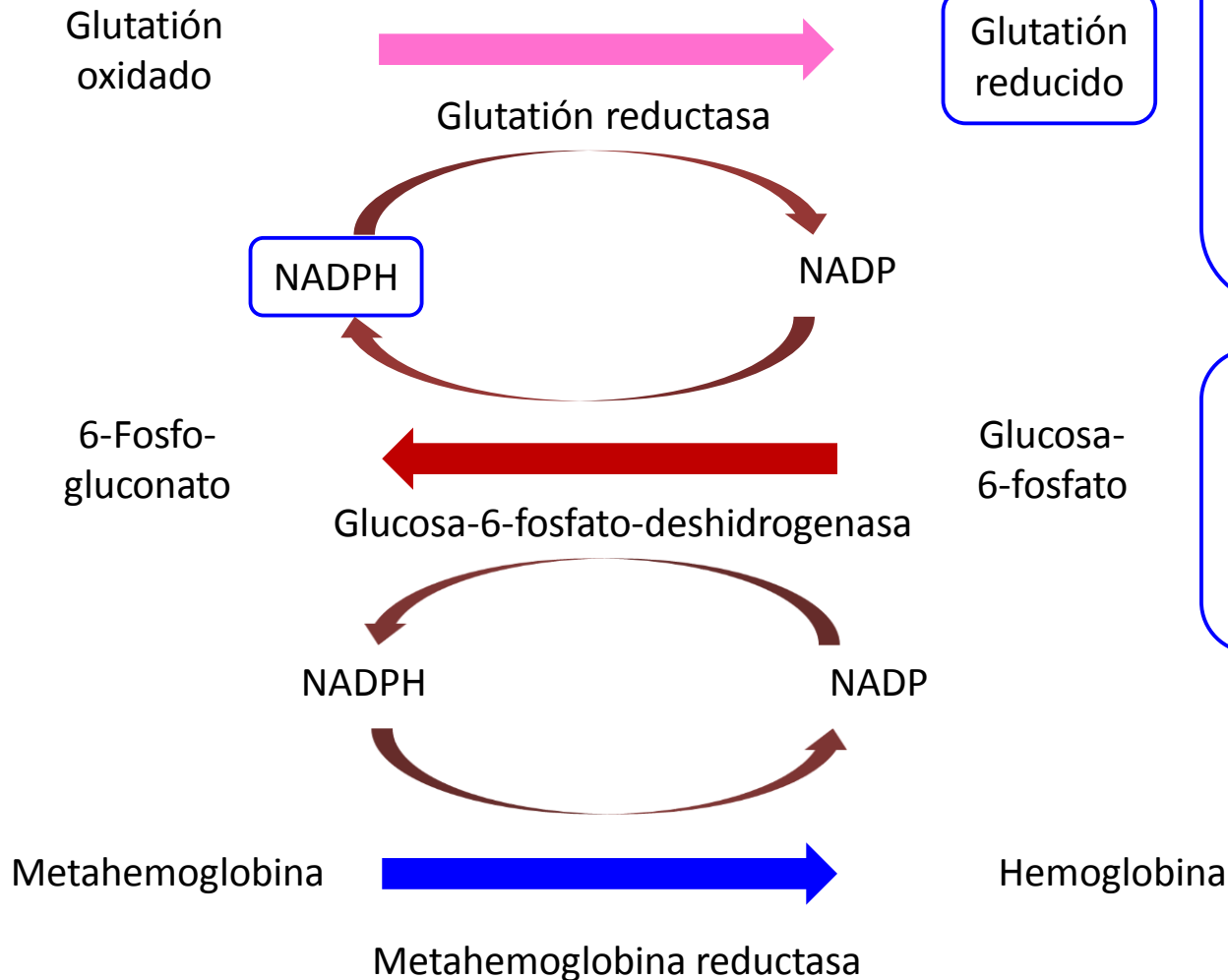
Las RAM tipo B de origen genético dan lugar a **alteraciones cualitativas de carácter farmacodinámico** por el cual un fármaco no actúa del mismo modo en uno u otro individuo.

En contraposición, las **RAM tipo A de origen genético** dan lugar a **alteraciones farmacocinéticas** por las cuales se observa una respuesta **cuantitativamente diferente** en uno u otro individuo.

3. 1. C. FARMACODINÁMICAS DE ORIGEN GENÉTICO

Biología del hematíe

3 enzimas son relevantes biología hematíe:



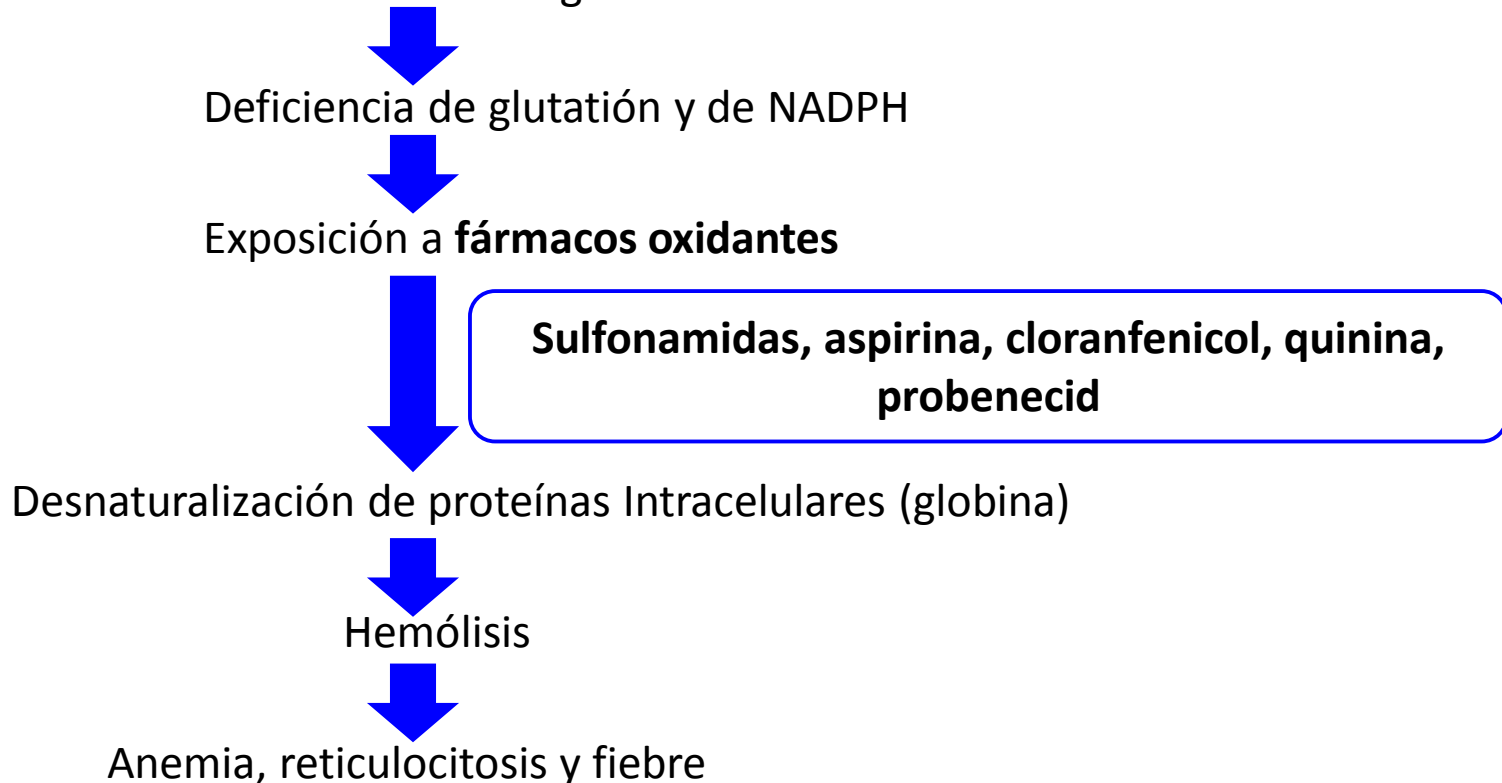
Glutación reducido:
Impide la oxidación de varias proteínas del hematíe
G6PD: protege hematíes de ser oxidados

Generación de abundante NADPH (donante electrones) reduce especies reactivas

3. 1. C. FARMACODINÁMICAS DE ORIGEN GENÉTICO

Déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

- Deficiencia ligada al **cromosoma X (carácter dominante)**
- 70% de judíos sefarditas, 20% africanos: 100-400 millones
- A través de varias alteraciones genéticas → deficiencia de G6PD



3. 1. C. FARMACODINÁMICAS DE ORIGEN GENÉTICO

Déficit de Glutación reductasa

- Autosómico dominante
- Mismo efecto que para déficit G-6-PD

Deficiencia en metahemoglobina reductasa

- Autosómico recesivo
 - Acumula **metahemoglobina** (no desprende oxígeno adecuadamente en los tejidos)
- **hipoxemia tisular** → color azul

Metahemoglobinemia familiar (afección muy rara)

- Metahemoglobinemia severa: fármacos oxidantes (sulfamidas, probenecid), nitritos

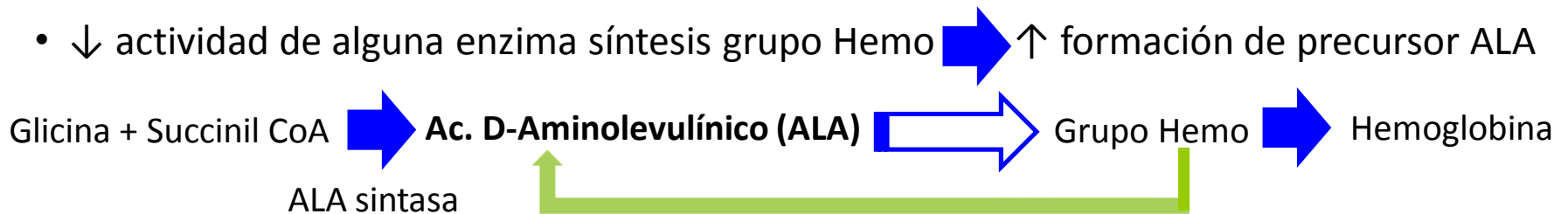
Metahemoglobinemia infantil “Síndrome bebe azul”

- Niños 6-12 meses más susceptibles
- Nitratos (aguas contaminadas, verduras hoja verde), benzocaína (pasta de dientes), clorhexidina (desinfectante hospitales, prohibido uso)

3. 1. C. FARMACODINÁMICAS DE ORIGEN GENÉTICO

Porfirias

- Autosómico dominante
- ↓ actividad de alguna enzima síntesis grupo Hemo → ↑ formación de precursor ALA



- Forma más común: **Porfiria aguda intermitente**

Clínica Porfiria aguda

- Dolor abdominal
- Neuropsiquiátrico: neuropatía motora, confusión, agitación, alucinaciones

Fármacos que pueden desencadenar crisis aguda

- Inductores de ALA-sintasa en hígado
- Inductores de P450 → degradan grupo hemo → ↑[ALA] compensatorio
- Barbitúricos, sulfonamidas, griseofulvina, estrógenos, antiepilépticos, anestésicos generales, cloroquina, tolbutamida

3. 1. C. FARMACODINÁMICAS DE ORIGEN GENÉTICO

Hipertermia maligna

- Autosómica dominante
- Relacionado con mutaciones de **receptor de rianodina**:
 - **RyR**: Produce liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico.

Clínica:

- Estimulación de sist simpático:
taquicardia, vasoconstricción, hipertensión, \uparrow glucemia
- **Aumento rápido de temperatura: 2°C/hora**
- Rigidez muscular, acidosis, hiperventilación
- 60% mortalidad

Fármacos que pueden desencadenarla

- Anestésicos volátiles (halotano) y succinilcolina
- Tratamiento: Dantroleno (bloquea liberación de Ca^{++} , relajante muscular)

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

- Las **reacciones de hipersensibilidad a fármacos** suponen el 5-15% de las RAM.
- Son RAM tipo B:
 - Sin relación con efectos farmacológicos
 - Sin relación con dosis
 - Pero si existen antecedentes, son predecibles
- Es necesario que ocurra una **sensibilización previa**, es decir no ocurrirían en la primera dosis sino que necesitan **contacto previo** (*salvo en reacciones pseudoalérgicas!*).
- **Tratamiento:** RAM desaparece al retirar la medicación.

Fármacos que producen Hipersensibilidad con mayor frecuencia

- AINEs
- Antibióticos: β -lactámicos, cefalosporinas, sulfonamidas
- Antiepilépticos
- Bloqueantes neuromusculares

Términos importantes

- **Antígeno:** Sustancia que puede ser ligada por un Anticuerpo o por un receptor de Linfocitos T.
- **Inmunógeno:** Molécula que puede estimular una respuesta inmunológica humoral o celular.

Ej. Proteínas terapéuticas: Insulina, anticuerpos moleculares

- **Hapteno:** Molécula de bajo peso molecular que sólo puede inducir una respuesta inmunológica cuando se une a una proteína transportadora.
 - **Pro-hapteno:** Molécula que adquiere características de hapteno previa metabolización en el organismo.

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Reacciones alérgicas más comunes

- **Cutáneas**

Ej. urticaria, síndrome de Stevens-Johnson.

- **Mielotoxicidad**

- **Hepatotoxicidad**

- **Shock anafiláctico:**

Ej. por picadura de insecto; 30% casos originado por RAM: AINE, antibióticos.

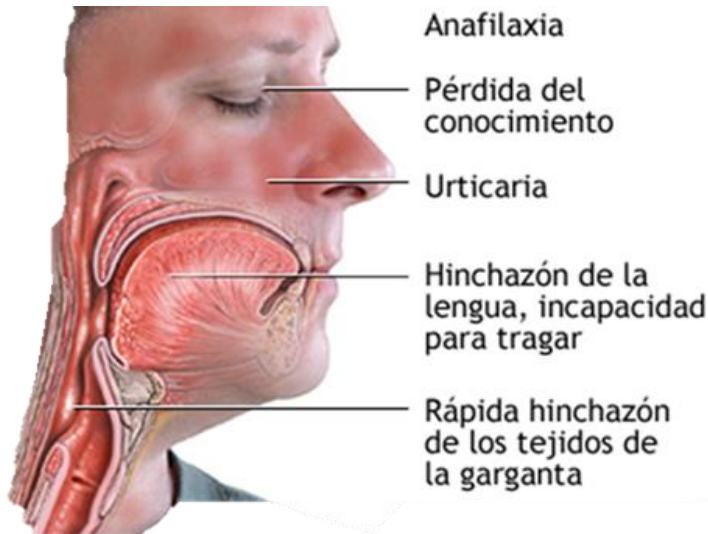


Imagen publicada en Wikimedia commons
(licencia Creative commons Attribution-Share Alike 4.0
International)

Tipos de Hipersensibilidad: Clasificación Gell y Coombs

- Clasifica las reacciones de hipersensibilidad en 4 tipos:
 - **Tipo I: Inmediata o anafiláctica**
 - **Tipo II: Citotóxica**
 - **Tipo III: Por inmunocomplejos**
 - **Tipo IV: Tardía o mediada por linfocitos T**
- Establece una clasificación según **mecanismo inmunológico**:
 - Formación de anticuerpos IgE
 - Formación de anticuerpos fijadores de complemento
 - Mediadas por células T

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Tipos de Hipersensibilidad: Clasificación Gell y Coombs

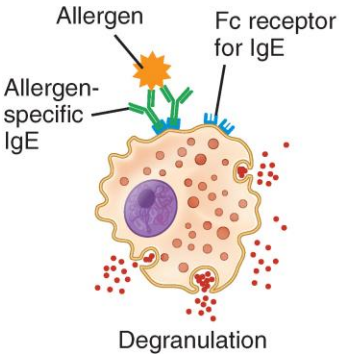
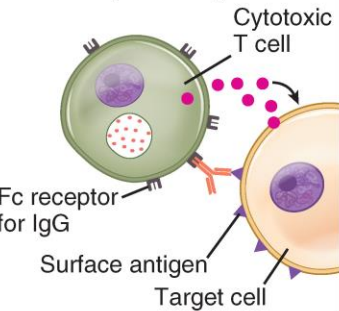
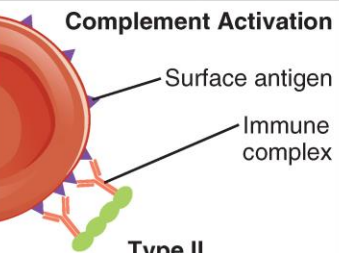
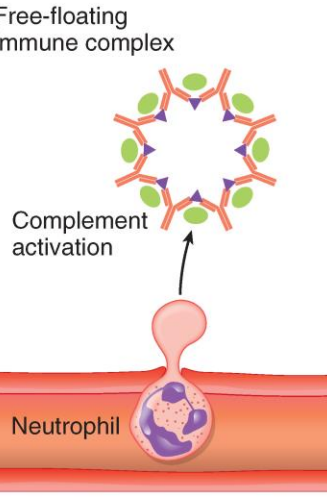
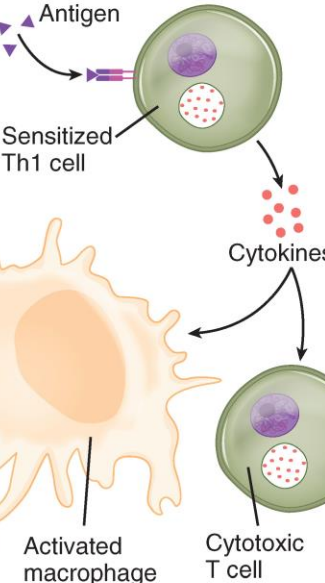
 <p>Type I</p>	<p>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</p>  <p>Complement Activation</p>  <p>Type II</p>	<p>Free-floating immune complex</p>  <p>Type III</p>	<p>Antigen</p>  <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.</p>	<p>Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)</p>	<p>Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site</p>	<p>Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site</p>
<p>Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema</p>	<p>Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis</p>	<p>Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis</p>

Imagen publicada en Wikimedia commons (licencia Creative commons Attribution 3.0 Unported)

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Tipo I – Hipersensibilidad inmediata o anafiláctica

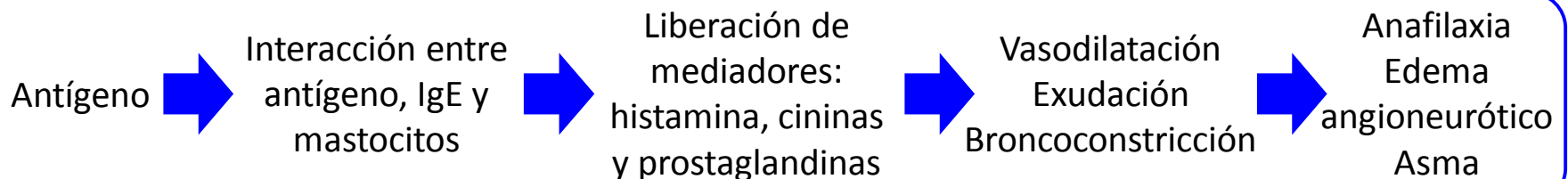
- Aparición rápida (60-120 min)
- También pueden dar origen a reacciones cruzadas entre diferentes fármacos

Mecanismo

- Hapteno + transportador desencadenan respuesta inmune → cel. B libera **IgE**
- Antígeno + IgE → Interacción con **mastocitos** →
Liberación histamina, 5-HT, cininas, prostaglandinas

Clínica

- Síntomas inmediatos: Vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, broncoconstricción
- Urticaria, síntomas naso-conjuntivales y broncoespasmo o **shock anafiláctico**



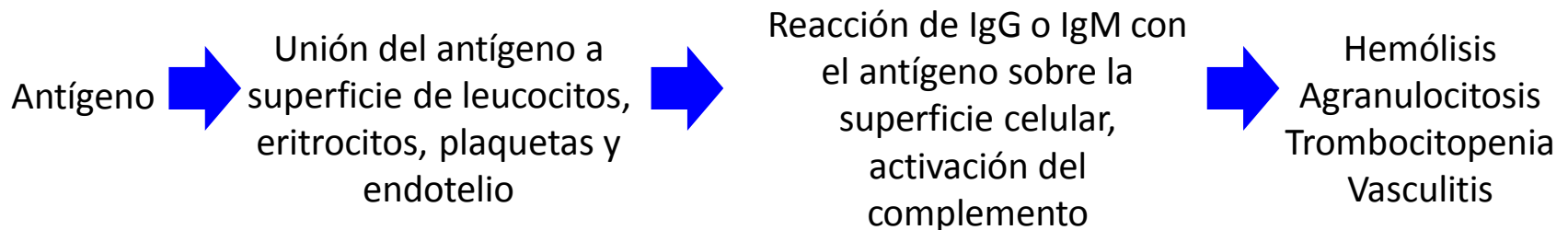
Tipo II – Citotóxicas

Mecanismo

- Unión del **fármaco a una proteína de una célula o tejido**
Ej. Células sanguíneas o endotelio vascular
- **Anticuerpos circulantes (IgG, IgM)** reaccionan con hapteno
- Activación del **complemento** → Lisis Celular

Clínica

- Trombocitopenia, hemólisis, agranulocitosis, mielotoxicidad, eosinofilia, vasculitis



3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Anemia hemolítica

- **Fármacos** que pueden desencadenarla:
Penicilinas, cefalosporinas, levodopa, quinina, antiinflamatorios.
- Destrucción de eritrocitos, degradación de hemoglobina e ictericia.

Trombocitopenia

- **Fármacos** que pueden desencadenarla:
Quinina, sulfonamida, AINE, FAMEs, diuréticos
- Tras 5-8 días de exposición.
- Hemorragias gastrointestinales, de tracto urinario.
Dermatológicamente se pueden observar **petequias hemorrágicas (imagen).**



Imagen publicada en Wikimedia commons
(licencia Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported)

- Al interrumpir tratamiento, plaquetas volverían a normalidad en 3-5 días.

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

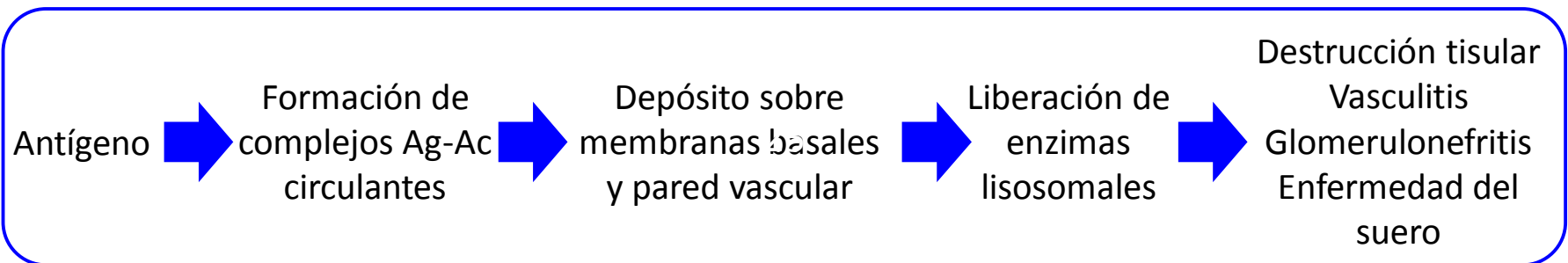
Tipo III – Por inmunocomplejos

Mecanismo

- Comienza por la formación de inmunocomplejos: Fármaco (antígeno) + IgG.
- Los inmunocomplejos se depositan sobre la superficie de tejidos.
- Se produce **activación del complemento** con **daño tisular**.
- Se atraen leucocitos a la zona iniciándose el proceso inflamatorio.

Clínica

- Vasculitis de pequeños vasos: a nivel sistémico y cutáneo
Ej. Gastrointestinales, riñones, articulaciones
- Enfermedad del suero o glomerulonefritis



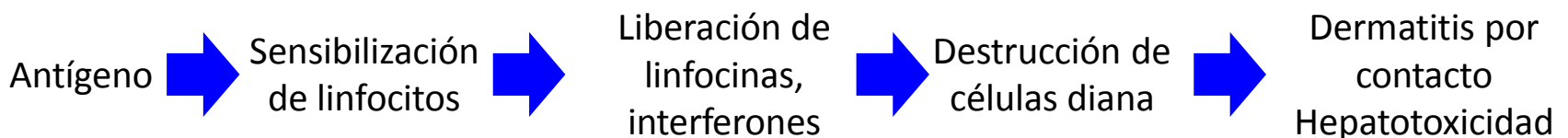
Tipo IV – Tardía o mediada por Linfocitos T

Mecanismo

- Activación de linfocitos T
- Liberación de **citoquinas**
- Acumulación de monocitos

Clínica

- Dermatitis de contacto
- Exantema maculo papular
- Síndrome Stevens-Johnson (SJS) y Necrosis Epidérmica Tóxica (TEN)
- Síndrome de Hipersensibilidad a Fármacos con Eosinofilia
- Hepatotoxicidad



3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Dermatitis de contacto



Imagen publicada en Wikimedia commons
(dominio público)

*En la imagen de la izquierda:
Dermatitis de contacto por el
aceite de origen vegetal
Urushiol*

Exantema maculo papular

- Tipo más frecuente

En la imagen de la derecha:

Exantema maculo papular por amoxicilina



Imagen publicada en Wikipedia
(licencia Creative commons Attribution-Share Alike
3.0 Unported)

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Exantemas ampollares y vesiculares

- Tipos: SJS (Síndrome Stevens Johnson) y TEN (Necrólisis Epidérmica Tóxica)
- Son reacciones mucocutáneas
- Áreas de necrosis y de desprendimiento de epidermis
- Raras y graves. Asociadas a alta mortalidad y secuelas
- *En la imagen 1: descamación mucosa en SJS y en imagen 2: TEN*



1: Imagen publicada en Wikimedia commons (licencia Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported)



2: Imagen publicada en Wikipedia (licencia Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported) por AfroBrazilian

Síndrome de hipersensibilidad a Fármacos con Eosinofilia (DRESS)

- Puede aparecer de 2 semanas a 3 meses tras exposición a fármaco.
- Además de lesiones cutáneas: **Compromiso multiorgánico** (renal, hepático o cerebral) + **leucocitosis** (eosinofilia)

Reacciones pseudoalérgicas o histaminérgicas

- Además de las reacciones de hipersensibilidad de la clasificación de Gell y Coombs, existen reacciones pseudoalérgicas desencadenadas directamente por el fármaco.

Mecanismo


- El fármaco estimula los linfocitos T e induce la liberación de sustancias activas (citoquinas).
- Puede activarse el complemento.
- No necesita sensibilización previa.

Clínica

- Toman características de reacciones inmediatas de carácter leve (Tipo I): Eritema, urticaria.
- **Típicas de AINEs:** las pseudoalérgicas se presentarían más tardíamente que las de tipo I.

Factores de riesgo

Características de la sustancia

- **Peso molecular:** ↑ peso y complejidad  ↑ inmunogenicidad
- **Identidad:** Ej. *Antibióticos β-lactámicos y Antiepilépticos con anillo aromático*
- **Régimen de dosis:**
La administración repetida e intermitente sería más propensa a desencadenar reacciones alérgicas que el tratamiento ininterrumpido.
- **Vía de administración:** Sobre todo por vía parenteral o tópica

Factores del paciente

- Procesos **inflamatorios**
- **Úlceras varicosas:** favorecen exposición sistémica a fármacos
- **Factores genéticos:** polimorfismos en genes del complejo de histocompatibilidad
- **Infecciones concurrentes:** por una estimulación inmune simultánea

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Diagnóstico

- Es importante establecer una relación causal entre la administración del fármaco y la reacción.
- En el caso de **reacciones cutáneas** (maculo papulares, eczemas, fotosensibilidad): utilidad de pruebas cutáneas con parches.

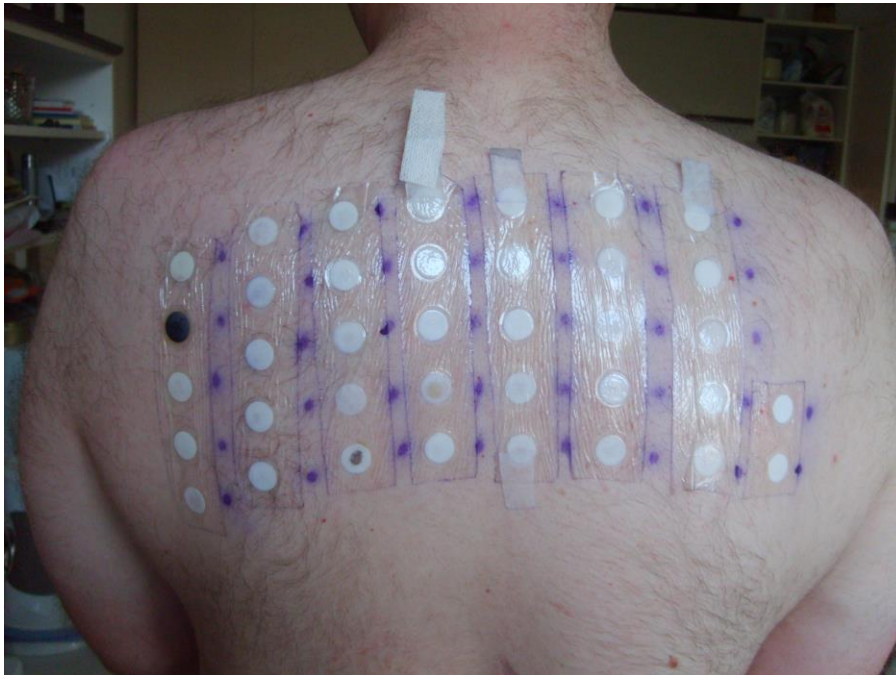


Imagen publicada en Wikimedia commons (licencia Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported)

3. 2. C. FARMACODINÁMICAS: HIPERSENSIBILIDAD

Tratamiento

- Sobre todo **retirada del fármaco**.
- En reacciones **inmediatas** (ej. *shock anafiláctico*): Adrenalina, corticoides, antihistamínicos, cardiotónicos, fármacos broncodilatadores.
- Reacciones **tardías** (ej. *dermatitis de contacto*): Corticoides.

Desensibilización

Cuando el **fármaco desencadenante es indispensable** pero el **paciente es hipersensible**, puede ser necesario realizar un proceso de **desensibilización** a través del cual el paciente se vuelve **tolerante al fármaco**.

- El proceso consiste en administración de dosis crecientes del fármaco (en horas o días).
- Es un procedimiento de **riesgo**.
- **Tolerancia temporal**: Suele perderse a las 48 h tras suspender administración de fármaco.