



Las reacciones alérgicas graves a los medicamentos : 72 observaciones declaradas por

G. Kanny (Nancy), A.Auffret (Angers), E.Beaudouin (Remiremont), I.Bossé (La Rochelle), M.Buard (Rennes), P.Chalmet (Montluçon), V.Cordebar (Nancy), A.Croizier (Nancy), C.Debavelaere (Boulogne sur Mer), S.Delauney (Nouméa), F.Delepouille (Dunquerque), JM.Devoisins (Chalet), Y.EL Guedarri (Maroc), MF.Fardeaux (Aix en Provnce), C.Gallen (Narbonne), J.Gayraud (Tarbes), JL.grand (Liege), L.Guenard (Strasbourg), JL Hallet (Luneville), JP.Jacquier (Chambéry), J.Lesellin (Angers), JP.Mallet (Saint Nazaire), H.Masson (Bordeaux), D.A.Moneret.Vautrin (Nancy), M.Morisset (Nancy), C.Nootens (Bruxelles), ML Paquin (Pontarlier), N.Petit (Verdun), F.Pirson (Bruxelles), C.Ponvert (Paris), JM.Rame (Besançon), I.Sullerot (Sens)

Recueil et traitement des données: L.Parisot.

A la red de alergo-vigilancia.

Medicina Interna, Inmunológica Clínica y Alergia
Centro Hospitalario Universitario de Nancy
54035 Nancy Cedex

Las reacciones adversas a los medicamentos constituyen un problema mayor de la salud pública. Entre estos se estima que entre 6 a 10% responden a un mecanismo alérgico, es por esto que se justifica la puesta en marcha de un sistema de alergo-vigilancia eficiente. La red de alergo-vigilancia ha aportado 41 casos de accidentes alérgicos graves a los medicamentos.

Como funciona la red de alergo-vigilancia?

La red de alergo-vigilancia recibe las observaciones de alergia medicamentosas de médicos especialistas en alergología sobre la base de su voluntariado. La comunicación es establecida por e-mail. Algunos miembros lo realizan por fax. Para convertirse en miembro, es suficiente de hacer una demanda a la dirección de e-mail: s.barrat@chu-nancy.fr. El fax es 03-83-85-28-64. Para toda declaración, nosotros adjuntamos en el anexo el formulario de las observaciones.

La declaración de un caso grave a un medicamento a la red de alergo-vigilancia es complementaria a la declaración obligatoria de todo efecto adverso a los centros regionales de fármaco vigilancia.

Los primeros 41 casos de alergias graves medicamentosas declarados.

Estas observaciones conciernen 31 hombres y 40 mujeres. La edad media es de 43 ± 18 años con los extremos variantes entre 4 y 78 años.

Los cuadros clínicos son: choc anafiláctico (43 observaciones), choc anafilactoide (4), angio edema laríngeo (5), reacción sistémica (8), urticaria generalizada (8), edema facial(1), asma agudo grave (1), reacción sindrómica (1)

La adrenalina fue utilizada 26 veces, la intervención del servicio de urgencia fue requerida en 28 casos, y una hospitalización en 29 casos.

Los factores favorecedores de la reacción alérgica son los α -bloqueantes en 8 casos, un antagonista de los receptores de la angiotensina 2 en un caso, inhibidores de la enzima de conversión (2) y AINS (1).

El diagnóstico fue establecido sobre la base exclusiva de la historia clínica y los criterios de imputabilidad farmacológica por 11 pacientes. Un chequeo alergológico cutáneo fue realizado en 57 pacientes: 30 prick-test positivos, 22 intradermoreacciones y en 5 casos el chequeo cutáneo es negativo pero el diagnóstico fue confirmado por test de reintroducción del paracetamol (2), ácido nufluminico (1), piroxicam (1); céfpodoxima (1), Los test biológicos confirmaron el diagnóstico en 4 casos: un test de histamina liberación a el polvo de castaño de indias, un test de liberación de leucotrienes a el ketotifeno en el contexto de un angio edema laríngeo, y Rast a la penicilina en 2 casos.

Los medicamentos incriminados son varios:

- o Antibióticos: amoxicilina (19 observaciones donde hubo una muerte), y amoxicilina-clavulanico (5), cefaclor (2), cefuroxima (2), vancomicina (1), ofoxacina (1), moxifloxacina (1), bacampicilina (1), cefasolina (1), céfpodoxima (1), ceftriaxona (1), cefamandole (1),
- o Paracetamol (4)
- o Anti-inflamatorios: aspirina (1), ketoprofeno (2), diclofenac (1), tenoxicam (1), celacoxib (1), ibuprofeno (2), ácido niplumico (1), naproxeno (1)
- o Extractos de venenos de himenópteros (3 inmunoterapia específicas)
- o Productos de contrastes iodados: ácido de ioxaglato(1), iobitridol(1)
- o Ondasetron (1)
- o Carboximetilcelulosa (1)
- o Latex (1)
- o Miorelajantes: Atracurio (1), suxametodiu (3), rocuronio (1)
- o Anatoxina diftérica (1)
- o Anatoxina tetánica (1)
- o Noramidopirina (1)
- o Heparina (1)
- o Castaño de indias (1)
- o Vicum album (1)
- o Gelatinas de síntesis

Los 72 casos declarados a la red de alergo-vigilancia permiten de esbozar el perfil de reacciones alérgicas medicamentosas graves y de evaluar la pertinencia de un chequeo alergológico diagnóstico por la confluencia de las observaciones y la validación de metodologías diagnósticas.

El análisis de estos datos revela la gran diversidad de medicamentos involucrados. Los antibióticos y en particular las penicilinas representan los medicamentos más frecuentemente involucrados 51% (37/72) y 34% (25/72%) de las observaciones, lo que corresponde a los datos anteriormente publicados._

El interés de un chequeo alergológico para precisar el medicamento que causa la reacción es afirmada en las reacciones alérgicas medicamentosas del tipo anafilácticas. En efecto, en los pacientes que se beneficiaron de un chequeo alérgico se establecieron por test cutáneos en 91% (52/57), por test de reintroducción (9% 5/57), por test biológicos (7% 4/57). Esos test biológicos merecen toda la atención de la farmacovigilancia. Ellos deberán ser reconsiderados entre los criterios clásicos de imputabilidad: cronología, semiología, y bibliográficos.

La posibilidad de establecer un diagnóstico preciso con la ayuda de test no invasivos (test cutáneos, biológicos...) parece esencial para poder proponer estrategias razonables.

La validación de esos test diagnósticos permitirá el estudio de reacciones cruzadas que dependen de la estructura molecular y la actividad farmacológica. El dominio de la evaluación de las reacciones cruzadas podrá conducir a las sustituciones medicamentosas válidas por la ausencia de reacciones cruzadas. Los test de reintroducción no son indicados para establecer el diagnóstico de alergias medicamentosas. Por el contrario ellos representan el solo medio diagnóstico de la intolerancia a la aspirina y a los anti-inflamatorios no esteroides, de mecanismos bioquímicos y no alérgicos.

La puesta en común de las observaciones de los miembros de la red de alergo-vigilancia permiten la validación multicéntrica de los diferentes test en el diagnóstico. Esto constituye un avance considerado por deferencia a las recomendaciones actuales publicadas para el diagnóstico de la alergia medicamentosa que no considera la posibilidad y la pertinencia de un chequeo alergológico que como una rara eventualidad._

1. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S548-S59
2. Moneret-Vautrin DA, Grosdidier R, Trechot P, Netter P, Gérard H. Diagnostic des réactions allergiques et pseudo-allergiques médicamenteuses chez 55 patients: concepts d'allergo-vigilance. *Rev Fr Allergo* 1989 ; 29 :7-13
3. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997 ; 52 :388-93
4. Yu-Hor Thong B, Leong KP, Tang CY, Nursing B, Chng HH. Drug allergy in a general hospital : results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:342-7.
5. Bégaud B, Evreux J, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 :11-8.