

Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo VI

REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Dr. Isaac Ricardo Chalhón

Descripción

La alergia a los antibióticos β -lactámicos es la causa más frecuente de alergia a los medicamentos. Inducen reacciones mediadas por anticuerpos IgE y células T y son éstos los principales mecanismos inmunológicos.

Por su baja toxicidad y amplio espectro antibacteriano son de primera elección en numerosas enfermedades infecciosas.

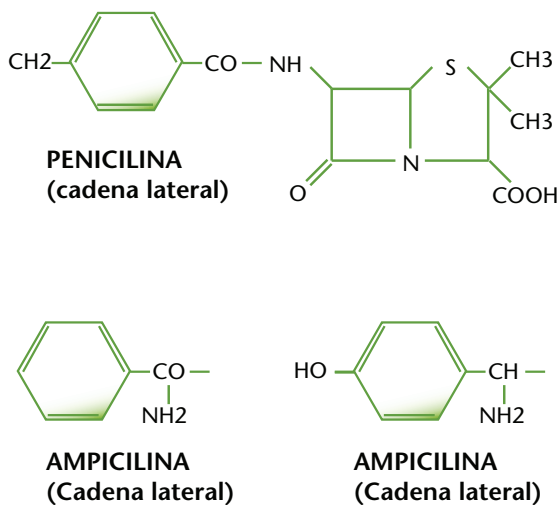
La IgG o la IgM participan en reacciones hematológicas o por inmunocomplejos, con menor

incidencia.

El aumento de reacciones alérgicas a la penicilina, en la década del los cincuenta, se atribuyó en gran parte a su manufactura. En la actualidad, tiende a disminuir cuando se mejora el proceso de la elaboración, aunque el número de reacciones no se ha reducido probablemente por el aumento de la prescripción de β -lactámicos.

Desde hace dos décadas ha disminuido la prescripción de la benzilpenicilina y son la amoxicilina y las cefalosporinas las indicadas con más frecuencia. Esta circunstancia refleja el aumento de las reacciones alérgicas.

Figura 1



Fuente: Beta-lactam crossreactivity, N.F. Adkinson Jr. Clinical and Experimental Allergy, 1998, V 28, S 4, p 37-38.

Estructura química

Todas las penicilinas (penicilina G, V y derivados semisintéticos, ampicilina, amoxicilina) comparten un núcleo molecular común, el ácido 6 aminopenicilánico, compuesto por un anillo β lactámico y otro anillo adyacente tiazolidínico. La diferencia entre ellas radica en las cadenas laterales y presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferenciales. (FIG.1)

Las cefalosporinas poseen el mismo anillo β lactámico, pero el anillo tiazolidínico es sustituido por dihidrotiazina, y forma el núcleo 7 amino cefalosporánico. La diferencia radica en sus respectivas cadenas laterales R1 y R2.

Los monobactámicos (aztreonam) están constituidos por el anillo β lactámico con pérdida del anillo adyacente. El aztreonam es eficaz ante bacterias aerobias Gram negativas y presenta poca reactividad cruzada con la penicilina.

Los carbapenem: (imipenem) tienen una estructura bicíclica parecida a la penicilina y a las cefalosporinas. Actúan sobre bacterias Gram negativas, positivas y anaerobios.

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada de las cefalosporinas de primera generación con otros β -lactámicos se puede explicar, en parte, por la idéntica estructura de sus cadenas laterales.

El hapteno específico de las cefalosporinas en la hipersensibilidad inmediata no ha sido identificado. La reactividad cruzada entre las cefalosporinas es menor que la reactividad cruzada de la penicilina y sus derivados semisintéticos.

Existe reactividad cruzada entre cefalosporinas con idénticas cadenas laterales: ceftriaxone con cefotaxima, ceftazidima y cefepime

La cadena lateral de cefamandole, cefalotina y cefaloridina es igual a la penicilina G.

La cefalexina es idéntica a la ampicilina.

El cefadroxilo es igual a la amoxicilina.

El aztreonam tiene la misma cadena lateral que la ceftazidima.

Los carbapenems presentan reactividad cruzada en pacientes alérgicos a la penicilina.

En pacientes con reacciones al cefaclor (tipo enfermedad del suero), pueden indicarse otras cefalosporinas.

Incidencia de las reacciones alérgicas a los β-lactámicos.

Se estima entre el 1% y el 10% y es ocasionada por mecanismos inmunológicos.

En la actualidad, la prescripción de amoxicilina y cefalosporinas es mayor que la de bencilpenicilina.

La incidencia de anafilaxia en niños y adolescentes fue evaluada en un estudio internacional en once países, en el que se usó una dosis mensual inyectable de penicilina benzatínica, como medio de prevención de la fiebre reumática en 1790 pacientes.

Del total, 57 presentaron una reacción alérgica (3,2%), 4 de ellos una reacción anafiláctica (0,2%, 1-2/10.000 inyecciones) y 1 paciente falleció (0,05%). Esta proporción es similar en los que no padecen fiebre reumática.

La penicilina sigue siendo la causa más común de anafilaxia, y representa en los Estados Unidos el 75% de las causas de muerte por anafilaxia.

La ampicilina y amoxicilina producen un rash morbiliforme sin prurito entre el 5% y el 13% de los pacientes pediátricos que no requiere estudios inmunológicos.

Un 30% de los pacientes alérgicos a la penicilina puede tolerar la amoxicilina por presentar IgE específica a las cadenas laterales de la amoxicilina.

Cefalosporinas: la frecuencia de las reacciones exantemáticas es del 1% al 3%, y son raras las anafilácticas (del 0,0001% al 0.1%).

Los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina presentaron reacciones adversas a las cefalosporinas en el 8,1%, y los que no tenían antecedentes, en el 1,9%.

Determinantes antigénicos

La penicilina es el β-lactámico mejor estudiado y caracterizado. Tiene un peso molecular de 333 Dalton y se considera un hapteno, por lo que necesita acoplarse a una proteína (carrier), tisular o sérica e induce una respuesta alérgica al unirse a anticuerpos IgE específicos.

El 95% de la penicilina G se degrada en forma fisiológica a peniciloil, denominándose determinante mayor, no por su gravedad sino por su mayor proporción.

La apertura del anillo β lactámico permite la unión del carbono β lactámico con el grupo amino de las proteínas, forma una amida, y constituye el peniciloil.

Los otros derivados del metabolismo de la penicilina, representan el 5% restante y reciben e

nombre de determinantes menores (bencilpenicilina, peni-

loato, peniciloato, entre otros) quienes ocasionan las reacciones más graves.

Mecanismos inmunológicos

La penicilina puede ocasionar reacciones mediadas por los cuatro mecanismos descritos por Gell y Coombs (1963).

Tipo I. (Hipersensibilidad inmediata o anafiláctica): urticaria, shock anafiláctico.

Tipo II. (Citotóxicos) anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia.

Tipo III. (Inmunocomplejos) enfermedad del suero, rash, lupus por medicamentos.

Tipo IV. (Hipersensibilidad retardada).

Son las más frecuentes en la alergia a medicamentos, con manifestaciones dermatológicas fundamentalmente exantema maculopapular, las cuales se presentan en horas o en varios días (dermatitis eritemato papulosas pruriginosas).

- ❖ Exantema pustuloso agudo y generalizado (AGEP), donde están involucradas las células T y los neutrófilos .
- ❖ Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- ❖ Eritema multiforme.
- ❖ Síndrome de Stevens Johnson (SJS).
- ❖ Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Manifestaciones Clínicas

Las reacciones inmunológicas han sido clasificadas en: inmediatas o no inmediatas dependiendo del intervalo transcurrido entre la administración de la droga y la aparición de los síntomas.

Inmediatas

Son mediadas por anticuerpos IgE específicos y aparecen dentro de la hora de la administración de la droga con los siguientes síntomas: urticaria con angioedema o sin él y puede representar el primer estado de la anafilaxia, prurito en genitales, manos, pies, laringotraqueítis, asma bronquial, hipotensión, shock.

No inmediatas

Ocurren luego de una hora de ingerir la droga, son mediadas por células T específicas con predominio de las CD4+ y CD8+. Las reacciones más frecuentes a los β-lactámicos son exantemas maculopapulares pruriginosos y las menos frecuentes, pero más graves son AGEP, SJS, NET, DRESS.

Durante la infección por el virus de Epstein Barr y en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), al indicarse amoxicilina o ampicilina, es frecuente la presentación de exantemas. Al producirse la remisión de la enfermedad, la medicación suele ser tolerada. Las células T específicas a las drogas desempeñarían una función en las reacciones.

Factores de Riesgo

- 1) Edad: El grupo de mayor riesgo de padecer reacciones alérgicas agudas a la penicilina se encuentra entre los 20 y los 49 años.
- 2) Historia previa de alergia a la penicilina o las cefalosporinas.
- 3) Enfermedades concurrentes.
- 4) Antecedentes de atopía: los pacientes con asma pueden estar predispuestos a desarrollar reacciones más graves de tipo anafiláctico con riesgo de muerte.
- 5) Vía de administración: la parenteral es más peligrosa que la oral.
- 6) Tratamiento con β bloqueantes.
- 7) Portadores de VIH.
- 8) Pacientes con fibrosis quística: presentan mayor incidencia de reacciones alérgicas.

Métodos de Diagnóstico

Historia clínica

Al ser de suma importancia para el diagnóstico diferencial con otras patologías debe:

- ❖ Ser detallada y registrar todos los síntomas.
- ❖ Determinar el tiempo entre la exposición y los síntomas.
- ❖ Considerar la vía de administración
- ❖ Evaluar la patología por la que se indicó el tratamiento.
- ❖ Investigar las reacciones previas al tratamiento con otros antibióticos y descartar la reactividad cruzada.
- ❖ Diferenciar en niños las reacciones alérgicas verdaderas de aquéllas producidas por la combinación del agente viral más el antibiótico

Pruebas in vivo

Respuesta Inmediata

Las pruebas cutáneas, tienen un alto valor diagnóstico y predictivo en la alergia a la penicilina.

En pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica

a la penicilina, no se deben efectuar pruebas dentro de las dos semanas posteriores a la reacción.

La penicilina es el fármaco de bajo peso molecular al que se le conocen mejor sus metabolitos.

El determinante mayor bencilpeniciloilo se une a la polilisina (carrier que carece de inmunogenicidad) y forma el Peniciloilo Polilisina (P.P.L.) que no es sensibilizante.

Determinantes menores: mezcla de determinantes menores (M.D.M.): bencilpenicilina, peniloato, peniciloato, entre otros.

Técnica de las pruebas cutáneas: Prick e I.D.

Se efectúan en la cara anterior del antebrazo, con controles negativo y positivo, (suero salino e histamina). Se deben suspender los antihistamínicos H1, según su vida media. Los determinantes P.P.L. y M.D.M. vienen en viales liofilizados y una vez diluidos, deben ser utilizados dentro de las 24 horas.

Concentración recomendada para las pruebas prick e I.D. para β -lactámicos

P.P.L. 5×10^{-5}	mMol/l
M.D.M 2×10^{-2}	mMol/l
Amoxicilina/Ampicilina	20-25 mg/ml
Cefalosporinas	1-2 mg/ml
Penicilina G	10.000 U/ml
Amoxicilina-ac Clavulánico	20 mg/ml (ác. clavulánico no se recomienda solo)

Si el paciente ha sufrido una reacción anafiláctica deben comenzar las pruebas con concentraciones de 1/100 o 1/10, de cada reactivo.

La lectura se efectúa entre los 15 y los 20 minutos. Si el diámetro de la pápula es mayor de 3 mm con eritema y el control salino es negativo, se considera positivo. Si es negativo, se debe controlar entre las 24 y las 48 horas., ya que se pueden producir reacciones tardías.

- 1) Prick con P.P.L. Si es negativo, continuar...
- 2) I. D. con P. P. L.
- 3) Prick con M. D .M.
- 4) I. D. con M .D. M.
- 5) Prick con amoxicilina
- 6) I. D. con amoxicilina
- 7) Penicilina G 10.000 u/ml Prick
- 8) Penicilina G 10.000 u/ml I. D.

En estudios recientes, la sensibilidad a las pruebas cutáneas en pacientes con historia de urticaria o anafilaxia ha sido baja :

P.P.L. 22%, M.D.M. 21%, amoxicilina 43% y ampicilina 33%, con un incremento de la sensibilidad a la amoxicilina.

Ocasionalmente, se presentan pruebas cutáneas negativas con pruebas de provocación positivas.

La especificidad de las pruebas cutáneas es de un 97%, y no se modifica a través de los años transcurridos después que han ocurrido las reacciones.

El determinante mayor se comercializaba en Estados Unidos hasta hace pocos años (Pre- Pen, Hollister-Stier). En Alemania, el laboratorio Allergopharma dejó de comercializar determinantes mayores y menores. En España el laboratorio Diater comercializa ambos determinantes. En la Argentina, no se comercializan, porque el uso de la penicilina G es útil como reactivo. La penicilina G envejecida, que se usaba para diagnóstico, no resultó ser de utilidad.

La sensibilidad para las pruebas cutáneas disminuye con el transcurso del tiempo por el descenso paulatino de los niveles de la IgE en el paciente no reexposto, y esto es más rápido con la amoxicilina que con la penicilina.

Resensibilización después de los test alergológicos

En pacientes con reacciones inmediatas con pruebas cutáneas y de provocación negativas, se testifican nuevamente al mes presentan pruebas positivas en un rango entre 0,9% a 27,9%.

Valor predictivo de las pruebas in vivo a la penicilina

- ❖ P.P.L. y bencilpenicilina: identifican al 80% de los pacientes con riesgo de alergia a la penicilina.
- ❖ P.P.L. y M.D.M.: identifican al 98%.

Riesgos de los test in vivo a la penicilina.

En la Clínica Mayo, se realizaron 1710 pruebas cutáneas, entre 1992 y 1999. Todos los pacientes presentaban antecedentes de alergia a la penicilina. Entre ellos, 86 tenían pruebas positivas a la penicilina, y 2 de estos pacientes presentaron reacción sistémica, lo que representa un 0,12% del total y un 2,3% de los pacientes con pruebas positivas a la penicilina. La incidencia fue baja.

Con reacciones alérgicas previas, se deben tomar precauciones y realizar acciones de prevención dentro de un establecimiento asistencial.

Contraindicaciones de las pruebas cutáneas: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson, síndrome de Lyell, AGEP.

Respuesta no inmediata

Se utiliza la prueba del parche e intradérmica (I.D.) en las reacciones tardías, por ejemplo dermatitis de contacto, exantemas maculopapulosos y ampollas. La lectura de la reacción se efectúa entre las 48 y 72 horas.

Nuevas evidencias demuestran que el porcentaje de pacientes sensibilizados es bajo en pacientes con exantema maculopapular o urticariano. Para confirmar el diagnóstico puede ser necesaria la prueba de provocación con la droga.

La sensibilidad puede ser mayor en exantemas graves.

Concentraciones para la prueba de parche:

Penicilina G, amoxicilina, cefotaxima, cefalexina y cefradine: 10% en vaselina.

Pruebas de provocación

Consisten en la administración de 3 a 6 dosis, progresivas y crecientes de un antibiótico β lactámico, por vía oral o inyectable, a un paciente con historia probable de alergia a éste, luego de haberse realizado pruebas cutáneas a determinantes mayores y menores a la penicilina, amoxicilina, ampicilina y la determinación in vitro de anticuerpos de la IgE específicos, con resultado negativo.

Se realizan a pacientes con alergia demostrada a la penicilina y que necesitan otro β lactámico.

No se deben realizar en personas que han padecido reacciones anafilácticas, hematológicas, anemia hemolítica, dermatitis exfoliativa, DRESS, SSJ o que padezcan alguna enfermedad

concomitante cardiológica, respiratoria u oncológica. Se deberán suspender los β bloqueantes por el riesgo de anafilaxia.

Deberán ser efectuadas por un especialista en alergia e inmunología, en un medio asistencial, y se deberá informar al paciente del procedimiento y obtener su conformidad, por los riesgos que implica el mismo.

Dosis recomendadas para las pruebas de provocación.

Dosis	Penicilina	Penicilina V	Amoxicilina
	10 ³ UI/ml	5 mg	5 mg
	10 ⁴ UI/ml	50 mg	50 mg
	10 ⁵ UI/ml	150 mg	150 mg
	5x10 ⁵ UI/ml	200 mg	200 mg
1	6x10 ⁵ UI/ml	400 mg	400 mg
2	.I.M.	oral	oral
3	45-60	45-60	45-60
	Acumulativa ¹	Vía de administración ²	
	Intervalo en minutos ³		

IgE específica.

Pruebas in vitro

Si bien no representan un riesgo para el paciente, no pueden servir como diagnóstico definitivo, y son menos sensibles que las pruebas cutáneas. Son útiles en pacientes con enfermedades de la piel o con reacciones graves. Para la evaluación diagnóstica, las pruebas in vitro deben ser las primeras en realizarse.

Inmunoensayo

RAST (radioalergosorbent)

ELISA (método enzimático)

Detectan IgE alérgica específica y se encuentran solamente disponibles para el determinante mayor de la penicilina (peniciloil), amoxicilina (amoxiciloil), ampicilina (ampiciloil), cefalosporina (cefalosporoil). No existen pruebas para la IgE específica en los determinantes menores.

La sensibilidad es de alrededor de un 40% y un 70% y la especificidad entre un 37,9% y un 86,7%.

CAP-System (Pharmacia) Sistema automatizado para la determinación de la IgE específica, se puede utilizar un sistema de RIA (radioisótopos) o FEIA (ensayo fluorescente).

Se han presentado casos de pruebas cutáneas negativas, con reacciones inmediatas a β -lactámicos con IgE específica positiva en suero.

La cuantificación de la IgE total no permite el diagnóstico de alergia a las drogas.

Determinación de anticuerpos IgM o IgG:

Es útil para determinar hipersensibilidad de tipo II y III. La prueba de Coombs positiva indica anticuerpos unidos a los glóbulos rojos (ej. anemia hemolítica inducida por penicilina).

La determinación de IgG a β -lactámicos no tiene valor diagnóstico en reacciones inmediatas.

La presencia de anticuerpos indica un contacto previo con la droga más que una reacción alérgica.

Detección de mediadores de la inflamación

Test de liberación de histamina: mide la histamina liberada por los basófilos. Su sensibilidad es menor que la de las pruebas cutáneas.

CAST (Cellular Allergen Stimulation test): cuantifica la liberación de sulfidoleucotrienos (LTC₄ y sus metabolitos LTD₄

y LTE₄) a partir de los leucocitos sanguíneos (principalmente basófilos) tras su incubación con el fármaco. La sensibilidad es de un 46%, y la especificidad es de un 79 a un 89%.

FLOW-CAST o BASOTEST (cytometric basophil activation test)

Se basa en la evaluación citométrica de CD63 en la superficie de los basófilos sanguíneos tras la incubación de éstos con la droga. La sensibilidad, es aproximadamente, del 50%, y la especificidad del 93,3%.

La posición del ENDA (European Network for Drug Allergy) considera al inmunoensayo un método importante de diagnóstico y al test de activación de los basófilos de utilidad para las reacciones inmediatas a los β -lactámicos, en especial a las cefalosporinas.

Test de transformación de los linfocitos (T.T.L): Evalúa las reacciones no inmediatas a β -lactámicos, y no ha sido suficientemente validado.

Desensibilización

Se indica cuando un paciente tiene antecedentes comprobados de alergia a los β -lactámicos (pruebas cutáneas y serológicas IgE mediadas a la droga) y es imperativa la indicación de dicho fármaco por no ser eficaz otro medicamento alternativo.

Se fundamenta en la administración de dosis (en microgramos) progresivas de la droga cada 15 a 30 minutos, y se la duplica hasta la dosis terapéutica durante 4 ó 5 horas, por vía oral o parenteral. La vía oral tiene menos reacciones adversas. Se deberá efectuar en una unidad de terapia intensiva, previo consentimiento informado.

Las infecciones en las que la penicilina es la única posibilidad de tratamiento son: la endocarditis bacteriana subaguda por enterococo, absceso cerebral, meningitis bacteriana, osteomielitis, septicemia a estafilococo o sífilis del embarazo.

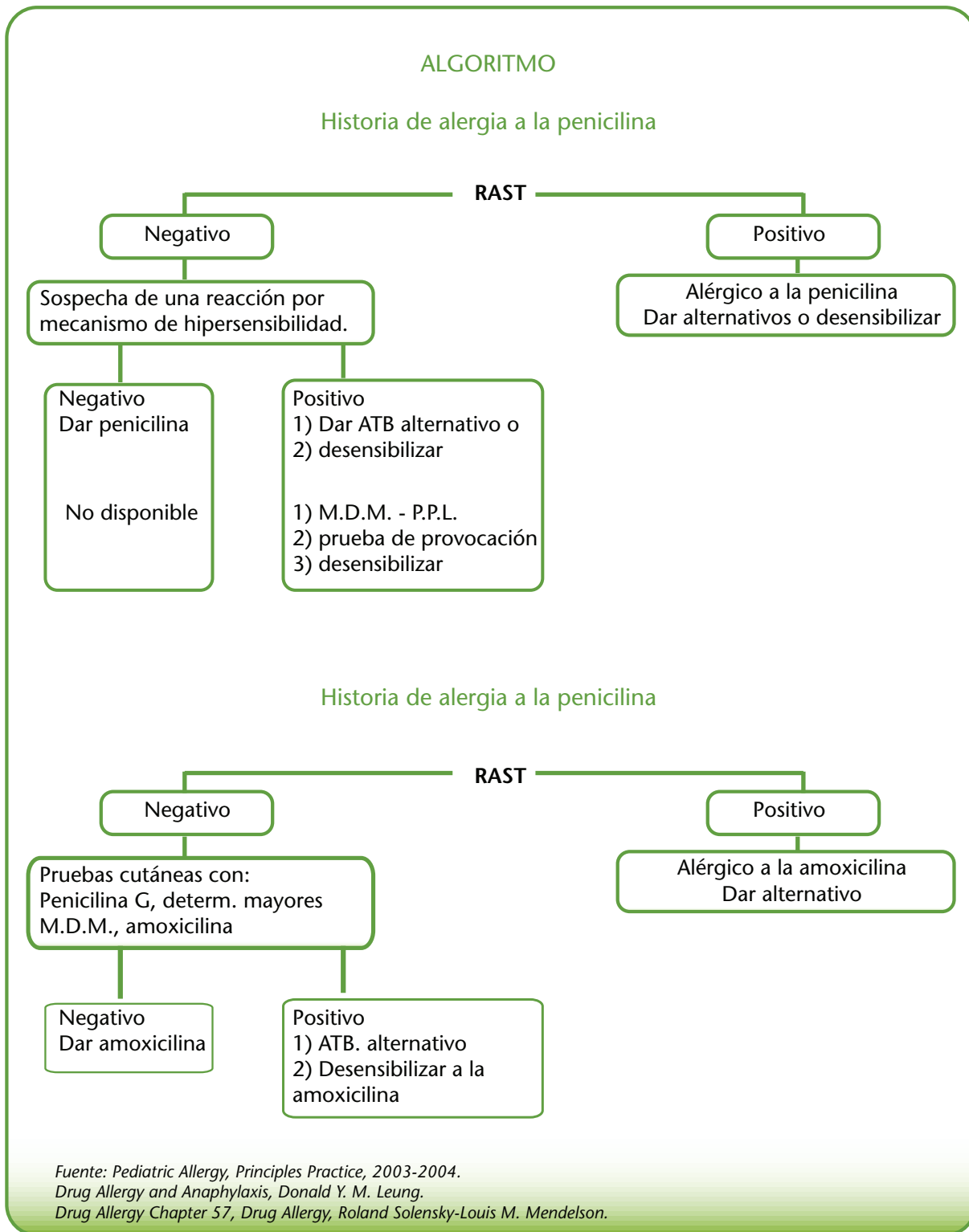
La desensibilización está contraindicada en pacientes que presentan antecedentes por haber padecido síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Evaluación diagnóstica en niños

El diagnóstico de reacciones inmediatas a β -lactámicos en niños, en la práctica es igual que en los adultos, pero en los menores de 6 años es dificultoso. Son útiles las pruebas cutáneas e in vitro. Si son negativas, se efectúan las pruebas de provocación, con buena tolerancia.

Las reacciones de tipo exantemático son frecuentes en los niños, y son producidas por enfermedades virales o bacterianas; aunque en contados casos puede presentarse anafilaxia a los

Manejo del paciente alérgico a los β-lactámicos



Conclusiones

Al incrementarse la indicación en la prescripción médica de amoxicilina y cefalosporina, disminuye el consumo de la penicilina, y se produce en consecuencia la pérdida de sensibilidad en las pruebas cutáneas a los determinantes mayores y menores.

En la actualidad estos determinantes fueron retirados de la comercialización en algunos países (Alemania y los Estados Unidos) y se producen sólo en España.

El diagnóstico de las reacciones alérgicas inmediatas y no inmediatas a β -lactámicos resulta por este motivo, dificultoso.

La prueba de activación de los basófilos ha despertado expectativas en el diagnóstico de reacciones inmediatas, especialmente a las cefalosporinas.

Para las reacciones no inmediatas, se utilizan las pruebas del parche e I.D. Su sensibilidad en las reacciones maculopapulosas o urticarianas es escasa. En los cuadros graves la sensibilidad de estas pruebas cutáneas es considerable.

Para confirmar el diagnóstico, sigue siendo necesaria la prueba de provocación en un medio asistencial.

Bibliografía

- Blanca M., Romano A., Torres M.J., Fernandez J., Mayorga C., Rodriguez J., Demoly P., Bousquet P.J., Merk H.F., Sanz M. L., Ott H., Atanascovic- Markovic M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*, 2009;64: 183-193.
- Baldo BA, Zhao Z. Pham NH. Antibiotic allergy: immunological and clinical consideration. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:49-55.
- Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet JP. Benzylpenicillin skin testing still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins *Allergy* 2008.
- Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-190
- Fernandez T, Mayorga C, Torres MJ, Cornejo-García JA, Lopez S, Chaves P, et al. Cytokine and chemokine expression in the skin from patients with maculopapular exanthema to drugs *Allergy* 2008;63:712-719.
- Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo Garcia et al. Non-immediate reactions to beta lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-828.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet JP. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008;122:521-2.
- Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:53-58.
- Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124-133
- S. J. Posadas and W. J. Pichler. Delayed drug hypersensitivity reactions- new concepts. *Clinical and Experimental Allergy*. 2007; 37: 989-999 Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta International* 2002; 144:143-150.
- W. Pichler, N. Yawalkar. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002, N°57, 884-893.
- Sanz ML. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-286
- Pramod S, Kelkar and James T.-C. Li. Cephalosporin Allergy. *N Engl J Med*, Vol. 345, N° 11-September 13, 2001.
- W. Pichler. Predictive drug allergy testing: an alternative viewpoint. *Toxicology*, 2001, 158; 31-41.
- M. Blanca et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System

RAST FEIA, amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-870

• Torres MJ.,Romano A.,Diag. Evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicilins the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-856).

• A. Romano; Immediate allergy reaction to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J allergy Clin Immunol*. Volume !06, Number 6, 2000.

• Valyasevi M. Frequency of systematic reaction to penicillin skin test. *Annls of Allergy, Asthma, & Immunology* Vol. 85, November, 2000.

• Pichler W.J, Yawalkar N. Pathophysiology of drug- Elicited Exanthems. *ACI International*. July/ August, 2000, Vol. 12.Nº4.

• Torres M J. *Allergy*. 1999, 54 :936-943

• Demolí Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500-506.

• Miguel Blanca et. al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergy to β lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. Volume 103, Nº 5Part Mayo, 1999 Ponvert C Allergy to betalactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104: 954-955.

• John W. Coleman and Miguel Blanca. Mechanisms of drug allergy. *Immunology Today*. 196. Vol.19:Nº 5. May.1998.

• Pichichiero ME, Pichichiero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy; reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J.Pediatr* 1998; 132: 137-143.

• Blanca M. Allergy Allergy reactions to penicilina. A changins word? 1995:50 777-782.

• Wickern GM, Nish WA,Bitner AS, et al:Allergy to beta-lactams: a survey of current practices, *J Allergy Clin Immunol* 94:725-731, 1994.

• Lin R. A: perspectitive on penicillin allergy.*Arch Inter.. Med*.1992;152:930-7

• M. Markowitz et al.: Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *International Rheumatic fever study*. *Lancet* 1991; 337:1308-10.

• Ureña V. Alvarez Et al Análisis diagnóstico de la degranulación de los basófilos, en la alergia a la penicilina *Rev. Esp. Alergología inmuol. Clin*. 1986; 1:125

• Scchwartz LB Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis *N Engl J Med* 1987 ,316:1622-1626

• Levine BB, Redmond AP:Minor haptenic determinant-specific regains of penicillin hypersensitivity in man, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 35: 445-455, 1969.

• Levine BB. Immunologic mech anisms of penicillin allergy A haptenic model system for the • Rebeca Rodriguez-Pena et

al. Allergic reaction to β - lactams. *Expert Opin Drug* (2006) 51:31-48.

• Antunez C, Martin E, Cornejo-García JA, Blanca lopez NR Pena R.

Mayorga C et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006;12:3335-3345

• Rebecca Gruchalla Antibiotic Allergy *N Engl J Med* 2006:354:601-9

• Romano A et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1234-1242.

• P.C.M. Britschgl, S. Schhmid, Yhari. B. Grabscheid, W. Pichler .Cytotoxic mechanisms in different forms of T cell mediated drug allergies. *Allergy* 2004: 59: 613-622.

• Stuart E Turvey,Antibiotic desensitization for the patient: 5 years of experience and practice. *Annals of Allergy,Asthma, & Immunology*. Vol 92, April2004

• W.J. Pichler J. Tilch. The lymphocyte transformation test in diagnosis vof drug hypersensitivity. *Allergy* 2004:59:809-820.

• Pediatric Allergy. Principles y practice 2003 –2004. *Drug Allergy and Anaphylaxis*, Donald Y.M. Leung. Chapter 57.*Drug Allergy*. Roland Solensky-Louis M Mendelson.

• Barbara A. Jantausch. Memoria auxiliar. Cefalosporinas. *Pediatrics in Review*,Vol.24Nº 9 Noviembre de 2003.

• M. J. Torres, M.Blanca. Position paper. Diagnosis of immediate allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003 :58: 961-972.

• W. Aberer,et al. Position paper. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003:58:854-863

• Maja Mockenhaupt & Johhannes Norgauer. Cutaneous adverse drug reactions. Stevens study of allergy diseases of man. *N Engl J Med* 1966;275:1115-1125.

• Parker CW, de Weck AL, Kern M,et al: The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to pencillin hypersensitivity, *J Exp Med* 115:803-819, 1962.

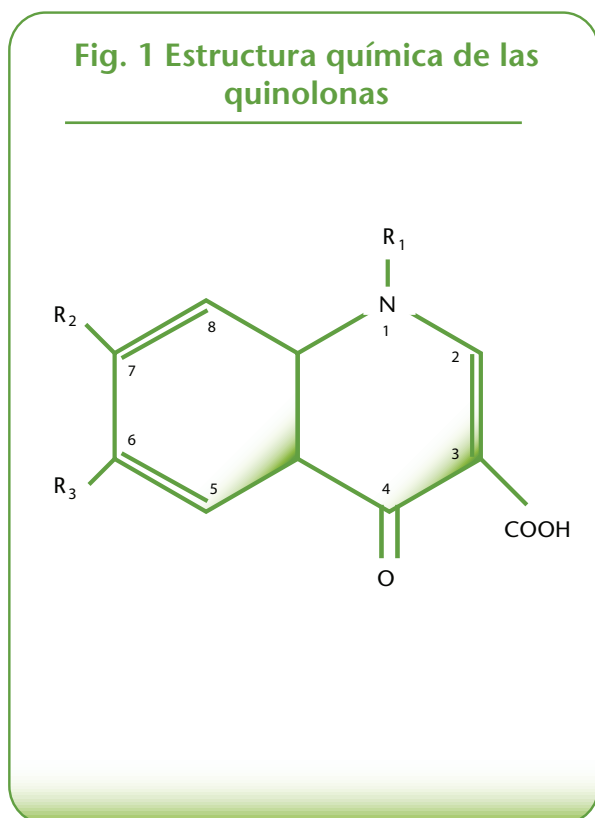
Quinolonas

Son fármacos antimicrobianos de amplio espectro, con propiedades bactericidas, utilizados por vía oral o parenteral.

Las quinolonas forman un grupo de antibióticos sintéticos, el primer grupo de ellas es el ácido nalidíxico, desarrollado por Leshner en 1962.

Son utilizadas ampliamente para gérmenes Gram negativos en: infecciones urinarias, biliares e intestinales.

Al modificarse su estructura, se obtiene como resultado, las fluoroquinolonas de segunda generación: (Véase Fig. 1)



Las quinolonas de segunda generación mejoran su espectro de acción sobre los gérmenes Gram positivos, anaerobios y su farmacocinética por medio de modificaciones estructurales, como la introducción de un anillo piperacínico en posición 7, lo que permite una mayor concentración en el sitio de acción.

La sustitución de un hidrógeno por un flúor en posición 6 aumenta de 10 a 100 veces la capacidad de inhibición de la enzima DNA-girasa.

Recientemente, se ha desarrollado un nuevo grupo de las 6-desfluoroquinolonas (garenoxacina), que carece del átomo de flúor, con similar potencia y menor toxicidad que las fluoradas.

Las quinolonas temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin y trovafloxacin fueron retiradas del uso clínico por su toxicidad, infrecuente pero grave, después de ser aprobadas.

Mecanismo de acción

La actividad antimicrobiana de estos compuestos se debe a la inhibición de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano.

La unión de las quinolonas a la enzima ADN girasa y topoisomerasa tipo IV de las bacterias

Gram negativas y Gram positivas produce la lisis celular.

Clasificación

Se clasifican en cuatro grupos, que se basan en su estructura química y en su actividad antibacteriana:

Primera generación: quinolonas no fluoradas

Actúan sobre Gram negativos (Enterobacteriaceae):

Ácido nalidíxico, enoxacino, cinoxacino, Á. piromídico, Á. pipemídico, Á. oxolínico.

Segunda generación: quinolonas no fluoradas

Clase I

- ▶ Actúan sobre Gram negativos,
- ▶ Enterobacteriaceae
- ▶ Norfloxacin, iomefloxacin.

Clase II

- ▶ La indicación es igual que la de Clase I y actúan, además, sobre pseudomona aeruginosa,
- ▶ Gram positivos y micoplasma.
- ▶ Ciprofloxacin, ofloxacin.

Clase III

- ▶ Enterobacteriaceae, patógenos atípicos, estreptococo, legionela.
- ▶ Levofloxacin

Clase IV

- ▶ Actividad adicional sobre anaerobios.
- ▶ Moxifloxacin, gatifloxacin.

▶ La moxifloxacinina es una nueva quinolona que difiere en la estructura química de las otras (grupo metoxi en posición 8); también presenta reactividad cruzada con otras quinolonas.

Desfluoradas (garenoxacinina)

Igual acción que las anteriores, pero con menos toxicidad.

Usos terapéuticos

- ▶ Infecciones genitourinarias.
- ▶ Prostatitis.
- ▶ Enfermedades respiratorias.
- ▶ Enfermedades de transmisión sexual.
- ▶ Gastroenteritis.

Resistencia a las quinolonas

La resistencia a las quinolonas tiende a incrementarse en parte por su indicación indiscriminada en infecciones banales, bajas concentraciones inhibitorias de la droga sobre el germen, la aparición de mutantes resistentes y el uso terapéutico en el ambiente hospitalario.

El uso de una fluoroquinolona, para todas las indicaciones, sin precisar el germen que produce la patología, producirá mutaciones rápidamente durante la terapia.

Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad

Incidencia

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son raras, con una frecuencia de 0,4% a 2%.

Otros investigadores consideran 1 caso en 50.000.

Recientes estudios efectuados por Manfredi y colaboradores detectaron la IgE específica a las quinolonas por el método RIA, en pacientes que habían experimentado reacciones adversas inmediatas. De 55 casos, 30 presentaron test positivo (54,5%) con una amplia reactividad cruzada entre ellas. La especificidad de la IgE fue demostrada por la prueba de inhibición.

En reacciones exantemáticas producidas por ciprofloxacina se detectaron células T específicas y se clonaron.

Reacciones inmediatas de presumible mecanismo inmunológico,

Tipo I (IgE mediada):

se observan frecuentemente con la ciprofloxacina síntomas de urticaria, angioedema, anafilaxia, shock.

Reacciones tardías: erupción fija, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, exantema pustuloso, hepatitis (ciprofloxacina, norfloxacina, trovafloxacina, esta última retirada del uso clínico).

- ❖ Tracto gastrointestinal del 3% al 17% (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
- ❖ Sistema nervioso central: ocurren entre el 9% y el 11% de los pacientes (dolor de cabeza, mareos, confusión, adormecimiento, fatiga, depresión, vértigo).
- ❖ Cardiológicas: prolongación del espacio Q-T, puede precipitar arritmias ventriculares.
- ❖ No usar en pacientes con predisposición a las arritmias.
- ❖ Fotosensibilización: pueden producir reacciones de tipo fototoxicidad o fotoalergia (lomefloxacina, fleroxacinina y enoxacinina).
- ❖ Pérdida de la actividad antibacteriana de quinolonas por efecto de la radiación UVA.
- ❖ Hematológicas: síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia o pancitopenia, linfadenopatía.
- ❖ Renales: nefritis intersticial aguda.
- ❖ Hepáticas: hepatitis aguda, ictericia colestática. Fueron retiradas de la comercialización por hepatitis graves y algunas fatales: temafloxacina y trovafloxacina.
- ❖ Pancreatitis.
- ❖ Meningitis eosinofílica.
- ❖ Artropatía, tendinitis, condrotoxicidad (en animales inmaduros de laboratorio). No se recomienda a niños, adolescentes, embarazadas o durante la lactancia materna.

Interacciones

Las siguientes sustancias disminuyen su absorción, entre un 25% y un 90%, cuando se administran en forma concomitante con las quinolonas: calcio, aluminio, magnesio, hierro, zinc, antiácidos (sucralfato), suplementos nutricionales, multivitaminas y minerales.

Se incrementan los efectos de las quinolonas si se las administra asociadas a las siguientes drogas:

- ❖ Anticoagulantes del grupo de la warfarina.
- ❖ Cafeína.

- ❖ Ciclosporinas.
- ❖ Teofilina.
- ❖ Digoxina (gatifloxacina).

Puede estimular convulsiones, si se indican con AINE.

Hipoglucemia o hiperglucemia con el uso de antidiabéticos (orales o inyectables).

Factores de Riesgo.

No indicar en los siguientes casos:

- ❖ Insuficiencia hepática.
- ❖ Insuficiencia renal.
- ❖ Embarazo y lactancia.
- ❖ Niños y adolescentes.
- ❖ Edad avanzada.
- ❖ Alteraciones del sistema nervioso central.
- ❖ Historia previa de reacciones adversas a las quinolonas.
- ❖ Pacientes con SIDA.
- ❖ Fibrosis quística.

Métodos de Diagnóstico

Historia clínica

Antecedentes previos de reacciones a las quinolonas o a las drogas de estructura similar, naftiridina, pirimidínica o cinolónica.

Pruebas cutáneas: prick e I.D.

Se ha observado con controles sanos que las pruebas cutáneas con diferentes fluoroquinolonas dan con frecuencia falsos positivos.

En pacientes con reacciones previas a la quinolonas, también fueron dudosas por la posible liberación de histamina.

Las concentraciones no irritantes para pruebas intradérmicas varían en distintos estudios: ciprofloxacina 0,004 mg/ml, 0,02 mg/ml, 0,002 mg/ml, levofloxacina 0,025 mg/ml, ofloxacina 0,5 mg/ml.

Por lo tanto el valor diagnóstico de las pruebas es incierto.

Prueba de parche

Está indicada en reacciones tardías, exantemas maculopapulosis, ampollosos, mediados por hipersensibilidad celular. Si es

negativo no excluye el diagnóstico. Se utilizan concentraciones para norfloxacina y ciprofloxacina del 10% en vaselina.

Prueba de foto-parche

Se indica en pacientes con probable fotosensibilidad.

Prueba de provocación

No se debe realizar con otras quinolonas, por los riesgos que implica ya que presentan reactividad cruzada. Se deben indicar antibióticos alternativos.

Pruebas in vitro.

RIA o ELISA son útiles para determinar la IgE específica, Se necesita un mayor desarrollo de estas técnicas, ya que en la práctica no se realizan.

Conclusiones

Las quinolonas son fármacos efectivos, pero no deben considerarse de primera línea, debido a que podrían aparecer resistencias.

Las reacciones adversas son poco frecuentes y algunas de ellas son graves. Se deben tener en cuenta sus interacciones con otros medicamentos que se indican concomitantemente.

Las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata son poco frecuentes. En caso de una reacción alérgica a una de ellas, debe evitarse el uso de otras quinolonas, porque presentan reactividad cruzada entre ellas.

Bibliografía

- Leshner GY, Froelich DE, et al. 8-Naphtyldine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. *J M Pharm Chem* 1962; 91: 1063-1065.
- Fernández E. et al. Pérdida de la actividad antibacteriana de quinolonas por efecto de la radiación UVA. *Ars Pharm* 2004;45(2):111-119
- Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 1999; 58(suppl 2) 6-10.
- Andriole V.T. The future of the quinolones. *Drugs* 1999;58 Suppl. 2: 1-5
- Mariangela Manfredi. Et al, detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol*. Volume 113, Number 1 January 2004, 155-160
- Paolo Cmpi and Pichler W. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003, 3: 275-281.
- Dávila I, Díez ML et al. Cross-reactivity between quinolones. *Allergy* 1993;48;388-390.
- Muñoz-Pereira M. et al Anaphylactic reaction by norfloxacin. *Allergy*1995; 50(Suppl 26)211.
- Lizara, S et al Quinolones hypersensitivity. *Allergy*1998:98.
- I. González, T. Lobera. Et al. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin crossreactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol*; 2005; 15(2): 146-149.
- Bo Shopsisin et al. Are the new quinolones appropriate treatment for community – acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *International Journal of Antimicrobial Agents* 24 (2004) 32-34.
- Catherine M. Et al. Quinolones: A Comprehensive Review. *American Family Physician*. February 1 2002/ Volume 65, Number 3. 455-464.
- Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of infectious Diseases, 6th edition, 2005. Chapter 33- Quinolones. David C Hooper.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppe M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

MACRÓLIDOS

Dr. Marcelo Ocampo

Descripción

Los macrólidos son moléculas cíclicas lactónicas que se clasifican de acuerdo con el número de átomos de carbono (14: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, 15: azitromicina y 16: espiramicina).

Mecanismo de acción

Ejercen su actividad antimicrobiana al obstaculizar la síntesis de las proteínas en la bacteria en los ribosomas, se fijan a la unidad 50 S e inhiben el crecimiento de la pared bacteriana.

Prevalencia

Si bien esta familia de antibióticos se utiliza en la práctica como alternativa frente a pacientes

con historia de alergia a los β -lactámicos, se han descrito reacciones alérgicas entre 0,4% y el 3% de los casos.

Reacciones adversas

- ❖ Gastrointestinales: molestias epigástricas, náuseas, vómitos.
- ❖ Hepatotoxicidad
- ❖ Ototoxicidad.
- ❖ Alérgicas o mediadas por la IgE específica.

Manifestaciones Clínicas

Mediadas por IgE: urticaria, angioedema, anafilaxia.

Métodos de Diagnóstico

Determinación de la IgE específica para macrólidos en tres informes. No existe prueba comercial disponible.

Prick test con una concentración de 10 mg/ml.

Prueba de parche en reacciones retardadas: eritromicina 10% en vaselina, espiramicina 10% en vaselina, claritromicina 10% en vaselina.

Prueba de provocación de síntomas: se comienza con 50 mg para la eritromicina.

Manejo

Se debe evitar el uso de macrólidos en pacientes con hipersensibilidad demostrada.

Bibliografía

- A.Kruppa, K.Scharffetter-Kochanek, T.Krieg, N.Hunzelmann. Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross-sensitization to erythromycin and clarithromycin *Dermatology* 1998;196:335-336.
- P.Demoly, S.Benahmed, M.Valembos, H.Sahla, D.Mesaad, Ph.Godard, F.B.Michel, J.Bousquet. L'allergie aux macrolides: Revue de la littérature *La Presse Médicale* 2000; 29 (6):321-326.
- Idem. L'allergie aux macrolides: 21 observations. *La Presse Médicale* 2000; 29 (6):294- 298.
- C.Pascual, J.F.Crespo, J.Quiralte, C.Lopez, G.Wheeler, M.M.Esteban. In vitro detection of specific IgE antibodies to erythromycin. *J Allergy and Clin Immunol* 1995; 95:668-671.
- Hipersensibilidad a macrólidos Ocampo,Marcelo; Corbetta,Marcela; Di Plácido,Patricia; Benitez,Pablo; Fernandez,Rita XXV Jornadas de Alergia,Asma e Inmunología 2001; Buenos Aires, Argentina.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppl M. *Drug Allergy. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008*

TRIMETOPRIMA SULFAMETOXAZOL

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

También se lo conoce como cotrimoxazol. Es una asociación sinérgica para bloquear la vía de síntesis del ácido fólico en las bacterias, que, a su vez, es necesario para la síntesis de la timina y la purina. El sulfametoxazol es un derivado de la sulfanilamida, congénere del sulfisoxazol.

Actúa bloqueando la síntesis del ácido fólico en las bacterias, al comportarse como un antagonista competitivo del ácido paraminobenzoico (PABA) por ser un análogo estructural de éste e inhibir la sintasa dihidropteroato. Esta enzima es la que incorpora el PABA en el ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico. El trimetoprim es una diaminopirimidina que inhibe la dihidrofolato reductasa bacteriana, enzima necesaria en la vía de síntesis del ácido fólico.

Incidencia

Las reacciones adversas por exposición al medicamento en la población general se tasan en 2,6 casos por 100.000 exposiciones, y en pacientes con VIH se tasan en 8.4 casos por 100.000 exposiciones. La incidencia en pacientes con VIH varía del 27% al 64%.

Factores de Riesgo

Se ha demostrado que existe una asociación entre la hipersensibilidad al medicamento con manifestación cutánea y la presencia del haplotipo A30 B13 Cw6 del HLA clase I, y la presencia de HLA-B22. En la infección por el VIH, se sugiere una explicación en relación con el mayor uso del medicamento en el tratamiento y la prevención de infecciones asociadas a la infección por VIH y SIDA. También por la presencia de una coinfección por virus de Epstein Barr por un mecanismo desconocido. Y por último, la combinación de metabolitos tóxicos del medicamento y factores metabólicos particulares del paciente con VIH. Otro factor de riesgo que se ha establecido es una mayor edad para la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Mecanismos

Son desconocidos y en algunos casos específicos de la IgE. Se postula una base genética por los hallazgos de asociación con determinados haplotipos de HLA, pero se desconoce su mecanismo fisiopatológico. En pacientes con SIDA se postula la producción de metabolitos tóxicos del sulfametoxazol que, unidos a las proteínas del paciente, generan reacciones inmu-

nológicas.

Manifestaciones Clínicas

Exantema de distintos tipos, urticaria, angioedema, prurito, conjuntivitis, eosinofilia, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Método de Diagnóstico

Suele utilizarse el prick test con la droga sin diluir (80 mg/ml de sulfametoxazol), prueba de parche al 10% en vaselina, prueba de provocación, pero no se han estandarizado concentraciones ni protocolos. También se ha usado la prueba de transformación de linfocitos, pero no tiene aplicación habitual en la clínica.

Manejo

El abordaje inicial es con la suspensión del medicamento, y en la etapa aguda de los casos más graves, se han usado esteroides; también se pueden usar antihistamínicos.

Si es indispensable, el uso se puede hacer mediante una desensibilización. No se recomienda para los casos más graves, aunque existen informes exitosos en casos de Stevens-Johnson. Si no hay alternativa terapéutica o la que existe implica también reacciones de hipersensibilidad o efectos adversos importantes, es necesario hacer desensibilización. Hay descritos en la literatura diversos métodos por vía oral. Uno de ellos se inicia con 1 ml de la dilución de 1/1000000. El volumen se duplica cada 6 horas durante todos los días. Cada día, se baja una dilución (aumento de 10 veces en la concentración) respecto de la usada el día anterior, y se emplea el mismo esquema de dosis diarias. Esto se repite por siete días. Al octavo día, el paciente se pasa a la dosis de tratamiento o mantenimiento requerida.

Otro esquema más rápido:

	Hora	Dosis de TMP-SMX (mg)
D1	9 am	4-0.8
	11 am	8-1.6
	1 am	20-4
	5 am	40-8
D2	9 am	80-16
	3 am	160-32
	9 am	200-40
D3	9 am	400-80

Bibliografía

- Beer AM, Fey S, Ciborovius J, Knorr M. [Drug exanthema in connection with trimethoprim and sulfamethoxazole treatment, triggered by leech therapy]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12(1):32-6.
- Douglas R, Spelman D, Czarny D, O'Hehir RE. Successful desensitization of two patients who previously developed Stevens-Johnson syndrome while receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1480.
- Gimnig JE, MacArthur JR, M'Bang'ombe M, Kramer MH, Chizani N, Stern RS, et al. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74(5):738-43.
- Morimoto T, Sato T, Matsuoka A, Sakamoto T, Ohta K, Ando T, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Intern Med* 2006;45(2):101-5.
- Ozkaya-Bayazit E. Independent lesions of fixed drug eruption caused by trimethoprim-sulfamethoxazole and tenoxicam in the same patient: a rare case of polysensitivity. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2 Suppl):S102-4.
- Ozkaya-Bayazit E, Akar U. Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfamethoxazole: evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):712-7.
- Petri W. Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- See S, Mumford JM. Trimethoprim/sulfamethoxazole-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 2001;35(6):694-7.
- Simonart T, Parent D, Heenen M, Farber CM, Van Voooren JP. Skin testing in AIDS patients with cutaneous trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity. *Clin Exp Dermatol* 1998;23(1):47.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

PRAZIQUANTEL

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es una pirazinoisoquinolina usada desde 1972, contra infestaciones por helmintos del tipo cestodos y trematodos. No es efectiva para nematodos. Actúa incrementando la actividad muscular con posterior desarrollo de contracción y parálisis espástica, además daña el sistema tegumentario del parásito.

Incidencia

Para exantemas se ha estimado en el 0.5%.

Factores de Riesgo

No están establecidos.

Mecanismos

Son desconocidos.

Manifestaciones Clínicas

Producen prurito, urticaria, exantema de distintos tipos, eosinofilia.

Se ha encontrado reacción de Mazzotti, que ocurre como una reacción de hipersensibilidad sistémica secundaria a la muerte del parásito por el aumento de disponibilidad de antígenos.

No se debe a la hipersensibilidad al medicamento, pero puede ser más grave en el caso de que ésta exista. En estos casos puede pasarse por alto el evento alérgico al medicamento

y atribuir las manifestaciones clínicas sólo a este tipo de reacción, por ello se recomienda siempre considerar esta posibilidad en las reacciones moderadas o graves.

Se ha demostrado anafilaxia en modelos murinos asociada al aumento de antígenos disponibles de huevos de *Schistosoma japonicum* luego del tratamiento.

Método de Diagnóstico

Se ha usado prick test, prueba de parche, prueba de provocación, pero no se han estandarizado concentraciones ni protocolos.

Manejo

Primero, se suspende su uso. Se pueden administrar esteroides en la etapa aguda de casos graves. Los antihistamínicos se han empleado en casos leves, moderados o graves.

Desensibilización: se ha intentado con premedicación y comenzando con 18 mg hasta 360 mg, con incremento de dosis cada 15 minutos.

Bibliografía

- Berhe N, Gundersen SG, Abebe F, Birrie H, Medhin G, Gemetchu T. Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma mansoni* egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. *Acta Trop* 1999;72(1):53-63.
- Loukas A, Hotez P. Chemotherapy of Helminth Infections. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Matsumoto J. Adverse effects of praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection: involvement of host anaphylactic reactions induced by parasite antigen release. *Int J Parasitol* 2002;32(4):461-71.
- Matsumoto J, Matsuda H. Mast-cell-dependent histamine release after praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection: implications for chemotherapy-related adverse effects. *Parasitol Res* 2002;88(10):888-93.
- Satti MZ, Cahen P, Skov PS, Joseph S, Jones FM, Fitzsimmons C, et al. Changes in IgE- and antigen-dependent histamine-release in peripheral blood of *Schistosoma mansoni*-infected Ugandan fishermen after treatment with praziquantel. *BMC Immunol* 2004;5(1):6.
- Shorter D, Hale K, Elliott E. Mazzotti-like reaction after treatment with praziquantel for schistosomiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(11):1087-8.
- Huang S.W. A clinical approach to a patient with praziquantel hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:867

PIRAZINAMIDA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

En una pirazina sintética análoga de la nicotinamida. Se supone que su mecanismo de acción está relacionado con el gen de la sintetasa de ácidos grasos de las micobacterias, que tiene que ver con la biosíntesis del ácido micólico, importante componente de la pared bacteriana.

Incidencia

No está establecida.

Factores de Riesgo

No están establecidos.

Mecanismos

Son desconocidos.

Manifestaciones Clínicas

Se observa flushing, exantema de diferentes tipos, urticaria. Se ha informado un caso de reacción fotoalérgica.

Método de Diagnóstico

Se han usado prick test, prueba de parche (al 1% al 10% en etanol), prueba de provocación, pero no se han estandarizado concentraciones ni protocolos.

Manejo

Ante todo, se debe suspender de uso del medicamento. Es útil el tratamiento con antihistamínicos. Para desensibilizar, luego de resuelto el evento agudo, se ha usado con éxito la reintroducción de bajas dosis y el aumento progresivo hasta la dosis requerida. Se comienza con 5 mg y se incrementa en un 50% la dosis cada 30 minutos.

Bibliografía

- Maurya V, Panjabi C, Shah A. Pyrazinamide induced photoallergy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(11):1075-6.
- Olivier C, Radal M, Mazaud S, Jonville-Bera AP, Martel C, Autret E. -Skin eruption after the first dose of antitubercular quadri-therapy: consideration of pyrazinamide. *Arch Pediatr* 1998;5(3):289-90.
- Radal M, Jonville-Bera AP, Van-Egrou C, Carre P, Lemarie E, Autret E. [Eruption after the 1st dose of standard antitubercular chemotherapy. Thoughts on pyrazinamide]. *Rev Mal Respir* 1998;15(3):305-6.
- Ribí C, Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy* 2002;57(10):964-5.
- William A. Petri. Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

PENTAMIDINA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Se usa en infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, protozoos, *Trypanosoma brucei* y leishmaniasis. Al parecer, actúa alterando la estructura del ADN del microorganismo, inhibe la ARN polimerasa ribosomal e interfiere con la síntesis de ácidos nucleídos, proteínas y fosfolípidos. Se usa en aerosol por su toxicidad.

Incidencia

Sólo existen informes de algunos casos. Por su uso en tratamiento y prevención de neumonía por *P. jirovecii*, y *carinii*, la mayoría de los casos son en pacientes con infección por VIH.

Factores de Riesgo

Son asma o EPOC.

La pentamidina inhalada es un factor de riesgo para el desarrollo de broncoespasmo.

Mecanismos

Son desconocidos.

Manifestaciones Clínicas

Exantema, rinitis, flushing facial, broncoespasmo, urticaria. Los casos de hipotensión severa pueden resultar de una infusión rápida del medicamento, más que de anafilaxia.

Método de Diagnóstico

Se ha usado el prick test con concentraciones de 3 mg/ml, prueba intradérmica con falsos positivos con 0,015 mg/ml, prueba de parche, prueba de provocación, pero no se han estandarizado concentraciones ni protocolos.

Manejo

Primero se suspende su uso. Los antihistamínicos son útiles en la etapa aguda al igual que los esteroides sistémicos. En los casos de broncoespasmo agudo se debe hacer tratamiento específico.

Se pueden administrar broncodilatadores antes del consumo del medicamento para prevenir el broncoespasmo. El desafío

intravenoso es peligroso, y existen dos informes de muerte con este procedimiento.

Bibliografía

- Gearhart MO, Bhutani MS. Intravenous pentamidine-induced bronchospasm. *Chest* 1992;102(6):1891-2.
- Katzman M, Meade W, Iglar K, Rachlis A, Berger P, Chan CK. High incidence of bronchospasm with regular administration of aerosolized pentamidine. *Chest* 1992;101(1):79-81.
- Milligan KS, Phillips DL. Perioral numbness associated with intravenous pentamidine administration. *Ann Pharmacother* 2007;41(1):153-6.
- O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, Gee L, Balano KB. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in human immunodeficiency virus-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24(5):854-9.
- Rawji A, Lee-Pack LR, Favell K, Chan CK. Lack of desensitization to aerosol pentamidine with long-term use. *J Aerosol Med* 1996;9(2):241-8.
- Richard D. Pearson. Agents Active against Parasites and *Pneumocystis*. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone. 2005.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. Drug Allergy. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

ACICLOVIR

Dr. Édison Morales Cárdenas
 Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
 Dra. Margarita Olivares Gómez
 Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

También se lo conoce como acicloguanosina, por ser un nucleósido acíclico análogo de la guanina. Actúa bloqueando la replicación del ADN viral cuando se incorpora en su forma fosfatada en la secuencia de iniciación del ADN y forma un complejo inactivo con la ADN polimerasa.

Incidencia

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Factores de Riesgo

Reacción cruzada con valaciclovir, que es un éster L-valil del aciclovir y famciclovir por compartir estructuralmente un núcleo de aminopurina con el aciclovir.

El antecedente de dermatitis de contacto por aciclovir es un factor de riesgo para las reacciones sistémicas secundarias al uso oral o parenteral. La infección por HIV es otro factor de riesgo.

Mecanismos

Son desconocidos. Se ha planteado que puede haber relación con la activación de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata o tardía, según el caso, por interacción del sistema inmunario con el núcleo de aminopurina que tiene la molécula. Esto podría ser parte de la posible explicación a la reactividad cruzada entre aciclovir, valaciclovir y famciclovir, por ser este núcleo común a las tres moléculas.

Manifestaciones Clínicas

Puede aparecer exantema de distintos tipos, dermatitis irritativa en relación con su uso en mucosa genital, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema, prurito.

Método de Diagnóstico

En algunos centros se ha realizado el prick test a una concentración de 25 mg/ml y la I.D.R. con la dilución 1/10. Además, es posible hacer provocación oral empezando con dosis progresivas de 50, 100 y 200 mg. Las dosis de estas pruebas no se han estandarizado.

También, es posible realizar prueba de parche donde, además

de probar el medicamento, se debe incluir el propilenglicol, que es la base sobre la cual se hace la presentación para uso tópico.

Tratamiento

Se debe suspender el uso del medicamento. Los antihistamínicos son útiles en el caso agudo.

Si es indispensable su uso, se puede efectuar una desensibilización. El esquema que se ha utilizado es derivado del que se usa en la desensibilización de penicilina, pero no se han estandarizado concentraciones.

Bibliografía

- Bayrou O, Gaouar H, Leynadier F. Famciclovir as a possible alternative treatment in some cases of allergy to acyclovir. *Contact Dermatitis* 2000;42(1):42.
- Frederick G. Hayden. Antiviral Agents. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Henry RE, Wegmann JA, Hartle JE, Christopher GW. Successful oral acyclovir desensitization. *Ann Allergy* 1993;70(5):386-8.
- Montoro J, Basomba A. Fixed drug eruption due to acyclovir. *Contact Dermatitis* 1997;36(4):225.
- Vernassiere C, Barbaud A, Trechot PH, Weber-Muller F, Schmutz JL. Systemic acyclovir reaction subsequent to acyclovir contact allergy: which systemic antiviral drug should then be used? *Contact Dermatitis* 2003;49(3):155-7.

BACITRACINA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un antibiótico producido por el *Bacillus subtilis* que, en realidad, es un grupo de polipéptidos antibióticos. En las presentaciones comerciales, el principal componente es la bacitracina A.

Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Antes se usaba parenteralmente, pero hoy sólo se usa para infecciones cutáneas o conjuntivales de modo tópico, casi siempre como ungüento en combinación con otros antibióticos, como la neomicina y la polimixina, y esteroides, como la hidrocortisona. También, se usa de modo profiláctico en procedimientos quirúrgicos neurológicos, torácicos y dermatológicos.

Incidencia

Sólo se han informado de casos de anafilaxia. En pruebas para dermatitis de contacto, se ha encontrado un 9,2% de reacciones positivas.

Factores de Riesgo

Puede producir reacción cruzada en hipersensibilidad a la neomicina.

Puede comprometer la barrera cutánea como ocurre con su uso en abrasiones, úlceras crónicas y taponamiento nasal y también la irrigación en los procedimientos quirúrgicos mediantes, neuroquirúrgicos y dermatológicos.

Mecanismos

Puede existir una reacción de hipersensibilidad mediada por la IgE y una reacción de hipersensibilidad mediada por células, aunque no es suficientemente claro el mecanismo inmunológico molecular.

Manifestaciones Clínicas

Puede ocasionar urticaria, exantemas de distintos tipos, dermatitis de contacto, eosinofilia, reacciones anafilácticas, choque anafiláctico. Los síntomas gastrointestinales incluyen anorexia, náuseas, vómito, diarrea, prurito anal.

Método de Diagnóstico

Puede hacerse la prueba de prick (con la solución concentrada)

en el caso de anafilaxia, pero no se recomienda la prueba intradérmica y puede realizarse la prueba de parche en el caso de dermatitis de contacto con bacitracina 5% en petrolato.

Manejo

Ante todo debe suspenderse su uso. Son útiles los antihistamínicos. En los casos de anafilaxia debe hacerse el tratamiento específico y considerar el manejo adecuado del choque.

Bibliografía

- Aberer W. Bacitracin for lubrication: an allergen for more convenience? *J Am Acad Dermatol* 2005;52.
- Chambers HF. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Freiler JF, Steel KE, Hagan LL, Rathkopf MM, Roman-Gonzalez J. Intraoperative anaphylaxis to bacitracin during pacemaker change and laser lead extraction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(4):389-93.
- Gall R, Blakley B, Warrington R, Bell DD. Intraoperative anaphylactic shock from bacitracin nasal packing after septorhinoplasty. *Anesthesiology* 1999;91:1545.
- Greenberg K, Espinosa J, Scali V. Anaphylaxis to topical bacitracin ointment. *Am J Emerg Med* 2007;25(1):95-6.
- Jacob SE, James WD. Bacitracin after clean surgical procedures may be risky. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(6):1036.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

CLINDAMICINA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un derivado del aminoácido trans-L-4-n-ácido propiligrínico. También se la conoce como el derivado 7-cloro 7-deoxi de la lincomicina. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al bloquear la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Incidencia

El exantema maculopapular ocurre hasta en un 10% de los pacientes y es más común en los pacientes con VIH. Algunos estudios realizados en lugares con uso frecuente de clindamicina sugieren que la incidencia de reacciones es muy baja, incluso menor al 1%. Los casos de reacción anafilactoide y síndrome de Steven-Johnson son muy raros.

Factores de Riesgo

La alergia a la tartrazina puede llevar a presentaciones más graves. Algunas presentaciones orales usan este colorante.

Mecanismos

Son desconocidos. La frecuente negatividad en pruebas cutáneas al igual que la negatividad de la IgE específica sugieren un mecanismo de hipersensibilidad no mediado por la IgE. Por ello, se han considerado reacciones anafilácticas no inmunológicas.

Manifestaciones Clínicas

Puede ser eosinofilia, exantema maculopapular, exantema vesicular, exantema ampuloso, dermatitis exfoliativa, urticaria. En el uso tópico puede haber dermatitis de contacto. Se han presentado reacciones anafilácticas y síndrome de Steven-Johnson.

El exantema maculopapular se ha visto, incluso, con el uso intravítreo en un caso de coriorretinitis por toxoplasma.

Método de Diagnóstico

El prick test se ha usado en una concentración de 150 mg/ml y la prueba intradérmica en una concentración de 150 mg/ml. Casi siempre negativas. La prueba de provocación oral se inicia con una dosis de 60 mg, se incrementa cada 3 horas y se duplica la dosis, hasta alcanzar 600 mg cada 6 horas. Puede sustentarse el diagnóstico con IgE específica.

Las pruebas de parche se efectúan con una concentración del 10% en petrolato.

Manejo

Se suspende el medicamento. En los casos de reacciones anafilácticas, se realiza el tratamiento específico. Los exantemas, por lo general, desaparecen sin tratamiento en menos de 24 horas.

Pueden usarse antihistamínicos. En los casos de exantemas vesiculares o ampullosos, son importantes los cuidados de piel para evitar sobreinfecciones posteriores. Si es indispensable su uso, como ocurre en algunos casos de encefalitis por toxoplasma en pacientes con VIH, puede hacerse desensibilización con el paciente hospitalizado. Se ha usado un esquema en el que se suministra una dosis cada 8 horas en un esquema de 7 días, donde en cada día, se mantiene la misma dosis y su aumento se efectúa día a día de la siguiente manera: 20, 40, 80, 150, 300, 600. En el séptimo día, se suministran 600 mg cada 6 horas.

Bibliografía

- Chambers HF. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents . In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Chiou CS, Lin SM, Lin SP, Chang WG, Chan KH, Ting CK. Clindamycin-induced anaphylactic shock during general anesthesia. J Chin Med Assoc 2006;69(11):549-51.
- Kim P, Younan N, Coroneo MT. Hypersensitivity reaction to intravitreal clindamycin therapy. Clin Experiment Ophthalmol 2002;30(2):147-8.
- Marcos C, Sopena B, Luna I, Gonzalez R, de la Fuente J, Martinez-Vazquez C. Clindamycin desensitization in an AIDS patient. Aids 1995;9(10):1201-2.
- Mazur N, Greenberger PA, Regalado J. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82(5):443-5.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. Drug Allergy. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

ESTREPTOMICINA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Pertenece a la familia de los antibióticos aminoglicósidos. Se forma por aminoazúcares (estreptidina y aminociclitol) unidos mediante enlaces glicosídicos a un núcleo de hexosa.

Es bactericida e inhibe la síntesis de las proteínas y la fidelidad de la traducción del ARN mensajero en el ribosoma. Actúa sobre bacterias aerobias Gram negativas. Su principal uso es en el tratamiento de la tuberculosis. También, se usa en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, la tularemia y la peste. Por lo general, se usa con otros antibióticos.

Incidencia

Existe un 2% para exantemas inespecíficos.

Factores de riesgo

No están establecidos.

Mecanismos

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico del exantema pustuloso agudo generalizado.

Podría estar involucrada la hipersensibilidad mediada por la IgE.

Manifestaciones Clínicas

Puede producir angioedema, eosinofilia, choque anafiláctico, dermatitis exfoliativa, exantema inespecífico. El exantema pustuloso agudo generalizado puede aparecer después de 2 a 3 semanas luego de la exposición. En una segunda reexposición el cuadro puede aparecer 2 días después. El promedio de duración de las pústulas es de 9 a 10 días seguido de descamación anular.

Otra manifestación es el Síndrome DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), donde como su nombre lo indica, existe exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos.

Métodos de Diagnóstico

Se utiliza el prick test con 1 a 10 mg/ml y la intradermorreacción con 1 mg/ml. Es útil la cuantificación de la IgE específica para estreptomycin. Puede hacerse prueba de parche con

concentración al 20% en petrolato.

Una biopsia de piel en el exantema pustuloso agudo generalizado muestra edema, vasculitis leucocitoclástica, eosinófilos degranulados y necrosis focal de queratinocitos.

Manejo

Primero se suspende el uso. Los antihistamínicos son útiles. Debe realizarse el tratamiento específico en los casos de anafilaxia.

Bibliografía

- Beylot C, Doutre M, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244—9.
- Chambers HF. Aminoglycosides. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Passeron T, Ndir MC, Aubron C, Hovette P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to streptomycin. *Acta Derm Venereol* 2004;84(1):92-3.
- Perez R, Garces M, Marcos M, Alonso L, Carretero P, Juste S, et al. Anaphylaxis induced by streptomycin in cell media. *Allergy* 1996;51(2):135-6.
- Romano A, Viola M, Di Fonso M, Rosaria Perrone M, Gaeta F, Andriolo M. Anaphylaxis to streptomycin. *Allergy* 2002;57(11):1087-8.
- William A. Petri, Jr. Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. Drug Allergy. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

ETAMBUTOL

Dr. Édison Morales Cárdenas
Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
Dra. Margarita Olivares Gómez
Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un compuesto sintético descubierto en 1961, usado para el tratamiento de la tuberculosis.

Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de las arabinosil transferasas que participan en la síntesis de la pared bacteriana.

Incidencia

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. La incidencia de exantemas es de alrededor del 0,5%.

Factores de Riesgo

No están asociados.

Mecanismos

Son desconocidos.

Manifestaciones Clínicas

Puede presentar exantema máculopapular, exantema morbiliforme, exantema ampoloso, urticaria, prurito, síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa grave, neumonitis por hipersensibilidad, eosinofilia.

El exantema pustuloso agudo generalizado puede aparecer 2 a 3 semanas después de la exposición. En una reexposición, el cuadro puede observarse luego de 2 días. El promedio de duración de las pústulas es de 9 a 10 días y es seguido de descamación anular.

Métodos de Diagnóstico

Se utiliza prick test aunque no se han estandarizado concentraciones. También es útil la prueba de parche. La prueba de oro es la prueba de provocación oral, aunque no se recomienda en los casos de reacciones más graves.

Una biopsia de piel en el exantema pustuloso agudo generalizado muestra edema, vasculitis leucocitoclástica, eosinófilos degranulados y necrosis focal de queratinocitos.

Manejo

Se suspende el tratamiento. Puede usarse antihistamínicos y esteroides, según el caso.

Si es indispensable su empleo, puede hacerse desensibilización oral y seguir un esquema adaptado al que se usa en desensibilización oral a la penicilina. No se han estandarizado las concentraciones de las dosis. Puede comenzarse con 0,1 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 4 mg; 8 mg; 16 mg; 32 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg, con intervalos de 45 minutos. Luego 3 horas y media más tarde 400 mg y, al día siguiente, 400 mg cada 8 horas.

Bibliografía

- Bakkum RS, Waard-Van Der Spek FB, Thio HB. Delayed-type hypersensitivity reaction to ethambutol and isoniazid. *Contact Dermatitis* 2002;46(6):359.
- Beylot C, Doutre M, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244—9.
- Chien HP, Huang ST, Yu MC, Wu IH, Lin TP. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with fever and skin rash: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61(6):371-4.
- Hiraoka K, Nagata N, Suzuki K, Kawajiri T, Kurokawa S, Kawamura T, et al. A case of pulmonary reaction with skin eruption showing a positive peripheral lymphocyte stimulation test result for ethambutol. *J Uoeh* 1998;20(2):145-51.
- Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58(6):540-1.
- Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):815-7.
- Richard J. Wallace Jr., David E. Griffith. Antimycobacterial Agents. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone. 2005.
- William A. Petri. Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995;8(5):866-8.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. Drug Allergy. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

ISONIACIDA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Se introdujo en 1952 y corresponde a la hidracida del ácido isonicotínico. Es un medicamento antituberculoso de primera elección. Actúa por inhibición de la vía de síntesis del ácido micólico, que es un importante componente de la pared bacteriana de las micobacterias.

Además inhibe la catalasa peroxidasa, y favorece la exposición bacteriana a radicales de oxígeno.

Incidencia

Ocurren exantemas en un 2%, las demás manifestaciones clínicas son poco frecuentes.

Factores de Riesgo

No están asociados.

Mecanismos

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico.

Manifestaciones Clínicas

La fiebre, por lo general, antecede las demás manifestaciones. También, se ha informado exantema maculopapular, exantema ampoloso, urticaria, prurito, flushing, eosinofilia, neumonitis por hipersensibilidad, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa grave.

También se ha informado exantema pustuloso agudo generalizado. Puede aparecer entre 2 y 3 semanas luego de la exposición. En una reexposición, el cuadro puede aparecer 2 días después. El promedio de duración de las pústulas es de 9 a 10 días seguido de descamación anular.

Método de Diagnóstico

Se ha usado prick test, prueba intradérmica (concentraciones de 0,05 mg a 5 mg/ml) con resultados positivos en algunos casos. Además, se ha usado la prueba de parche con concentraciones al 50% en petrolato y fotoparches. Sin embargo, no se han estandarizado concentraciones. Puede realizarse provocación oral, aunque no se recomienda en los casos más graves.

Una biopsia de piel en el exantema pustuloso agudo genera-

lizado muestra edema, vasculitis leucocitoclástica, eosinófilos degranulados y necrosis focal de queratinocitos.

Manejo

Primero se suspende su uso. También, los esteroides en la etapa aguda y, en especial, en los casos graves. Son útiles los antihistamínicos.

Si es indispensable el uso, puede hacerse desensibilización. Se han usado esquemas modificados respecto del que se usa en la desensibilización oral a la penicilina, aunque no se han estandarizado las concentraciones de las dosis. Un esquema publicado utiliza 0,1 mg iniciales y sube hasta 150 mg en 17 horas.

Bibliografía

- Bakkum RS, Waard-Van Der Spek FB, Thio HB. Delayed-type hypersensitivity reaction to ethambutol and isoniazid. *Contact Dermatitis* 2002;46(6):359.
- Beylot C, Doutre M, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244-9.
- Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990;98(6):1518-9.
- Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58(6):540-1.
- Nishizawa Y, Yasui M, Yamamori C, Tagami A, Fujimura M, Nakao S. [A case of successful desensitization therapy for isoniazid-induced pneumonitis]. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 2004;42(7):649-54.
- Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, Sedano E, Sanchis ME, Asensio T, et al. Hypersensitivity syndrome from isoniazid with positive patch test. *Contact Dermatitis* 2001;45(5):306.
- Richard J. Wallace Jr., David E. Griffith. Antimycobacterial Agents. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone. 2005.
- Rubira N, Baltasar MA, Marti E. Hypersensitivity syndrome from isoniazid. *Allergy* 1999;54(9):1011-2.
- Scheid P, Kanny G, Trechot P, Rosner V, Menard O, Vignaud JM, et al. Isoniazid-induced bullous skin reaction. *Allergy* 1999;54(3):294-6.
- William A. Petri. Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

RIFAMPICINA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

La rifampicina es igual al rifampin. Es un derivado semisintético de la rifamicina B que forma parte del complejo de antibióticos macrocíclicos producidos por el *Amycolatopsis mediterranei*. Actúa inhibiendo al ARN polimerasa que depende del ADN al formar un complejo estable con la enzima, lo que impide el inicio de formación de la cadena del ARN bacteriano. No impide la elongación de la cadena ya iniciada. No tiene efecto en la síntesis de ARN humano.

Incidencia

El exantema de diferentes tipos, que es la más común de las manifestaciones, puede ocurrir hasta en un 0,8%. El síndrome similar a un resfriado ocurre hasta en un 50% de los pacientes que reciben más de 600 mg 1 ó 2 veces por semana. Las demás manifestaciones sólo tienen informes de casos.

Factores de Riesgo

No están asociados.

Mecanismos

Son desconocidos. Se sabe que hay casos de hipersensibilidad mediada por la IgE y que existen otros con mecanismos no claros.

Manifestaciones Clínicas

Puede presentar exantema de distintos tipos, urticaria, enrojecimiento facial o flushing, prurito eosinofilia síndrome similar a un resfriado o flu-like. También su nombre se debe a las principales manifestaciones consistentes en fiebre, escalofríos, cefalea y fatiga. Se asocia con la dosificación intermitente. Puede acompañarse, además, de mialgias, eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica, choque.

Acompañando aparentes reacciones de hipersensibilidad, se observaron manifestaciones renales, como hemoglobinuria, hematuria e insuficiencia renal.

Métodos de Diagnóstico

Usaron el prick test y la prueba intradérmica, aunque no se estandarizaron concentraciones.

Para estas últimas, las concentraciones no irritantes en 24 voluntarios sanos fueron de

1/10.000 (0,006 mg/ml). Puede realizarse provocación oral, aunque no se recomienda en los casos más graves. También puede hacerse prueba de estimulación de linfocitos y cuantificación de la IgE específica, pero los reactivos para estas últimas no están disponibles en forma comercial.

Manejo

Primero se suspende el uso. En la etapa aguda se usan esteroides y, en especial, en los casos graves. Son útiles los anti-histamínicos.

Si es indispensable su uso, puede efectuarse desensibilización por vía oral. Se empleó con éxito un esquema de 3 días que implica 15 tomas de dosis crecientes. El primer día, durante la mañana, se suministran 10 dosis, una cada 15 minutos, con las siguientes concentraciones en mg: 0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 50 y 75. A la tarde del primer día, con diferencia de 4 horas, se suministran 2 dosis: la primera, de 100 mg y la segunda, de 150 mg. El segundo día, a la tarde se suministran 2 dosis: con diferencia de 4 horas, cada una de 300 mg. Al tercer día se da una última dosis de 600 mg por la mañana. A partir del cuarto día, se sigue con la dosis diaria de 600 mg.

Bibliografía

- Buergin S, Scherer K, Hausermann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140(1):20-6.
- Caliskaner Z, Ozturk S, Karaayvaz M. Not all adverse drug reactions originate from active component: coloring agent-induced skin eruption in a patient treated with rifampicin. *Allergy* 2003;58(10):1077-9.
- Dutau H, Saadjian M, Bonneau V, Charpin D. Unsuccessful rapid intravenous desensitization to rifampicin. *Allergy* 2000;55(8):778-9.
- Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58(6):540-1.
- Pujal Herranz M, Roca Massa M, Dominguez Tordera P, Cordina Jane C, Ribas Sala J.
[Desensitization to cotrimoxazole, rifampicin and penicillin G in nine patients with prior hypersensitivity]. *Farm Hosp* 2006;30(4):254-9.
- Richard J. Wallace Jr., David E. Griffith. Antimycobacterial Agents. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone. 2005.
- Strauss RM, Green ST, Gawkrödger DJ. Rifampicin allergy confirmed by an intradermal test, but with a negative patch test. *Contact Dermatitis* 2001;45(2):108.
- William A. Petri. Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy. In: Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. Drug Allergy. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

VANCOMICINA

Dr. Édison Morales Cárdenas
Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
Dra. Margarita Olivares Gómez
Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un glicopéptido tricíclico producido por el *Streptococcus orientalis*, que inhibe la síntesis de la pared bacteriana al inhibir las reacciones de polimerización y transglicosilación por una unión de alta afinidad con la cola D-alanil-D-alanino terminal de la unidad precursora de la pared bacteriana.

Incidencia

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. La manifestación clínica más común es el síndrome del hombre rojo, que no se produce por una verdadera hipersensibilidad y su incidencia disminuye con la prevención de no usar infusiones rápidas.

Factores de Riesgo

Es la alergia a la teicoplanina.

Mecanismos

Son desconocidos. Se acepta que haya casos de hipersensibilidad mediada por la IgE y que haya otros con mecanismos no claros.

El síndrome del hombre rojo se debe a una reacción anafilatoide, donde se produce liberación de histamina por degranulación de los mastocitos.

En el exantema pustuloso agudo generalizado, se desconoce el mecanismo fisiopatológico.

Manifestaciones Clínicas

Puede manifestarse prurito, exantema de diferentes tipos, urticaria, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson; también síndrome del hombre rojo: su principal característica es el enrojecimiento de la piel, en especial, del hemicuerpo superior. Este síndrome puede incluir además: fiebre, escalofríos, taquicardia, prurito, parestesias, exantema e hipotensión.

El exantema pustuloso agudo generalizado puede aparecer entre las 2 a 3 semanas luego de la exposición. En una reexposición, el cuadro puede manifestarse 2 días después. El promedio de duración de las pústulas es de 9 a 10 días seguido de descamación anular.

Métodos de Diagnóstico

Algunos centros proponen para el prick test la dosis de 20 mg/ml y para la I.D.R., una dilución 1/10.000.

También es posible hacer la prueba de parche con concentraciones de 0,005% en agua.

Una biopsia de piel en el exantema pustuloso agudo generalizado muestra edema, vasculitis leucocitoclástica, eosinófilos degranulados y necrosis focal de queratinocitos.

Manejo

Primero, se suspende su uso. También se usan los esteroides sistémicos, en especial en la etapa aguda de los casos más graves. Son útiles los antihistamínicos. En los casos de anafilaxia y choque, se debe seguir el protocolo específico.

En el síndrome del hombre rojo, la primera medida por adoptar es disminuir la velocidad de infusión o la dosis, y si no disminuyen los síntomas o existe un grave compromiso con taquicardia y hipotensión, debe suspenderse y optar por otro antibiótico.

Para el exantema pustuloso agudo generalizado es indispensable la suspensión de la vancomicina. Si es indispensable su uso, se puede hacer desensibilización. Hay esquemas de desensibilización rápida de menos de 24 horas y esquemas de desensibilización lenta de varios días. La desensibilización rápida no se recomienda en pacientes con reacciones graves previas. También se han combinado esquemas, con el fin de lograr dosis más altas rápidamente. Se inicia con un esquema rápido y se sigue con uno lento. No se han estandarizado concentraciones ni frecuencias de las dosis.

Bibliografía

- Anne S, Middleton E, Jr., Reisman RE. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization. *Ann Allergy* 1994;73(5):402-4.
- Bernedo N, Gonzalez I, Gastaminza G, Audicana M, Fernandez E, Munoz D. Positive patch test in vancomycin allergy. *Contact Dermatitis* 2001;45(1):43.
- Beylot C, Doutré M, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244—9.
- Chambers HF. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents . In:
Laurence L. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, Fine PL. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(6):633-5.
- Kitazawa T, Ota Y, Kada N, Morisawa Y, Yoshida A, Koike K, et al. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. *Intern Med* 2006;45(5):317-21.
- Padial MA, Barranco P, Lopez-Serrano C. Erythema multiforme to vancomycin. *Allergy* 2000;55(12):1201.
- Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2001;35(11):1458-64
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

SULFADIAZINA

Dr. Édison Morales Cárdenas
Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
Dra. Margarita Olivares Gómez
Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Forma parte del grupo de los antibióticos tipo sulfamidas que se derivan de la sulfanilamida.

Actúa bloqueando la síntesis del ácido fólico en las bacterias, al comportarse como un antagonista competitivo del ácido paraminobenzoico (PABA) por ser un análogo estructural del este e inhibir la sintasa dihidropteroato. Esta enzima es la que incorpora el PABA en el ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico.

En combinación con la pirimetamina, es uno de los medicamentos de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis. Para un uso sistémico, existe el tratamiento por vía oral y también el empleo tópico, como sulfadiazina de plata o argéntica.

Incidencia

Se han descrito incidencias que alcanzaron el 75%, para reacciones cutáneas en pacientes con VIH, en tratamiento de toxoplasmosis.

Factores de Riesgo

Puede existir una mayor incidencia en los pacientes con VIH por su mayor uso combinado con pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Mecanismos

Son desconocidos.

Manifestaciones Clínicas

Puede presentarse urticaria, prurito, exantemas de distintos tipos, anafilaxia.

Otra manifestación es el síndrome DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), donde como su nombre lo indica, se observa exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos.

Métodos de Diagnóstico

Puede hacerse el prick test, la prueba de parche, la prueba de provocación, pero no se han estandarizado las concentraciones. Es posible cuantificar la IgE específica.

Manejo

El abordaje inicial se realiza con la suspensión del medicamento y, en la etapa aguda de los casos más severos se han usado esteroides, también se pueden usar antihistamínicos.

Si es indispensable el uso, puede efectuarse desensibilización, aunque no existe un protocolo estandarizado. Se comienza con 5 mg y se eleva la dosis durante 10 días, hasta 2 gr. cada 6 horas.

Bibliografía

- Anibarro B, Fontela JL. Sulfadiazine-induced sialadenitis. *Ann Pharmacother* 1997;31(1):59-60.
- Caumes E, Bocquet H, Guermonprez G, Rogeaux O, Bricaire F, Katlama C, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):656-8.
- Company D, Sales P, Grau S, Saballs P, Drobnic L, Gimeno JL. [Desensitization with sulfadiazine in a patient with cerebral toxoplasmosis refractory to alternative treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16(3):155-6.
- Fegueux S, De Truchis P, Balloul H, Maslo C, Matheron S, Coulaud JP. Sulphadiazine desensitization in AIDS patients. *Aids* 1991;5(10):1275-6.
- McLeod R, Khan AR, Noble GA, Latkany P, Jalbrzikowski J, Boyer K. Severe sulfadiazine hypersensitivity in a child with reactivated congenital toxoplasmic chorioretinitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):270-2.
- Petri W. Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections. Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- Terazawa E, Nagase K, Masue T, Niwa Y, Fukao I, Shimonaka H, et al. [Anaphylactic shock associated with a central venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine]. *Masui* 1998;47(5):556-61.

ZIDOVUDINA

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

También es conocida como azidotimidina o AZT, análogo sintético de la timidina en el que los tres grupos "hidroxi" fueron reemplazados por los grupos "azido". En los linfocitos o macrófagos infectados con retrovirus como el VIH o HTLV actúa terminando la elongación del ADN viral al ser incorporado por la transcriptasa reversa en la nascente cadena del ADN que se sintetiza a partir del ARN viral.

Incidencia

Es muy baja. La mayoría de los informes de casos se refieren a exantemas.

Factores de Riesgo

No están establecidos.

Manifestaciones Clínicas

La más común es el exantema de distintos tipos, por lo general, acompañado de fiebre, lo que obliga a descartar un origen infeccioso, en especial en este tipo de pacientes por ser inmunodeficientes. Otras manifestaciones incluyen urticaria, prurito, angioedema. Se ha descrito urticaria vasculítica demostrada por biopsia.

Métodos de Diagnóstico

La prueba de oro es el reto con el medicamento. Es posible cuantificar la IgE específica para la Zidovudina, pero no está disponible fácilmente. Se puede hacer el prick test aunque se observaron hallazgos contradictorios.

Mecanismos

Son desconocidos.

Tratamiento

El abordaje inicial es con la suspensión del medicamento y, en la etapa aguda de los casos más graves, se han usado esteroides; también pueden usarse antihistamínicos. Los casos de anafilaxia requieren el tratamiento protocolario sin faltar al uso de la adrenalina. Si es indispensable el uso del medicamento, puede realizarse desensibilización, como en los casos

de mujeres gestantes infectadas con VIH e hipersensibilidad a la zidovudina, para quienes este tratamiento de elección minimiza el riesgo de transmisión vertical. Se han ensayado distintos protocolos de desensibilización con éxito. En algunos, se usan concomitantemente antihistamínicos e incluso esteroides con desmonte progresivo dentro del mismo esquema de desensibilización. Puede comenzarse con 0.008mg hasta 1200mg en 1 mes, o 10mg a 500mg en 10 días.

Bibliografía

- Carr A, Penny R, Cooper DA. Allergy and desensitization to zidovudine in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):683-5.
- Duque S, de la Puente J, Rodriguez F, Fernandez Pellon L, Maquiera E, Jerez J. Zidovudine-related erythroderma and successful desensitization: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(1):234-5.
- Flexner, Charles. Antiretroviral Agents and Treatment of HIV Infection. IN: Brunton JSL, Keith L. Parker, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
- McKinley GF, Mazza DS, Grieco MH. Urticarial reaction to zidovudine. *Lancet* 1990;336(8711):384.
- Moss RB, Ferre F, Levine A, Turner J, Jensen FC, Daigle AE, et al. Viral load, CD4 percentage, and delayed-type hypersensitivity in subjects receiving the HIV-1 immunogen and antiviral drug therapy. *J Clin Immunol* 1996;16(5):266-71.
- Murri R, Antinori A, Camilli G, Zannoni G, Patriarca G. Fatal toxic epidermolysis induced by zidovudine. *Clin Infect Dis* 1996;23(3):640-1.
- Slayter KL, Pierce SM, Marrie TJ. Possible zidovudine-associated hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 1996;30(10):1197
- Torres RA, Lin RY, Lee M, Barr MR. Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 1992;152(4):850-1.
- Wassef M, Keiser P. Hypersensitivity of zidovudine: report of a case of anaphylaxis and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1387-9.
- Winston A, McLean K. Recurrent hypersensitivity to Combivir. *Int J STD AIDS* 2002;13(3):213-4.
- Gelmon K, Montaner JS, Fanning M, Smith JR, Falutz J, Tsoukas C, et al. Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial. *Aids* 1989;3(9):555-61.

METRONIDAZOL

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

El metronidazol es un nitroimidazol con propiedades antibacterianas y antiprotozoarias, que se utiliza para tratar las infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*, así como las amebiasis y giardiasis. Es uno de los fármacos más eficaces frente a las bacterias anaerobias y, en combinación con otros antibióticos, se utiliza para la erradicación del *Helicobacter pylori*.

También se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la diarrea asociada a los tratamientos antibióticos y la rosácea.

Incidencia

Es poco común.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

En algunos casos, es probable una reacción de hipersensibilidad tipo I.

Manifestaciones Clínicas

Puede producirse dermatitis de contacto, urticaria, prurito (1%-5%), rash eritematoso, erupción fija por drogas, flushing, congestión nasal, fiebre y artralgias que, algunas veces, se asemejan a la enfermedad del suero.

Otras manifestaciones son: necrólisis epidérmica tóxica, eritema, exantemas, pitiriasis rosada, angioedema.

Métodos de Diagnóstico

Se ha descrito prueba de provocación tópica: se usa un gel vaginal de metronidazol (1,5 mg al 0,75%) aplicado en la mucosa vaginal, con el cual pueden producirse habones o reacciones alérgicas graves.

También, puede realizarse el prick test a una concentración de 5 mg/ml o I.D.R. con la misma concentración. Además, es posible realizar pruebas de parche. Para la prueba de provocación oral algunos centros proponen dosis progresivas de 60 mg, 125 mg y 250 mg.

Manejo

El CDC establece que se debe intentar la desensibilización en pacientes con hipersensibilidad al metronidazol. Conviene realizar este procedimiento en un medio hospitalario con el monitoreo adecuado del paciente, con el fin de manejar una reacción de hipersensibilidad en forma adecuada, si se presenta.

Se ha realizado la desensibilización administrando dosis progresivas de metronidazol intravenoso hasta que se alcance una dosis terapéutica, momento en el cual se inicia la terapia oral. Se inicia con una dosis de 5 mcg IV y luego se aumenta cada 15 a 20 minutos a 15 mcg, 50 mcg, 150 mcg y 500 mcg, luego a 1,5mg; 5mg; 15mg; 30mg; 60mg y 125 mg.

Cuando se alcanza la dosis de 125 mg IV, se cambia a vía oral y se administran 250 g; 500 g y 2 g con un intervalo de una hora. Con esta última dosis se alcanza la desensibilización. El paciente debe ser vigilado por más de 4 horas después de la última dosis (24 horas si hubo alguna evidencia de reacción).

Bibliografía

- Beutner KR, Lemke S, Calvarese B. A look at the safety of metronidazole 1% gel: cumulative irritation, contact sensitization, phototoxicity, and photoallergy potential. *Cutis*. 2006 Apr;77(4 Suppl):12-7.
- Garcia-Rubio I, Martinez-Cocera C, Santos Magadan S, Rodriguez-Jimenez B, Vazquez-Cortes S. Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006 Mar-Apr;34(2):70-2.
- Jappe U, Schnuch A, Uter W. Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments--retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995-2002. *Contact Dermatitis*. 2005 Feb;52(2):96-101.
- Kurohara M.L, Kwong F.K, Lebherz T.B, Klaustermeyer W.B, "Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization", *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991 ; 88 (2): 279-80.
- Litt JZ. *Drug eruptions and interactions*. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 358.
- Prieto A, De Barrio M, Infante S, Torres A, Rubio M, Olalde S. Recurrent fixed drug eruption due to metronidazole elicited by patch test with tinidazole. *Contact Dermatitis*. 2005 Sep;53(3):169-70.
- Sehgal VN, Khandpur S, Sardana K, Bajaj P. Bullous fixed drug eruption (BFDE) following per-oral metronidazole. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Sep;17(5):607-9.

AMINOGLUCÓSIDOS

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Su acción antibacteriana principal está dirigida sobre gérmenes Gram-negativos con muy poca acción sobre los anaerobios y limitada sobre los Gram-positivos.

Incidencia

Mayor a 2% para estreptomina y neomicina, moderada para gentamicina y amikacina, rara para kanamicina (menor a 0,1%).

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Es rara la hipersensibilidad tipo I. Se puede presentar hipersensibilidad tipo IV para la dermatitis de contacto. La sensibilización ocurre generalmente en piel alterada con aplicación prolongada.

Los aminoglicósidos pueden ser divididos en 2 grupos según el núcleo aminocicolitol: estreptidina (estreptomina) y desoxiestreptamina (neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, espectinomicina, paromomicina). Otro determinante antigénico es la neosamina, un diamino azúcar presente en la neomicina y con cambios menores, también en la paromomicina, kanamicina, tobramicina y amikacina.

Manifestaciones Clínicas

La amikacina produce: dermatitis, exantemas, prurito, rash (<1%), urticaria.

La gentamicina produce: dermatitis de contacto, eritema (1%-10%), exantemas, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad (<1%), prurito (1%-10%), púrpura, rash, necrosis epidérmica tóxica, urticaria, vasculitis, erupción eczematosa.

La kanamicina produce: edema (>10%), eritema (<1%), exantemas, fotosensibilidad (<1%), prurito (1-10%), rash (1%-10%), dermatitis de contacto eczematosa sistémica, urticaria.

La neomicina produce: angioedema, erupción bullosa, dermatitis de contacto, dermatitis (1%-10%), erupción eczematosa, eritema multiforme, exantemas, erupción fija, prurito, rash

(1%-10%), necrosis epidérmica tóxica, urticaria, ulceraciones, reacciones anafilácticas.

La espectinomicina produce: dermatitis de contacto, exantemas, prurito (<1%), rash (<1%), urticaria (<1%), reacciones anafilácticas.

La estreptomina produce: pustulosis exantematosa generalizada aguda, angioedema (<1%), erupción bullosa (<1%), dermatitis de contacto, erupción eczematosa, exantemas (>5%), dermatitis exfoliativa, erupción fija (<1%), fotosensibilidad, prurito (<1%), rash (<1%), síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis de contacto eczematosa sistémica, necrosis epidérmica tóxica, urticaria, reacciones anafilácticas.

La tobramicina produce: dermatitis de contacto (de preparaciones oftálmicas <1%), erupción eczematosa, eritema multiforme, exantemas, dermatitis exfoliativa, edema de los párpados (de preparaciones oftálmicas <1%), prurito (<1%), rash (<1%), urticaria.

Métodos de Diagnóstico

Se puede realizar prick test, de provocación y prueba de parche, aunque no se han estandarizado protocolos para todos los aminoglicósidos.

Se han propuesto las siguientes dosis para pruebas cutáneas y de provocación oral: gentamicina: prick test 40 mg/ml. I.D.R. dilución 1/10. Provocación 40 mg y 80 mg IM; tobramicina: prick test 25 mg/ml. I.D.R. dilución 1/10.

Manejo

Debe evitarse el medicamento ofensor.

Bibliografía

- Belsito D. Allergic Contact Dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S. Fitzpatrick (Ed. by Dermatology in General Medicine. United States of America) 1999: 1447–1461.
- Jerez J, Rodríguez F, Jiménez I, Martín-Gil D. Cross-reactions between aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1987;17:325.
- Kimura M, Kawada A. Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1998;39:148.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 19-247-248-301-383-496-499-500-533-534.
- Rudzki E, Rebandel P. Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations. *Contact Dermatitis* 1996;35:62.
- Van Ketel WG, Bruynzeel DP. Sensitization to gentamicin alone. *Contact Dermatitis* 1989;20:303.

CLORANFENICOL

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un bacteriostático del grupo de los anfenicoles; eventualmente, bactericida frente a microorganismos causantes de meningitis. Posee acción marcada sobre la bacterias Gram-positivas anaerobias y cocos y bacilos Gram-negativos aeróbicos y anaeróbicos y es activo contra espiroquetas, rickettsias, clamidias y micoplasma.

Incidencia

Es poco frecuente.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Probablemente, el determinante antigénico mayor es el anillo de dicloroacetamida.

Manifestaciones Clínicas

Puede observarse angioedema, rash (<1%), urticaria, dermatitis de contacto, anafilaxia, broncoespasmo, anemia aplásica, fiebre.

Otras son: pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción bullosa, eritema multiforme, exantemas (1%-5%), erupción fija, prurito (<1%), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones anafilácticas.

Métodos de Diagnóstico

Puede realizarse prick test o la prueba de parche con cloranfenicol al 1% en petrolato.

Manejo

Debe evitarse el medicamento.

Bibliografía

- Joost V, Dikland W, Stolz E, Prens E. Sensitization to chloramphenicol; a persistent problem. *Contact Dermatitis*. 1986; 14 (3):176.
- Le Coz CJ, Santinelli F. Facial contact dermatitis from chloramphenicol with cross-sensitivity to thiamphenicol. *Contact Dermatitis*. 1998 Feb;38(2):108-9.
- Lee AY, Yoo SH. Chloramphenicol induced acute generalized exanthematous pustulosis proved by patch test and systemic provocation. *Acta Derm Venereol*. 1999 Sep; 79(5):412-3.
- Liphshitz I, Loewenstein A, "Anaphylactic reaction following application of chloramphenicol eye ointment", *Br. J. Ophthalmol.*, 1991 ; 75 (1): 64.
- Litt JZ. *Drug eruptions and interactions*. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 110.
- Moyano JC, Alvarez M, Fonseca JL, Bellido J, Munoz Bellido FJ. Allergic contact dermatitis to chloramphenicol. *Allergy*. 1996 Jan;51(1):67-9.
- Vincenzi C, Morelli R, Bardazzi F, Guerra L. Contact dermatitis from chloramphenicol in a leg ulcer cream. *Contact Dermatitis*. 1991 Jul;25(1):64-5.

DAPSONA

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
Dr. Édison Morales Cárdenas
Dra. Margarita Olivares Gómez
Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Se conoce como 4,4 diaminodifenilsulfona. En la actualidad es uno de los fármacos más importantes para tratar la lepra. Su uso está aprobado para el tratamiento de la dermatitis herpetiforme, el pénfigo ampoloso, pénfigo vulgar, lupus eritematoso ampoloso, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Incidencia

Es poco común 1%-4% y su mortalidad en casos graves es del 11%.

Factores de Riesgo

- ▶ Pacientes con SIDA
- ▶ Altas dosis.

Mecanismos

Se han considerado como factores de riesgo para la anemia hemolítica la producción de metabolitos tóxicos como la hidroxilamina, asociada a un desbalance entre rutas alternativas del metabolismo de la dapsona (acetilación lenta, hidroxilación rápida).

Manifestaciones Clínicas

Puede causar fotosensibilidad (<1%), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Luego de 3 a 6 semanas del inicio de la terapia, puede presentarse síndrome de hipersensibilidad multiorgánico (SHM). Se caracteriza por fiebre, artralgias, eritema, erupción maculopapular, dermatitis exfoliativa, anemia hemolítica, hepatitis, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, eosinofilia.

Otras son: erupción bullosa (<1%), epidermolisis bullosa, eritrodermia, exantemas (1%- 5%), dermatitis exfoliativa (<1%), erupción fija, LES (<1%), prurito, rash, urticaria, eritema tóxico.

Métodos de Diagnóstico

Las pruebas de estimulación de linfocitos positivas y linfocitos T citotóxicos activados en la dermis de pacientes con SHM, sugirieron una reacción alérgica. Se observó eosinofilia y niveles altos de IgE durante la recuperación.

Manejo

El paciente generalmente se recupera entre las 2 y 8 semanas, una vez retirado el medicamento.

Bibliografía

- Bluhm R; Adedoyin A, McCarver D, Branch R. Development of dapsone toxicity in patients with inflammatory dermatoses: activity of acetylation and hydroxylation of dapsone as risk factors. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65: 598-605, 1999.
- Kossefi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone Hypersensitivity Syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol.* 2006 Jun 6;1:9.
- Kumar R, KUMAR M, THAPPA D. Dapsone syndrome: a five year retrospective analysis. *Indian J. Leprosy*, 70: 271-276, 1998.
- Litt JZ. *Drug eruptions and interactions*. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 158.
- Prusick R, Shear N. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J. Amer. Acad. Derm.*, 35: 346- 349, 1996.
- Rao P, Lakshmi T. Increase in the incidence of dapsone hypersensitivity syndrome: an appraisal. *Leprosy Rev.*, 72: 57-62, 2001.
- Thong B, Leong K, Ching H. Hypersensitivity syndrome associated with dapsone/ pyrimethamine (Maloprim) antimalaria chemoprophylaxis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 88: 527-529, 2002.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Corlet imprimeur, Editions de Condè, Paris France, 2008

QUININA

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Se trata de un producto que se obtiene de la corteza de un árbol que florece en el Perú, Ecuador, Colombia y Bolivia. Las especies más importantes de las que se extrae la quinina son la cinchona calisaya, cinchona succirubra y cinchona officialis.

Fundamentalmente, se utiliza para tratar y prevenir la malaria y las fiebres tropicales. Además, en la actualidad, también se utiliza (en dosis pequeñas y con un tratamiento regular, ya que el beneficio parece ser acumulativo) para tratar los espasmos musculares en las piernas que ocurren por la noche.

Incidencia

Es poco frecuente.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

De acuerdo con la presentación clínica puede ser mediada por hipersensibilidad tipo I, efecto citotóxico o hipersensibilidad tipo IV.

Manifestaciones clínicas

Puede producirse anafilaxia, fiebre, erupción fotoalérgica, fotosensibilidad liquenoide, dermatitis de contacto, erupción fija por drogas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, vasculitis alérgica, rash cutáneo (<1%), urticaria, asma, síndrome de DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

También, se observa agranulocitosis, trombocitopenia, síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada.

Otras son: angioedema (<1%), erupción bullosa, erupción eczematosa, exantemas (1- 5%), dermatitis exfoliativa, edema facial, flushing (<1%), fotorreacciones, prurito (<1%), hipersensibilidad (<1%).

Métodos de Diagnóstico

Se puede realizar el prick test (25 mg/ml de sulfato de qui-

nina), la prueba de parche al 1% en agua, la prueba de foto-parche, pruebas de provocación oral.

Se puede medir IgM, IgG contra quinina, dependientes de neutrófilos, eritrocitos y plaquetas por medio de inmunofluorescencia, aglutinación o antiglobulinas.

Otros métodos como el RAST o su inhibición del mismo son útiles en casos de anafilaxia.

Manejo

Debe retirarse el medicamento. Existe reactividad cruzada entre la quinina y la quinidina.

Bibliografía

- Baliga RS, Wingo CS. Quinine induced HUS-TTP: an unusual presentation. *Am J Med Sci.* 2003 Dec;326(6):378-80.
- Beyens MN, Guy C, Ollagnier M. Adverse effects of quinine in the treatment of leg cramps. *Therapie.* 1999 Jan-Feb;54(1):59-62.
- Greco M, Dupre-Goetghebeur D, Leroy JP, Karam A, Jantzen H, Sassolas B, Misery L. DRESS syndrome related to Hexaquine (quinine and thiamine). *Ann Dermatol Venereol.* 2006 Apr;133(4):354-8.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 464.
- Nacher M, McGready R, Lermoo C, Wichiponpi boon J, Nosten F. Photoallergy to quinina. *Trop Doct.* 2005 Apr;35(2):117-8.
- Schattner A. Quinine hypersensitivity simulating sepsis. *Am J Med.* 1998 May;104(5):488-
- Tapadinhas C, Dias M, Conchon I, Pereira F, Cardoso J. Contact dermatitis due to quininecontaining hair lotion. *Contact Dermatitis.* 1994 Aug;31(2):127.

RIFAMICINA

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
Dr. Édison Morales Cárdenas
Dra. Margarita Olivares Gómez
Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Se usa para el tratamiento y la profilaxis de las infecciones causadas por patógenos susceptibles. Es un antibiótico del grupo de los macrólidos y ejerce una acción antibacteriana contra la mayoría de los gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

Incidencia

Es generalmente rara.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Puede producir reacción de hipersensibilidad tipo I.

Manifestaciones Clínicas

La solución para uso local y el spray contienen metabisulfito de sodio. En individuos sensibles, especialmente en personas asmáticas, esta sustancia puede causar reacciones alérgicas y ataques graves de asma.

Se han presentado casos de dermatitis y urticaria de contacto en el sitio de aplicación.

También, ha habido casos excepcionales de reacciones sistémicas graves de hipersensibilidad, inclusive shock y reacciones anafilácticas, después de la aplicación tópica en soluciones de continuidad en la piel.

Métodos de Diagnóstico

Puede usarse el prick test con 50 mcg/ml. También pruebas intradérmicas que comienzan con 50 mcg/ml y la concentración sube hasta 5000 mcg/ml.

Otros métodos usados, como el test de liberación de histamina y la IgE específica, no son de uso clínico habitual.

Manejo

Debe interrumpirse el medicamento y el tratamiento sintomático. Puede existir una reactividad cruzada con rifampicina.

Bibliografía

- Ebo DG, Verheecke G, Bridts CH, Mertens CH, Stevens WJ. Perioperative anaphylaxis from locally applied rifamycin SV and latex. *Br J Anaesth.* 2006 Jun;96(6):738-41.
- El Sayed F, Bayle-Lebey P, Marguery MC, Bazex J. Contact dermatitis from propylene glycol in Rifocine. *Contact Dermatitis.* 1995 Aug;33(2):127-8.
- Garcia F, Blanco J, Carretero P, Herrero D, Juste S, Garces M, Perez R, Fuentes M. Anaphylactic reactions to topical rifamycin. *Allergy.* 1999 May;54(5):527-8.
- Grobb J J, Pommier G, Robaglia A et al. Contact urticaria from rifamycin. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 284-285.
- Guerra L, Adamo F, Ventura N et al. Contact dermatitis due to rifamycin. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 328.
- Magnan A, Venemalm L, Porri F, Vervloet D. Anaphylactic reaction to rifamycin SV: presence of specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 May;103(5 Pt 1):954-6.
- Scala E, Giani M, Pirrotta L, Guerra EC, De Pita O, Puddu P. Multiple drug allergy syndrome: severe anaphylactic reaction due to topical rifamycin SV in a patient with hypersensitivity to ciprofloxacin. *Int J Dermatol.* 2001 Sep;40(9):603-4.

ÁCIDO FUSÍDICO

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un antibiótico aislado del hongo *fusidium coccinium*. Se utiliza en infecciones bacterianas de la piel y sus anexos en mucosas y en tejido subcutáneo. En especial aquellas producidas por estafilococo aureus penicilinoresistente y otros gérmenes Gram-positivos.

Incidencia

En menos del 1%, se describieron reacciones de hipersensibilidad.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Por medio de hipersensibilidad tipo IV.

Manifestaciones Clínicas

Pueden producirse prurito en el sitio de aplicación, irritación cutánea y eritema; dermatitis de contacto, rash. Cuando se administra por vía parenteral, se han informado casos de tromboflebitis, aumento de enzimas hepáticas, neutropenia, trombocitopenia, falla renal aguda, anemia sideroblástica.

Métodos de Diagnóstico

Se realiza la prueba de parche con ácido fusídico al 2%.

Manejo

Debe evitarse el medicamento.

Bibliografía

- Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. *Int J Antimicrob Agents*. 1999 Aug;12 Suppl 2:S3-9.
- De Castro Martinez FJ, Ruiz FJ, Tornero P, De Barrio M, Prieto A. Systemic contact dermatitis due to fusidic acid. *Contact Dermatitis*. 2006 Mar;54(3):169.
- De Groot A. Contact allergy to sodium fusidate. *Contact Dermatitis* 2000; 142: 53.
- Giordano-Labadie F, Pelletier N, Bazex J. Contact dermatitis from sodium fusidate. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 159.
- Lee AY, Joo HJ, Oh JG, Kim YG. Allergic contact dermatitis from sodium fusidate with no underlying dermatosis. *Contact Dermatitis*. 2000 Jan;42(1):53.
- Morris SD, Rycroft RJ, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):1047-51.
- Portier H. A multicentre, open, clinical trial of a new intravenous formulation of fusidic acid in severe staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Feb;25 Suppl B:39-44.

TERBINAFINA

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

La terbinafina es una alilamina que tiene un amplio espectro de actividad antimicótica. En bajas concentraciones es fungicida contra dermatofitos y ciertos hongos dimórficos. La actividad contra las levaduras es fungicida o fungistática según la especie. Interviene en una etapa temprana de la síntesis de ergosterol, componente fundamental de la membrana del hongo. Esto lleva a una deficiencia de ergosterol y a una acumulación de su precursor, el escualeno, cuyo resultado es la muerte celular. La enzima inhibida es la escualeno epoxidasa, que no está ligada al sistema del citocromo P450, por lo tanto la terbinafina no influye en el metabolismo de las hormonas o de otras drogas. Cuando se administra por vía oral el medicamento se concentra en la piel, el cabello y las uñas, en niveles asociados con su actividad fungicida. Cuando se administra en forma tópica, tiene un rápido comienzo de acción y es efectiva en tratamientos cortos.

Incidencia

Es poco común.

Factores de riesgo

No están definidos.

Mecanismos

No se estableció con certeza el posible mecanismo responsable de las reacciones.

Manifestaciones clínicas

Puede ocasionar pustulosis exantematosa generalizada aguda, pitiriasis rosada de Gibert, angioedema, dermatitis de contacto, eczema, eritema multiforme, exantemas, erupción fija, fotosensibilidad, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso, reacción liquenoide.

Métodos de Diagnóstico

En algunos casos de exantema pustuloso, se han usado pruebas de parche con positividad a los 6 días. En otros casos se utilizaron pruebas de provocación oral.

Manejo

Debe interrumpirse el medicamento y efectuar tratamiento sintomático.

Bibliografía

- Carducci M et al. Erythema multiforme during cytomegalovirus infection and oral therapy with terbinafina: a virus-drug interaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(2): 201-3.
- Danielsen AG. Severe skin rash in patients treated with terbinafina. *Ugeskr Laeger.* 2006; 168(44): 3825-6.
- Gréco M. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by terbinafina with involuntary positive reintroduction. *Eur J Dermatol.* 2005; 15(2): 116.
- Kempinaire A, De Raeve L, Merckx M, De Coninck A, Bauwens M, Roseeuw D. Terbinafina-induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by a positive patch-test result. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Oct;37(4):653-5.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 517.
- McKay DA, Schofield OM, Benton EC. Terbinafina-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84(6): 472-4.
- McKellar G. Terbinafina as a cause of cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(2): 249.
- Nikkels AF. Oral antifungal-exacerbated inflammatory flare-up reactions of dermatomycosis : case reports and review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(5): 327-31.
- Teraki Y. Spontaneous tolerance to terbinafina-induced lichenoid drug eruption. *Dermatology.* 2004; 208(1): 81-2.
- Terrab Z. Terbinafina-induced Stevens-Johnson syndrome and aggravation of systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol.* 2006; 133(5 Pt 1): 463-6.

ANFOTERICINA B

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Ricardo Cardona Vill

Descripción

Es un antibiótico antifúngico derivado de una cepa de *Streptomyces nodosus*. En general, actúa como fungistático. Sin embargo, en concentraciones cercanas a los límites superiores de la tolerancia puede ser fungicida. Actúa por unión a los esteroides de la membrana celular del hongo, lo que altera su permeabilidad, y la célula pierde potasio y moléculas pequeñas. Se distribuye en los pulmones, hígado, bazo, riñones, glándula suprarrenal, músculos y otros tejidos.

Su unión a las proteínas es muy alta. No se conoce su metabolismo. Su vida media inicial es de entre 24 y 48 horas y la vida media terminal es de 15 días. Se elimina en forma lenta por vía renal.

Incidencia

Es poco frecuente. Existe mayor incidencia en pacientes trasplantados y hubo un caso de paro cardíaco con desenlace fatal.

Factores de Riesgo

El SIDA se considera como factor de riesgo.

Mecanismos

Son desconocidos. Cuando la anfotericina se ha incorporado dentro de pequeños liposomas, el componente liposómico podría ser el responsable.

Manifestaciones Clínicas

Puede observarse: Angioedema, sensación de quemazón, dermatitis de contacto, eritema, eritema multiforme, exantemas (<1%), dermatitis exfoliativa, erupción fija, flushing, prurito, urticaria, erupciones vesiculares, xerosis, reacciones anafilácticas, síndrome de hombre rojo, fenómeno de Raynaud.

Métodos de Diagnóstico

No se informan pruebas específicas para corroborar el diagnóstico.

Manejo

Se realiza un tratamiento sintomático con interrupción del medicamento.

Bibliografía

- Cesaro S, Calore E, Messina
- C, Zanesco L. Allergic reaction to the liposomal component of liposomal amphotericin B. *Support Care Cancer*. 1999 Jul;7(4):284-6.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Garcia Garmendia JL, Jimenez Jimenez F. Lifethreatening adverse event after amphotericin B lipid complex treatment in a patient treated previously with amphotericin B deoxycholate. *Clin Infect Dis*. 1998 Apr;26(4):1016.
- Kauffman CA, Wiseman SW. Anaphylaxis upon switching lipid-containing amphotericin B formulations. *Clin Infect Dis*. 1998 May;26(5):1237-8.
- Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B?. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27 Suppl 1: 12-6.
- Laing R.D.S, Milne L.J.R, Leen C.L.S, Malcolm G.P, Steers A.J.W. Anaphylactic reactions to liposomal amphotericin. *Lancet*. 1994 ; 344 (8923): 682.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 28.
- Lorber B, Cutler C, Barry WE. Letter: Allergic rash due to amphotericin B. *Ann Intern Med*. 1976 Jan;84(1):54.
- Lowery MM, Greenberger PA. Amphotericin-induced stridor: a review of stridor, amphotericin preparations, and their immunoregulatory effects. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Nov;91(5):460-6.
- Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis*. 1998 Feb;26(2):334-8.
- Ringden O, Andstrom E, Remberger M, Svahn BM, Tollemar J. Allergic reactions and other rare side-effects of liposomal amphotericin. *Lancet*. 1994 Oct 22;344(8930):1156-7.
- Torre I, Lopez-Herce J, Vazquez P. Anaphylactic reaction to liposomal amphotericin B in children (letter). *Ann. Pharmacother*. 1996 ; 30 (9): 1036-7.

FLUCONAZOL

Dra. Margarita Olivares Gómez
Dr. Édison Morales Cárdenas
Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia
Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es miembro de la familia de los agentes antifúngicos triazólicos y es un inhibidor potente y específico de la síntesis de los esteroides en los hongos. Su actividad fue demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Cándida* spp, incluso candidiasis sistémica. Se absorbe bien luego de la administración oral, y los niveles plasmáticos están por encima del 90% de los obtenidos después de la administración intravenosa. Penetra en todos los líquidos corporales. La vía principal de eliminación es la renal. No existen evidencias de metabolitos circulantes. Es altamente específico para las enzimas fúngicas del citocromo P450.

Incidencia

Es infrecuente.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Son desconocidos.

Manifestaciones Clínicas

Pustulosis exantematosa generalizada aguda, angioedema, erupción ampollosa, eritema multiforme, exantemas, dermatitis exfoliativa, erupción fija, palidez (<1%), prurito, hipertrofia cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad (1%-4%).

Métodos de Diagnóstico

Se emplea el prick test pero no se establecieron las concentraciones. En un estudio, utilizaron una concentración 1/10 y también se usaron las pruebas de provocación oral.

Manejo

Se puede realizar el protocolo de desensibilización oral de la siguiente manera:

Día 1: 0,2 mg; día 2 : 0,4 mg; día 3: 0,8 mg; día 4: 1,6 mg;

día 5 : 3,2 mg; día 6: 6,4 mg; día 7: 10 mg; día 8: 20 mg; día 9: 40 mg; día 10: 50 mg; día 11: 100 mg; día 12: 150 mg; día 13: 200 mg; día 14: 300 mg; día 15: 400 mg Se continúa con 400 mg/día sin suspenderlo.

Bibliografía

- Craig T. Adverse reactions to fluconazole: illustrative case with focus on desensitization. *JAOA* 1997;97:584-7.
- Craig T.J, Peralta F, Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1996 ; 98 (4): 845-6.
- Goel A. Fluconazole induced fixed drug eruption: a rare offender. *J Dermatol.* 2004; 31(4): 345-6.
- Heikkila H, Timonen K, Stubb S. Fixed drug eruption due to fluconazole. *J Am Acad Dermatol.* 2000 May;42 (5Pt 2):883-4.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 225.
- Neuhaus G, Pavic N, Pletscher M. Anaphylactic reaction after oral fluconazole. *B.M.J.* 1991 ; 302 (6788): 1341.
- Philpott-Howard et al. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: 973-984. Su FW. Acute
- hepatitis and rash to fluconazole. *Allergy.* 2003; 58(11): 1215-6.
- Takahashi et al. Desensitization to fluconazole in an AIDS patient. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 642-643.

KETOCONAZOL

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un medicamento fungistático, que puede ser fungicida según su concentración. Inhibe la biosíntesis del ergosterol u otros esteroides, lesiona la membrana de la pared celular del hongo y altera su permeabilidad; inhibe la síntesis de los triglicéridos y los fosfolípidos de los hongos y la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa. En candidiasis por *Cándida Albicans*, inhibe la transformación de los blastosporos en su forma micelial invasora. Se absorbe con facilidad por vía oral, se une principalmente a la fracción albumínica. Se metaboliza en el hígado, y su concentración máxima se halla entre 1 y 4 horas desde su administración. Se elimina sobre todo por vía biliar y renal en un 13% y también se excreta por leche materna.

Incidencia

Es poco frecuente.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Se presentan probablemente por hipersensibilidad tipo I.

Manifestaciones Clínicas

Puede producirse: reacciones alérgicas, angioedema, dermatitis de contacto, eczema generalizado, exantemas, dermatitis exfoliativa, erupción fija, fotosensibilidad, prurito, urticaria, vasculitis, xerosis, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, reacción de Jarisch- Herxheimer.

Métodos de Diagnóstico

Puede realizarse el prick test con una concentración de 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml. También puede realizarse el test de liberación de histamina. Se efectuaron provocaciones orales con dosis de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg. No se logró determinar una IgE específica.

Manejo

Consiste principalmente en evitar el medicamento.

Bibliografía

- Castellsague J, García-Rodríguez LA, Duque A, Pérez S. Risk of serious skin disorders among users of oral antifungals: a population-based study. *BMC Dermatol.* 2002; 2: 14.
- Dooms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, Degreef H. Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis.* 1995; 33(2): 73-77.
- Gonzalez-Delgado P, Florido-Lopez F, Saenz de San Pedro B, Cuevas-Agusti M, Marin- Pozo J.F. Hypersensitivity to ketoconazole. *Ann. Allergy.* 1994 ; 73 (4): 326-8.
- Kahana M, Levy A, Yaron-Shiffer O, Schewach-Millet M. Drug eruption following ketoconazole therapy. *Arch Dermatol.* 1984 Jul;120(7):837.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 303.
- Liu PY, Lee CH, Lin LJ, Chen JH. Refractory anaphylactic shock associated with ketoconazole treatment. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(3): 547-50.
- Rand R, Sober AJ, Olmstead PM. Ketoconazole therapy and exfoliative erythroderma. *Arch Dermatol.* 1983 Feb;119(2):97-8.
- Souto EB. SLN and NLC for topical delivery of ketoconazole. *J Microencapsul.* 2005; 22(5): 501-10.
- Valsecchi R, Pansera B, di Landro A, Cainelli T. Contact dermatitis from ketoconazole. *Contact Dermatitis.* 1993; 29(3): 162.
- Van Dijke CPH, Veerman FR, Haverkamp HC. Anaphylactic reactions to ketoconazole. *Br Med J.* 1983; 287 (6406): 1673.

ITRACONAZOL

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

Es un moderno fungicida de acción sistémica, que se emplea en diversas localizaciones de la infección micótica (cutánea, vaginal, uñas) por diferentes géneros (aspergilo, histoplasma, monilias o candidas). Es un medicamento fungistático que puede ser fungicida según su concentración. Actúa en forma selectiva, inhibiendo la síntesis del ergosterol y otros esteroides, con lo cual afecta la integridad de la membrana de la pared celular del hongo y su permeabilidad selectiva. Además, inhibe la síntesis de los triglicéridos y fosfolípidos, y la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa. Su absorción digestiva se optimiza con el pH ácido gástrico, razón por la que se administra con las comidas. Tiene una vida media de 15 a 30 horas, unión proteica del 99% y metabolismo hepático lento.

Incidencia

Es baja.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

Son desconocidos. La hipersensibilidad inmediata es extremadamente rara y no existen informes bien documentados de que se demuestre una reacción alérgica.

Manifestaciones Clínicas

Producen: Pustulosis exantematosas generalizada aguda, angioedema, edema periférico, eritema multiforme, exantemas, dermatitis facial, erupción fija, fotorreacciones, fototoxicidad, prurito, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vasculitis, reacciones anafilácticas, enfermedad del suero.

Métodos de Diagnóstico

Puede realizarse el prick test en concentración de 10 mg/ml, pruebas de parche al 10% y 30% en petrolato, provocaciones orales y test de estimulación de linfocitos.

Manejo

Se empleó la desensibilización oral, se administró inicialmente desde 1 mg hasta 200 mg, en un período de 4 horas; posteriormente, se continuó 100 mg cada 12 horas para mantener el estado de desensibilización.

Bibliografía

- Alvarez-Fernandez JG et al. Photosensitivity induced by oral itraconazole.
- J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000 Nov;14(6):501-3.
- Bittleman D.B, Stapleton J, Casale T.B. Report of successful desensitization to itraconazole (see comments). J. Allergy. Clin. Immunol. 1994 ; 94 (2.1): 270-1.
- Douglas R, Spelman D, Czarny D, O'Hehir R. Desensitization to itraconazole (letter, comment). J. Allergy. Clin. Immunol. 1997 ; 99 (2): 269.
- Goto Y, Kono T, Teramae K, Ishii M. Itraconazole-induced drug eruption confirmed by challenge test. Acta Derm Venereol. 2000 Jan-Feb;80(1):72. tt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The
- Parthenon publishing group. pp 299-300.
- Martinez-Alonso JC, Dominguez-Ortega FJ, Fuentes-Gonzalo MJ. Urticaria and angioedema due to itraconazole. Allergy. 2003 Dec;58(12):1317-8.
- Park H, Knowles S, Shear NH. Serum sickness-like reaction to itraconazole. Ann Pharmacother. 1998 Nov;32(11):1249.
- Park YM, Kim JW, Kim CW. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by itraconazole. J Am Acad Dermatol. 1997 May;36(5 Pt 1):794-6.
- Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C. Results of an experimental study on skin tolerance and photo-biological activity of a product based on itraconazole. Ann Ist Super Sanita. 1987;23(4):879-81.
- Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Urticaria and angioedema due to itraconazole. Ann Dermatol Venereol. 2005 Apr;132(4):403.

TETRACICLINAS

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Ricardo Cardona Vill

Descripción

Son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que actúan por inhibición de la síntesis de proteínas, que bloquean la unión del ARN de transferencia al complejo ribosómico del ARN mensajero. La unión reversible se produce en la subunidad ribosómica 30S de los organismos sensibles. No inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Se absorben por vía oral entre el 75% y el 77% de la dosis. Se distribuyen con facilidad en la mayoría de los líquidos del organismo, incluidos bilis y los líquidos sinovial, ascítico y pleural. Las tetraciclinas tienden a localizarse en hueso, hígado, bazo, tumores y dientes. También atraviesan la placenta.

La vida media normal es de 6 a 11 horas, y pueden necesitarse de 2 a 3 días para alcanzar concentraciones terapéuticas. Se eliminan en forma inalterada por vía renal, fecal y, también, se excretan en la leche materna. Su unión a la proteínas es de baja a moderada.

Incidencia

Es poco común.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

En las reacciones de fotosensibilidad se han implicado mecanismos de hipersensibilidad tipo I y IV. En fototoxicidad, estudios in vitro han mostrado dependencia del oxígeno y complemento. Se describieron metabolitos de minociclina que se unen a las macromoléculas que pueden causar daño celular directo o actuar como haptenos.

Manifestaciones Clínicas

Se observan: angioedema, erupción ampollosa, queilitis, dermatitis, erupción eczematosa, eritema multiforme, exantemas, dermatitis exfoliativa (<1%), erupción fija, lupus eritematoso, fotosensibilidad (1%-10%), fototoxicidad, prurito (<1%), erupción pustular, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria, vasculitis, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad (<1%).

Otras pueden ser: nefritis intersticial aguda, hepatitis, pneumo-

nititis, broncoespasmo, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, leucopenia, enfermedad del suero, síndrome de hipersensibilidad lupus inducido por medicamentos.

Métodos de Diagnóstico

Se realizaron prick test con doxiciclina a 20 mg/ml, I.D.R. con dilución 1/100. Además, se efectuó con minociclina el prick test a una concentración de 10 mg/ml. También, es posible realizar la prueba de parche con doxiciclina al 1% y 10% en petrolato, prueba de fotoparche.

In vitro: hemaglutinación de anticuerpos, factor inhibitorio de la migración más degranulación de mastocitos.

Las provocaciones con doxiciclina se realizaron con dosis progresivas de 25 mg, 50 mg y 100 mg.

Manejo

Cuando se presenta una reacción grave deben evitarse.

En los pacientes que reciben terapia a largo plazo, si los síntomas se presentan durante el tratamiento, deben medirse anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (p-ANCA), anticuerpos antinucleares y transaminasas.

Bibliografía

- Elkayam O et al. Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena. *Am J Med.* 1998 Dec;105(6):484-7.
- Litt JZ. Drug eruptions and interactions. Third edition. 2004. The Parthenon publishing group. pp 521-522.
- Malakar S, Dhar S, Shah Malakar R. Is serum sickness an uncommon adverse effect of minocycline treatment?. *Arch Dermatol.* 2001 Jan;137(1):100-1.
- Okano M, Imai S. Anaphylactoid symptoms due to oral minocycline. *Acta Derm Venereol.* 1996 Mar;76(2):164.
- Rudzki E, Rebandel P. Sensitivity to oxytetracycline. *Contact Dermatitis.* 1997 Sep;37(3):136.
- Sakai H, Komatsu S, Matsuo S, Iizuka H. Two cases of minocycline-induced vasculitis. *Arerugi.* 2002 Dec;51(12):1153-8.
- Tanaka N et al. Photosensitivity due to doxycycline hydrochloride with an unusual flare. *Contact Dermatitis.* 1997 Aug;37(2):93-4.
- Trivin C et al. Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome with hepatic disease. *Therapie.* 2005 Nov-Dec;60(6):590-3.
- Walfish AE, Sapadin AN. Fixed drug eruption due to doxycycline and metronidazole. *Cutis.* 2002 Mar;69(3):207-8.
- Yap LM, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Drug-induced solar

TELITROMICINA

Dr. Mauricio Fernando Escobar Valencia

Dr. Édison Morales Cárdenas

Dra. Margarita Olivares Gómez

Dr. Ricardo Cardona Villa

Descripción

La telitromicina es un derivado semisintético de la eritromicina A, perteneciente a la familia de los ketólidos, una clase de agentes antibacterianos relacionados con los macrólidos.

Se trata del primer ketólido disponible en el mercado farmacéutico, aunque hay nuevas moléculas en avanzado estado de experimentación. Se trata de un innovador antibiótico, con un óptimo espectro de actividad que incluye las bacterias más frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, incluidas cepas resistentes a β -lactámicos y macrólidos, así como patógenos intracelulares. La telitromicina se diseñó específicamente para proporcionar una terapia óptima en pacientes con infecciones del aparato respiratorio superior e inferior adquiridas en la comunidad.

Telitromicina se une a una fracción del ARN ribosómico e impide así la síntesis de proteínas.

Esta unión ocurre también en la fracción 50S del ribosoma en los dominios II y V, pero, a diferencia de lo que ocurre con los macrólidos, la unión al dominio II es 10 veces superior, con lo que la interacción entre ambas moléculas es mucho más intensa.

Incidencia

Es poco frecuente.

Factores de Riesgo

No están definidos.

Mecanismos

No se pudo determinar si las reacciones son por mecanismo de hipersensibilidad tipo I o por estímulo directo de los mastocitos. Se sugirió que las reacciones podrían ser debidas a sustancias inertes que componen la tableta, pero esto no se ha comprobado.

Manifestaciones Clínicas

Pueden observarse: angioedema, sibilancias, disnea, urticaria (0,1%-1%), eczema (0,01- 0,1%), eosinofilia (0,1%-1%), reacciones anafilácticas, elevación transitoria de enzimas hepáticas (1-10%), hepatotoxicidad, falla hepática aguda, exantemas (0,1%-1%), prurito (0.1-1%), nefritis intersticial aguda, ex-

acerbación o desenmascaramiento de miastenia gravis, eritema multiforme.

Métodos de Diagnóstico

Para los macrólidos convencionales se ha realizado el prick test, aunque no se ha estandarizado.

Para la telitromicina, no existe ninguna prueba específica.

Manejo

Se basa en un tratamiento de soporte y la evitación del medicamento.

Bibliografía

- Bottenberg MM, Wall
- GC, Hicklin GA. Apparent anaphylactoid reaction after treatment with a single dose of telithromycin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Jan;98(1):89- 91.
- Clay KD et al. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 21;144(6):415-20.
- Graham DJ. Telithromycin and acute liver failure. *N Engl J Med.* 2006 Nov 23;355(21):2260-1.
- Igea JM, Quirce S, de la Hoz B, Fraj J, Pola J, Diez Gomez ML. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann Allergy.* 1991;66:216 –218.
- Jennett AM, Bali D, Jasti P, Shah B, Browning LA. Telithromycin and myasthenic crisis. *Clin Infect Dis.* 2006 Dec 15;43(12):1621-2.
- Kruppa A, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross sensitization to erythromycin and clarithromycin. *Dermatology.* 1998;196:335–336.
- Perrot X et al. Myasthenia gravis exacerbation or unmasking associated with telithromycin treatment. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12):2256-8.
- Scheinfeld N. Telithromycin: a brief review of a new ketolide antibiotic. *J Drugs Dermatol.* 2004 Jul-Aug;3(4):409-13.
- Tintillier M et al. Telithromycin-induced acute interstitial nephritis: a first case report. *Am J Kidney Dis.* 2004 Aug;44(2): e25-27.
- Wargo KA, McConnell V, Jennings M. Amoxicillin/telithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother.* 2005 Sep;39(9):1577.