

# Alergia a antimicrobians



Palma, 26 març 2007



**Joan Milà Llambí**  
Servei d'Immunologia

# Epidemiología

- Entre **10-20%** de los pacientes hospitalizados **manifiestan ser alérgicos** a fármacos, especialmente a la penicilina.
- Sin embargo, **la incidencia publicada** de reacciones anafilácticas a penicilina apenas oscila entre el **0,004 y 0,015%** de pacientes.
- Sólo el **6-10%** de las **RAM** son alergia.

# **Problema terminológico**

# ¿Qué es la alergia a fármacos?

---

**Reacción patológica  
producida por  
un mecanismo inmunológico  
conocido o supuesto  
y  
desencadenada específicamente  
por la toma de un medicamento.**

# Reacción adversa a medicamentos

## RAM

---

**Cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.**

# **Clasificación de las RAM**

**Reacciones Adversas a Fármacos**

# 1. Previsibles

Ocurren en sujetos sin susceptibilidad

- Efecto secundario
- Efecto colateral
- Toxicidad
- Interacciones medicamentosas

# 2. Imprevisibles

Sólo en pacientes susceptibles

- Intolerancia
- Idiosincrasia
- **Alergia / Hipersensibilidad**



# Clínica

**GENERALIZADAS:**

**ÓRGANO-ESPECÍFICAS:**

# Exantemas inducidos por fármacos

---

- Maculo papulares 90%
- Urticaria (habones) 7%
- Vasculitis 2%
- Erupción fija 1%

**Exantema  
maculo-papular**



# Mecanismos de hipersensibilidad

The diagram illustrates the mechanism of hypersensitivity, centered around a chemical structure of a protein. The structure shows a central carbon atom bonded to a hydrogen atom (H), a methyl group (CH<sub>3</sub>), a carboxyl group (COOH), and a side chain (R). The side chain is further detailed as a peptide backbone with an amide group (NH) and a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (N). The nitrogen atom is also bonded to a hydrogen atom (H) and a methyl group (CH<sub>3</sub>). The carbonyl group is bonded to an oxygen atom (O) and a hydrogen atom (H). The side chain is labeled "R-COOH".

Four clinical images are shown, each with an arrow pointing to the central chemical structure:

- Top-left: A close-up of a skin lesion, possibly a vesicle or bulla, characteristic of a severe allergic reaction.
- Top-right: A close-up of a skin lesion, possibly a vesicle or bulla, characteristic of a severe allergic reaction.
- Bottom-left: A close-up of a skin lesion, possibly a vesicle or bulla, characteristic of a severe allergic reaction.
- Bottom-right: A close-up of a skin lesion, possibly a vesicle or bulla, characteristic of a severe allergic reaction.

Nikhil Yawalkar

Department of Dermatology

Inselspital Bern

# Classification according to Coombs und Gell

Type I



**ANAPHYLACTIC-  
REAKTION**

urticaria, angioedema



# Classification according to Coombs und Gell

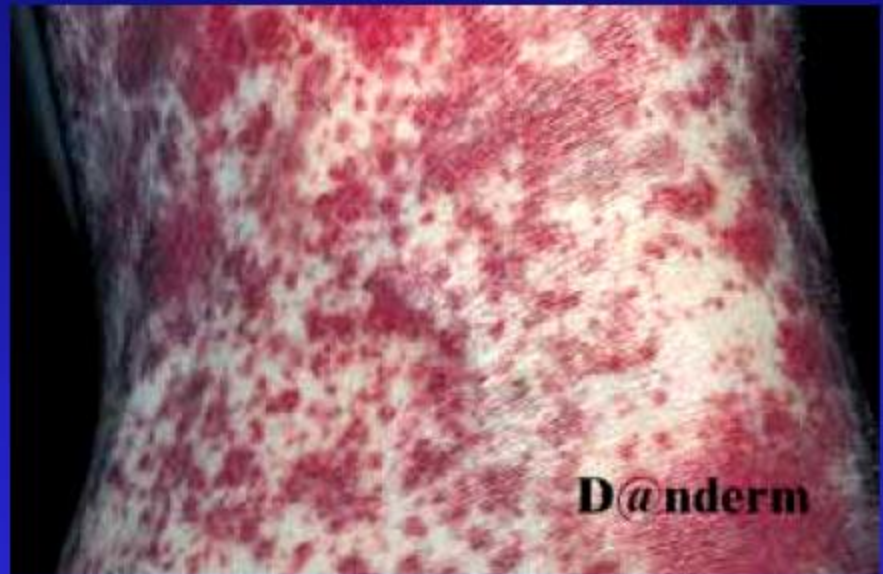
Type II

IgG/M



CYTOTOXIC-  
REAKTION

thrombocytic purpura



# Classification according to Coombs und Gell

Type III

IgG/M

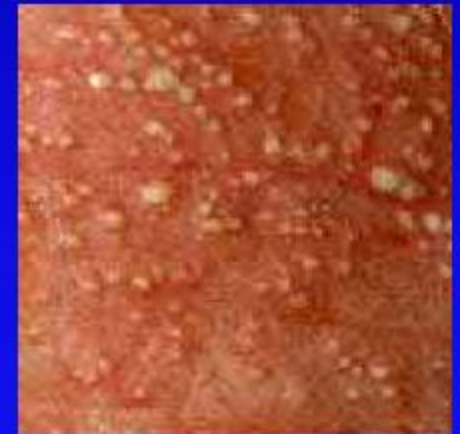
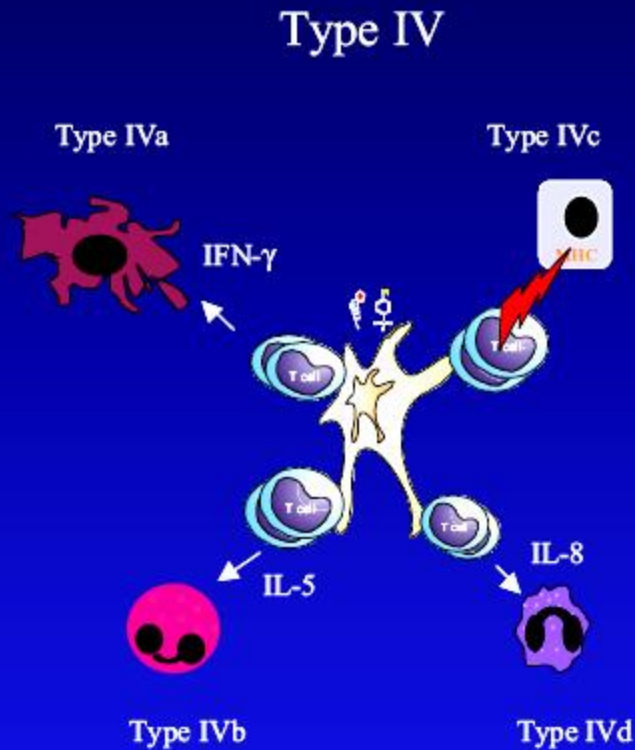


IMMUN-  
COMPLEX

vasculitis



# Revised classification according to Coombs und Gell



CELL-  
MEDIATED

exanthems



**Clínica cutánea  
similar  
en  
patología infecciosa**

# Maculo-papular exanthem (MPE)

- mimic infectious diseases
  - viral infections
  - bacterial infections



measles



drug allergy



Lues II

# Técnicas Diagnósticas

---

## 1. Historia clínica orientada

## 2. In vitro:

- Determinación IgE
- Otras (triptasa,...)

## 3. In vivo:

- Pruebas cutáneas
- Provocación oral (DBPC)

# Fundamental

**Historia Clínica  
orientada**

**Typ B - reactions; ca. 1/6 of all drug induced side effects**

**→ not predicable**

**→ immunologic/allergic**



8d  
→  
(Indapamide)



*Werner J. Pichler, MD  
Clinic of Rheumatology & clinical  
Immunology/Allergology,  
Inselspital, University of Bern,  
Switzerland*

**Tabla I**

Datos a registrar de la anamnesis de los pacientes que describen una reacción adversa a medicamentos (RAM). \*

## 5. Noción sobre la mejoría de los síntomas

Al cambiar de un tratamiento a otro

Después de tomas sucesivas del mismo tratamiento

## 6. Otros antecedentes personales medicamentosos

Tratamientos anteriores bien tolerados por el paciente u otros de la misma familia farmacológica (¿cuáles?).

Tratamientos posteriores bien tolerados de otros medicamentos de la misma familia (¿cuáles?).

Reacciones a otros medicamentos o sustancias biológicas, precisando nombre o tipo, su cronología

## 7. Datos complementarios

Antecedentes personales: atopia (asma, rinitis, eccema), otros

Antecedentes familiares: reacciones a fármacos, otras

Tratamientos anteriores bien tolerados por el paciente u otros de la misma familia farmacológica (¿cuáles?).

Tratamientos posteriores bien tolerados de otros medicamentos de la misma familia (¿cuáles?).

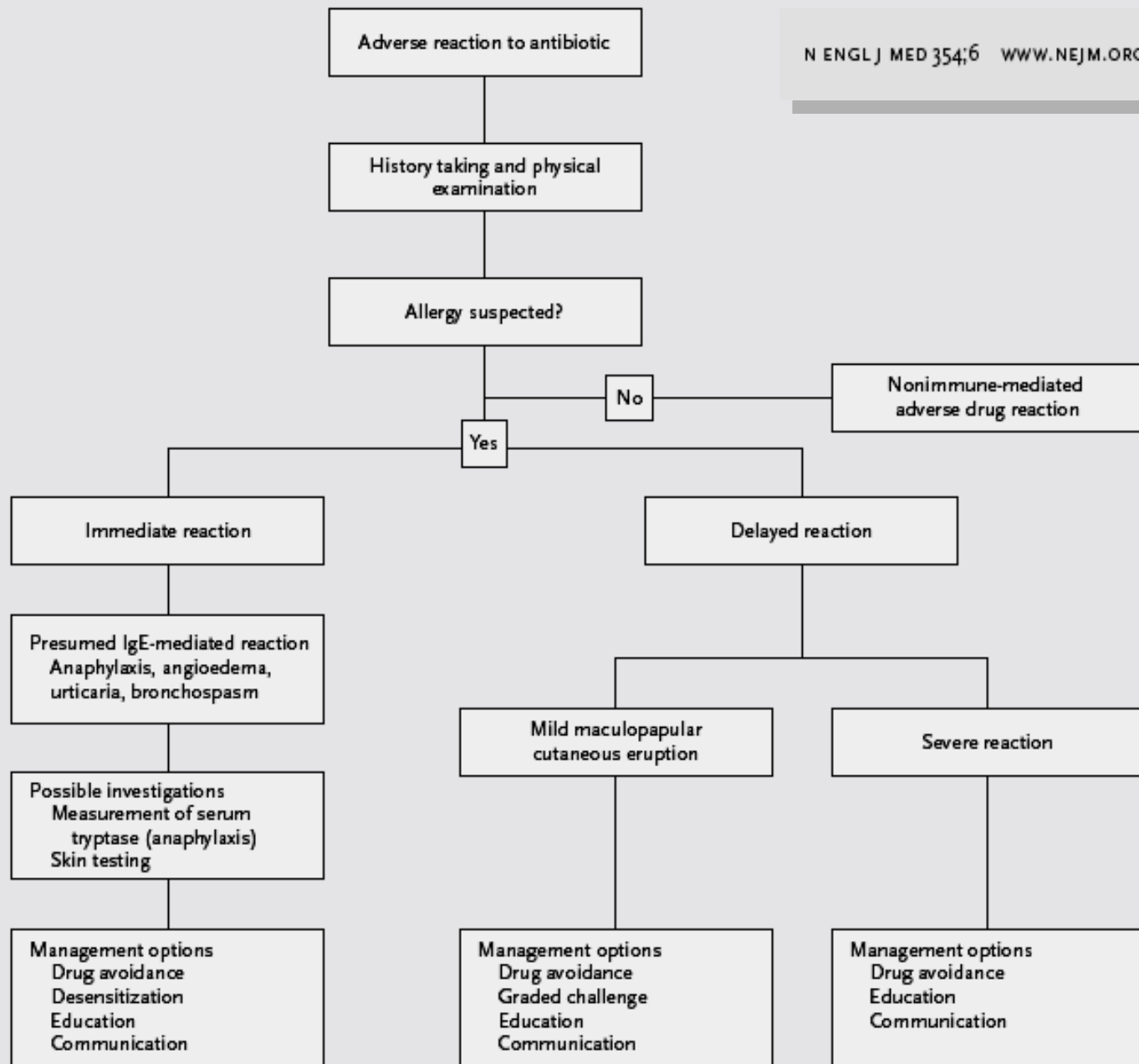
Reacciones a otros medicamentos o sustancias biológicas, precisando nombre o tipo, su cronología

### 7. Datos complementarios

Antecedentes personales: atopia (asma, rinitis, eccema), otros

Antecedentes familiares: reacciones a fármacos, otras

\* modificado de Ponvert C. Rev Fr Allergol et Immunol 2007, vol 47, 1



**Figure 4.** Algorithm for the Management of Antibiotic Allergy.

# Pruebas diagnósticas

---

**En algunos casos  
derivación  
a  
Consulta especializada**

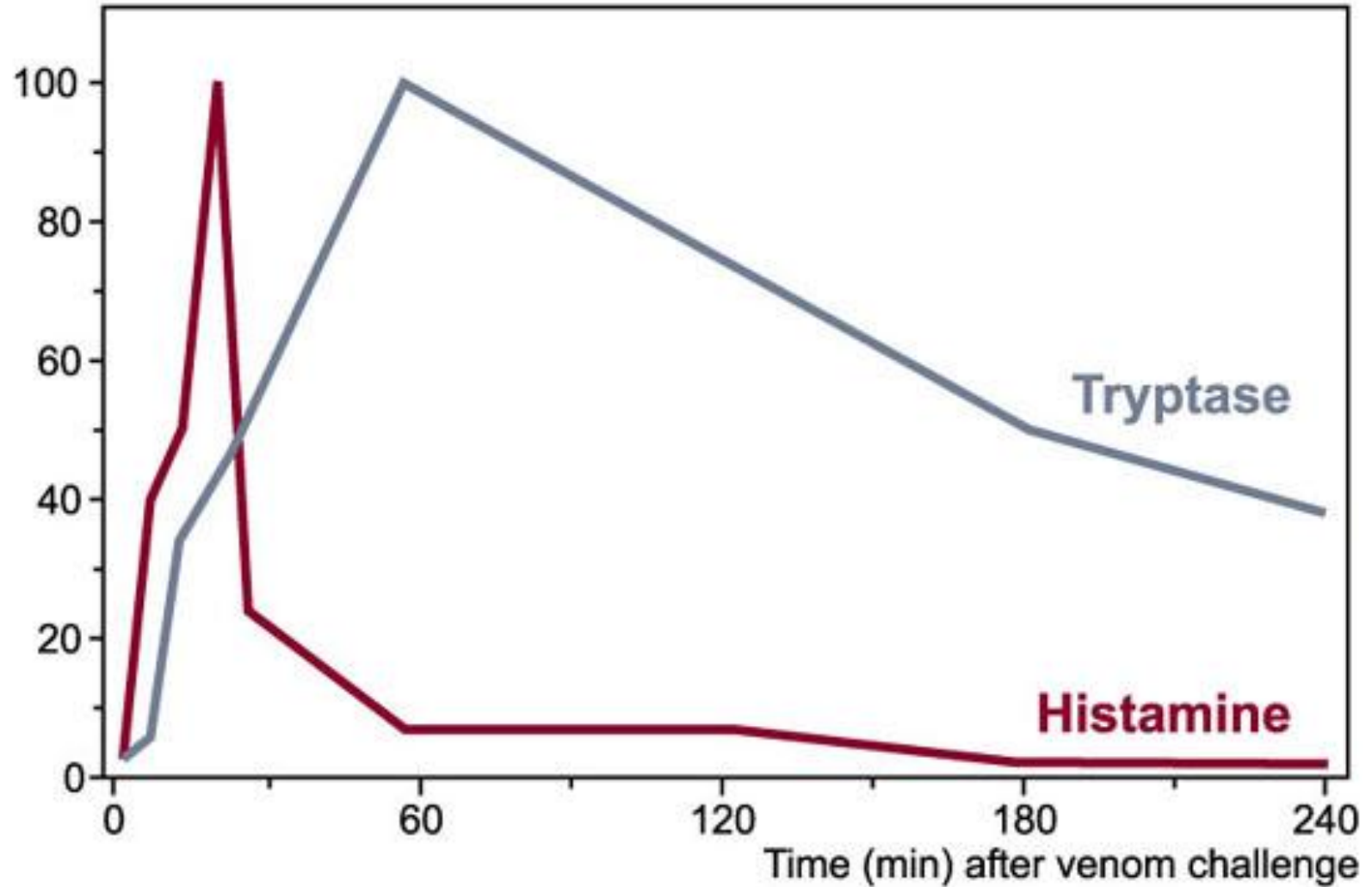
**-Criterios de derivación -**



# **Pruebas de laboratorio**

# Reacción aguda

% Maximal level of mediator



# Pruebas diagnósticas “NO ACEPTADAS”

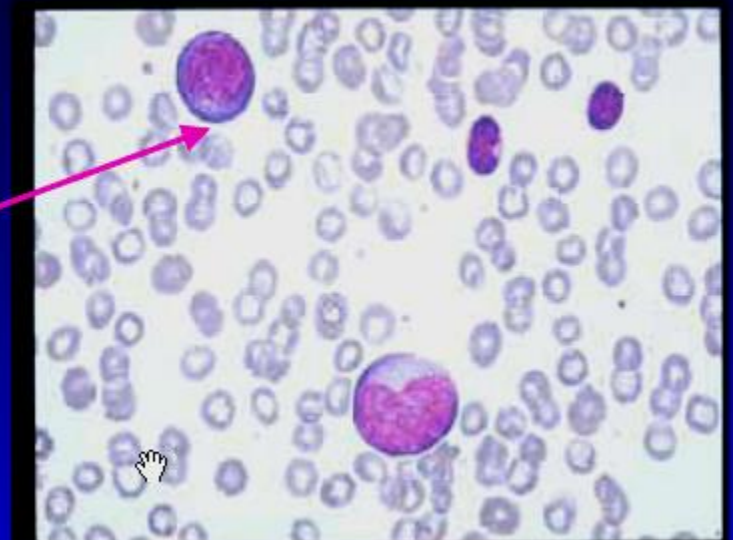
---

- **TTL**

- Los tests de activación linfocitaria (TTL) específicos para medicamentos no están validados para su uso clínico y su valor está muy controvertido.

- These stimulations are associated with massive T-cell stimulations and high cytokine levels.

Activated lymphocytes are often also detectable in the peripheral blood !!



# Técnicas “ de futuro”

---

- **Detección de marcadores de activación celular (Ej: Basófilos)**

# Pruebas “in vivo”

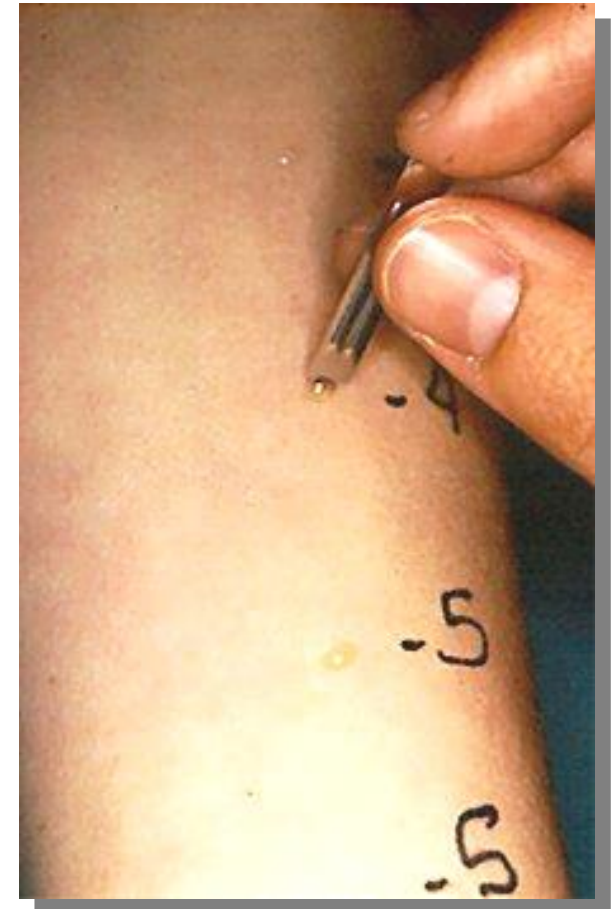
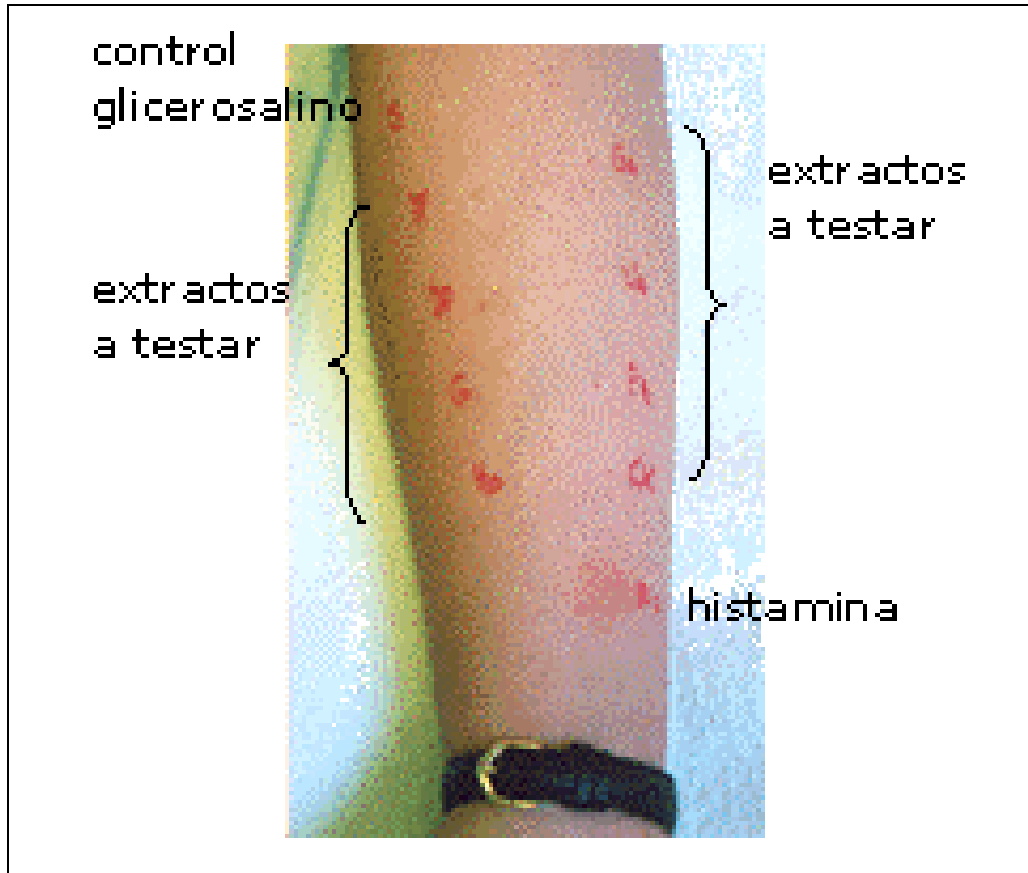
---

## 1. Pruebas cutáneas

- Prick
- Intradermorreacción
- Epicutáneas (“parche”)

## 2. Pruebas de provocación oral

# Prueba del Prick (I)



# Prueba del Prick (II)

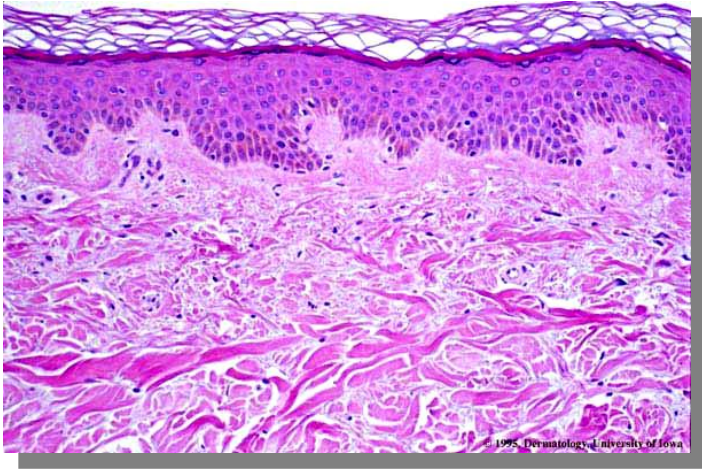


pàpula



# Prueba cutánea intradérmica

---



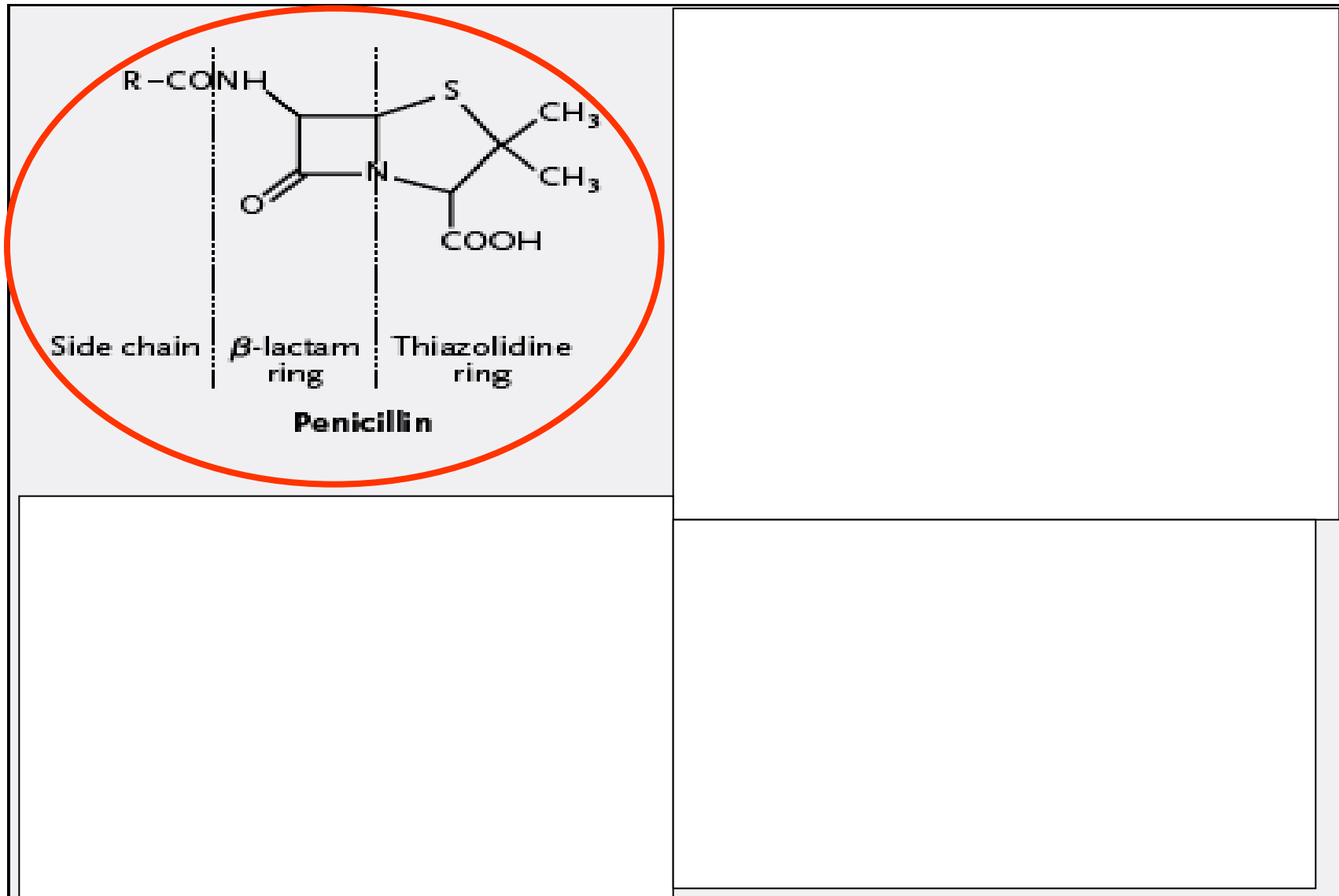
} Dermis

**Piel Normal**





# Hapteno - carrier



**Figure 1. General Structure of Penicillin and Important Major and Minor Allergenic Determinants.**

**A negative skin test to both major and minor determinants performed within days of a planned therapeutic course of penicillin means that a patient **may receive penicillin without significant risk of an IgE-mediated reaction.****

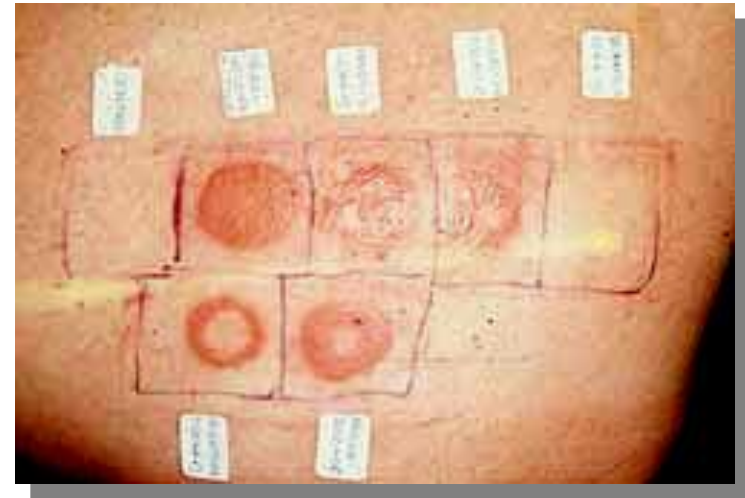
Referencia:

**PART 1: Executive Summary of Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter**  
**Ann Allergy 1999; 83:5665-5700**

# Pruebas epicutáneas

## - Pruebas del parche -

---



# Pruebas provocación oral

---

1. No tiene un valor diagnóstico absoluto.
2. Sólo debieran indicarse cuando el medicamento sospechoso se juzga indispensable o muy útil y sin alternativa terapéutica posible.
3. Valorar la relación riesgo/beneficio.
4. Deben realizarse tras consentimiento informado del paciente y en ambiente hospitalario, dado el riesgo potencial de las mismas.



# **Reacciones cruzadas entre fármacos**

# Betalactámicos

---

- Amoxicilina el más usado.
- Entre las cefalosporinas hay grandes diferencias en su estructura química, lo que hace que la reactividad cruzada sea variable.
- Menor reactividad cruzada entre benzilpenicilina y cefalosporinas de segunda (cefaclor), tercera generación (cefotaxima) y posteriores que con las de primera generación (cefalexina).

# Betalactámicos

---

- La recomendación actual es permitir la administración de cefalosporinas de segunda y tercera generación en pacientes con alergia a penicilina constatada no grave.
- Los pacientes con reacciones alérgicas graves a la penicilina deberían realizarse un test cutáneo frente a cefalosporinas antes de proponer su utilización.

# Betalactámicos

---

- Los carbapenemes deberían ser considerados potencialmente reactivos con penicilinas y cefalosporinas.
- Los monobactámicos no parecen tener reactividad cruzada con penicilinas.



# MACROLIDOS

- Formado por eritromicina, josamicina, espiramicina, claritromicina, diacetilmidecamicina, telatromicina y azitromicina
- Mecanismo de hipersensibilidad poco conocido
- Descritas reacciones adversas GI (nauseas, vómito, diarrea), hematológicas (linfopenia, eosinofilia) y neurológicas (cefalea, vértigo, acúfenos, parestesias)
- Algunos casos descritos de dermatitis de contacto por espiramicina y urticaria por eritromicina
- Las reacciones graves son raras (crisis de broncoespasmo, Scholein-Henoch)
- Casos de afectación hepática autoinmune (por probable proceso de haptización hepática)
- Elección en paciente con alergia a antibiótico desconocido que lo precise de forma inmediata
- Existe reactividad cruzada entre macrólidos (poca experiencia sobre esto y se desconoce la tolerancia a largo plazo). Es más prudente evitar el grupo completo

# QUINOLONAS

- Formado por derivados del ácido nalidíxico y pipemídico (los más antiguos, más reacciones)
- 4 grupos:
  1. Naftiridinas: ácido nalidíxico
  2. Oxicias: cinoxacina y ácido oxolínico
  3. Piperacil-quinolonas: ácido pipemídico
  4. Quinolonas fluoradas: ciprofloxacino, norfloxacino, pefloxacino, moxifloxacino, etc.
- Reacciones graves en 3 a 6 de cada 100 000 tratamientos
- Presentan similitud estructural entre ellas, por lo tanto alta reactividad cruzada
- Ante reacción de cierta gravedad a un componente del grupo es preferible prohibir todas (poca utilidad prick test)
- Reacciones adversas más comunes son GI (náuseas, vómito), pueden aparecer de SNC (convulsiones, vértigo, cefalea), cardiovasculares (prolongación del QTc), osteotendinosas (tendinitis, artropatías destructivas)

# Sulfamidas y grupo “para-amino”

Las sulfamidas pueden provocar una reacción monovalente (exclusivamente a ellas) o cruzada con el grupo “para-amino”:

1. Sulfamidas: antifecciosas, hipoglucemiantes orales o diuréticas tiacídicas
2. PABA: pomadas, protectores solares, etc
3. Anestésicos locales derivados del PABA: procaina, benzocaina, tetracaina, etc
4. Fenotiazinas: prometazina, clorpromazina, etc
5. Parafenilendiamina (tintes capilares), colorantes diazoicos (industria textil), aceleradores del caucho, reveladores fotográficos

# LINCOSAMIDAS

- Formado por Lincomicina y Clindamicina (su derivado semisintético)
- Más frecuente presentan dermatitis de contacto (pruebas del parche positivas a ambas)
- clindamicina: diarrea y enterocolitis pseudomembranosa. Algunos casos de probable hipersensibilidad (rash, fiebre, eosinofilia y excepcionalmente S. Johnson

# TETRACICLINAS

- Raramente ocurren reacciones de hipersensibilidad con tetraciclina, que incluye rash morbiliforme, urticaria y anafilaxia
- Doxiciclina y demeclociclina pueden producir una moderada-severa fotodermatitis (no con minociclina)
- La fotosensibilidad puede ocurrir con todas

Patterson's allergic diseases, 2002

# Aminoglucósidos

---

- **Raramente causan reacciones de hipersensibilidad, aunque hay algunos casos descritos, en los que se aconseja evitar todos los del grupo.**

# **Reacciones “atípicas” específicas de fármaco**

- **Síndrome del hombre rojo:** producida por Vancomicina. Prurito y rash o flushing en cara, cuello y parte superior del tórax, a veces acompañado de hipotensión.

Probablemente liberación de histamina tras la administración I.V.

Se puede evitar fraccionando dosis cada 12 ó 6 horas



- **Reacciones con penicilinas “depot” (síndrome de Hoigné):**

Más frecuente penicilina procaínica, a los pocos minutos (0,2-0,3%).

Confusión mental, alucinaciones acústicas y visuales, ansiedad, cianosis, taquicardia y miedo a morir.

Es un síndrome tóxico-embólico por el paso de microagregado de sales de penicilina cristalina a la circulación periférica

# Tratamiento

---

- **Evitar el fármaco sospechoso.**
- **Evitar las tácticas de intimidación.**
- **Educación paciente.**
- Desensibilización específica.

# Desensibilización

---

**En escasas ocasiones, un fármaco puede ser la única indicación terapéutica para una determinada patología (neurosífilis, sífilis en embarazadas, etc).**

**En estas circunstancias es posible realizar de manera exitosa desensibilización a la penicilina.**

**También se han descrito desensibilizaciones para otros fármacos (sulfamidas en pacientes HIV, quimioterapia)**

| <b>ORAL: Penicilina V cada 15 minutos</b> |                         | <b>PARENTERAL: Penicilina G cada 20 minutos</b> |                     |            |
|---|-------------------------|---|---------------------|------------|
| <b>Paso</b>                               | <b>Dosis (unidades)</b> | <b>Dosis (unidades/ml)</b>                      | <b>Volumen (ml)</b> | <b>Vía</b> |
| 1   | 100                     | 100   | 0,2                 | i.d        |
| 2   | 200                     | 100   | 0,3                 | s.c.       |
| 3   | 400                     | 100   | 0,4                 | s.c.       |
| 4   | 800                     | 100   | 0,8                 | s.c.       |
| 5   | 1.600                   | 1.000   | 0,1                 | i.d.       |
| 6   | 3.200                   | 1.000   | 0,3                 | s.c.       |
| 7   | 6.400                   | 1.000   | 0,6                 | s.c.       |
| 8   | 12.000                  | 10.000  | 0,1                 | i.d.       |
| 9   | 24.000                  | 10.000  | 0,2                 | s.c.       |
| 10  | 48.000                  | 10.000  | 0,4                 | s.c.       |
| 11  | 80.000                  | 10.000  | 0,8                 | s.c.       |
| 12  | 160.000                 | 100.000   | 0,1                 | i.d.       |
| 13  | 320.000                 | 100.000   | 0,3                 | s.c.       |
| 14  | 640.000                 | 100.000   | 0,6                 | s.c.       |

# CONCLUSIONES

- En el día a día de la práctica clínica resulta difícil y compleja la evaluación de la hipersensibilidad (RAM en general) a fármacos.
- Desgraciadamente la anamnesis sobre alergia a fármacos suele ser inexacta en la mayoría de historias clínicas.
- Está adecuadamente recogida la inexistencia de las mismas, pero en un porcentaje elevado de casos suele ser errónea cuando se afirma la existencia de alguna alergia, según algunas revisiones en un 50% de historias.

# **La realización de pruebas diagnósticas **no** **está indicada** para:**

- 1. confirmar una historia clínica clara.**
- 2. sus resultados no son de uso ilimitado en el tiempo.**
- 3. Tampoco son válidas para certificar la existencia de alergia a fármacos no administrados previamente.**
- 4. con medicamentos de composición desconocida (“antibiótico”, “calmante”, “anestésico”) y cuya reacción ha ocurrido, muchos años antes, habitualmente en la infancia.**

En condiciones ideales las pruebas cutáneas debieran realizarse:

- **tras una buena historia clínica.**
- **con conocimiento exacto del fármaco responsable.**
- **en un plazo máximo post reacción adversa de seis semanas (hasta 2 años).**

**En pacientes con sospecha de hipersensibilidad a un fármaco se aconseja que :**

- 1. medicación, de preferencia, vía oral.**
- 2. fármacos de composición simple.**
- 3. sin combinaciones en la misma toma.**
- 4. iniciándose a dosis bajas y aumentando gradualmente las dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica.**





# Referencias bibliográficas

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

## Antibiotic Allergy

Rebecca S. Gruchalla, M.D., Ph.D., and Munir Pirmohamed, Ph.D., F.R.C.P.

N ENGL J MED 354:6 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 9, 2006

- 
- <http://www.fisterra.com/guias2/alergmedic.asp>

# Guias

---

## GUIDELINES

---

The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy and Immunology have developed practice guidelines for the management of drug allergy<sup>29,47</sup> on the basis of evidence and expert opinion. The recommendations in the present review are consistent with these guidelines.

**PART 1: Executive Summary of Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter**

**Ann Allergy 1999; 83:5665-5700**

[http://www.jcaai.org/PP/dh\\_part1.asp](http://www.jcaai.org/PP/dh_part1.asp)

# Definiciones. I

## Efecto colateral:

Acción farmacológica no deseable pero farmacológicamente Inevitable.

## Efecto secundario:

Efecto del fármaco no relacionado con su actividad farmacológica primaria

## Interacciones medicamentosas:

Acción de un fármaco sobre la efectividad o toxicidad de otro compuesto

# Definiciones II.

## Intolerancia

exageración del efecto farmacológico o tóxico

## Idiosincrasia

la reacción adversa no es predecible de la acción farmacológica de la droga.

## Hipersensibilidad / Alergia

facultad adquirida para desarrollar una reacción adversa que es mediada por mecanismos inmunológicos los cuales requieren un período de sensibilización.

- **Pseudoalérgicas:**

Liberación aguda de mediadores por mastocitos activados y de mecanismo no mediado por IgE.

**opiáceos, vancomicina, medios de contraste radiológicos,**

O por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico: **Aspirina® y AINEs.**