

Efectos secundarios de los antibióticos en Urología. Hipersensibilidad medicamentosa

MIGUEL PUERRO, EMILIO VARGAS, ALFONSO MORENO

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos empleados en Urología forman un grupo heterogéneo que comprenden desde las clásicas cefalosporinas hasta los más recientes carbapenems o fluoroquinolonas. Por ello iremos haciendo un repaso de aquellos más habitualmente utilizados clasificándolos por las familias químicas a las que pertenecen, en el conocimiento de que, como ya sabe el lector por el propio contenido de ésta obra, muchos de ellos pueden ser utilizados en patologías diferentes, y en su caso con temporalidad diferente, pudiendo éste aspecto influir en los efectos secundarios que pudieran esperarse.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

PENICILINAS

Los efectos adversos más graves de las penicilinas, son las reacciones de hipersensibilidad inmediata o acelerada (primeras 72 h) que aparecen en el 0,01% de pacientes. Estas reacciones son mediadas por la presencia de IgE frente a determinantes antigénicos (metabolitos) de la penicilina, y dan lugar a urticaria, hinchazón local, edema angioneurótico, broncoespasmo, e hipotensión, teniendo una mortalidad del 0,001%. También pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad tardía (a partir del tercer día) mediadas por IgM o IgG, que cursan clínicamente como exantema morbiliforme, enfermedad del suero, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis, nefritis intersticial, anemia hemolítica, y fiebre. Es frecuente el desarrollo de tromboflebitis cuando el

medicamento se emplea por vía intravenosa, y de dolor en el lugar de inyección intramuscular¹. Raramente se ha notificado riesgo de elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), y a nivel de sistema nervioso central, hiperactividad, ansiedad, insomnio, confusión, cambios de humor y vértigo².

Algunos de los efectos adversos son considerados como dosisdependientes: las reacciones de neurotoxicidad, la inhibición de la agregación plaquetaria, y la disminución de la síntesis de factores de coagulación vitamina K dependientes³.

De forma específica cabe reseñar para algunas penicilinas la aparición de efectos indeseables propios. En concreto, merece la pena recordar las siguientes:

Penicilina G. Cuando se administra en dosis altas, los cationes sodio y potasio pueden representar una amenaza sobre todo en pacientes con afectación cardíaca o renal previa⁴. Las formas depot (penicilina procaina, penicilina benzatina) pueden dar lugar a fenómenos embolo-tóxicos si se produce administración intravascular accidental¹.

Cloxacilina. Raramente puede producir alteraciones gastrointestinales, agranulocitosis o neutropenia con leucopenia, y hepatitis con/sin colestásis⁴.

Ampicilina. Produce erupción maculopapulosa, que se observa más frecuentemente cuando se emplean dosis altas, cuando el paciente está en tratamiento con alopurinol o sufre mononucleosis, insuficiencia renal o leucemia linfática¹. Todas las aminopenicilinas pueden dar lugar a alteraciones gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, malestas epigástrico, diarrea y colitis pseudomembranosa⁵. Muy raramente se han comunicado casos de mareo y cefalea, nefritis intersticial, glomerulonefritis, y cristaluria con dosis elevadas, así como discreta elevación de transaminasas, que se resolvieron espontáneamente⁵. Este producto puede reducir la absorción de los anticonceptivos orales¹, aunque este dato no se ha confirmado en estudios más recientes¹.

Amoxicilina. Muy similar ampicilina. Origina con menor frecuencia que éstas erupciones maculopapulosas en las mismas circunstancias. También es menor la incidencia de diarrea, probablemente en relación a su mayor absorción intestinal.

Amoxicilina + Ácido clavulánico. Los efectos adversos de la combinación son similares a los observados con la amoxicilina sólo a excepción de los efectos a nivel gastrointestinal, siendo más frecuente la presencia de diarrea (9%) inespecífica o por *C. difficile*, y náuseas y vómitos (5%)⁵. La diarrea por ac. clavulánico es más frecuente cuando éste se administra a dosis de 250 mg o superiores¹.

CEFALOSPORINAS

El efecto adverso más común es la hipersensibilidad (2%), y no hay datos de que una de ellas tenga mayor o menor propensión a causar esta manifestación⁶. Estas reacciones de hipersensibilidad son cruzadas con penicilina en

el 10% de pacientes. Por vía intravenosa pueden producir tromboflebitis (1%), y dolor en el lugar de inyección; mientras que con la administración oral pueden aparecer náuseas, vómitos, dolor abdominal (3%), y diarrea inespecífica o por *C. difficile*. De forma excepcional y sobre todo a dosis elevadas o en pacientes con insuficiencia renal pueden aparecer encefalopatía y convulsiones. Con poca frecuencia y sobre todo en pacientes ancianos, ocasionan nefritis intersticial.

Cefoxitina y moxalactam pueden ocasionar con mayor frecuencia que el resto colonización y sobreinfecciones por *Candida spp* y enterococo. También pueden producir alteraciones bioquímicas como eosinofilia, neutropenia y excepcionalmente trombocitopenia (probablemente de origen inmunológico), así como prueba de Coombs directa positiva (excepcionalmente acompañada de hemólisis), y aumentos ligeros y transitorios de transaminasas y fosfatasa alcalina¹.

Las cefalosporinas que tienen el radical metiltiotetrazol en posición 3 (cefamandol, cefmetazol, cefoperazona, moxalactam y cefotetan) pueden originar una reacción tipo disulfiram si el paciente ingiere alcohol, y también bloquear la síntesis de protrombina, así como la de otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina k.

Algunos efectos indeseables son particulares de cada cefalosporina, siendo de destacar los siguientes:

Cefonicid (2.^a Gen). Su gran contenido en Na, puede facilitar la retención hidrosalina.

Cefixima (3.^a Gen). Molestias gastrointestinales. Diarrea.

Ceftriaxona (3.^a Gen). Puede dar lugar a pseudocolelitiasis por barro en la vesícula biliar sintomático en un 9%, más frecuente con dosis superiores a 2 g/día y con nutrición parenteral⁷.

OTROS BETALACTÁMICOS

Imipenem-cilastatina. El imipenem es un β -lactámico del grupo de los carbapenem que se asocia a la cilastatina que es un inhibidor de la deshidropeptidasa I, para prevenir la inactivación del imipenem en el riñón. Las reacciones adversas más comunes son náuseas y vómitos (1 a 20%)⁶, especialmente cuando la infusión del producto es rápida¹. El resto de efectos adversos son semejantes a los descritos con otros β -lactámicos, y en general es bien tolerado. Ocasionalmente se han descrito efectos adversos a nivel de sistema nervioso central, incluyendo crisis comiciales y mioclonías⁵. Las reacciones de hipersensibilidad se han observado en menos del 3% de los pacientes que reciben el fármaco⁵. La flebitis y/o tromboflebitis está bien documentada para el 2-5% de los pacientes, sin embargo, en algunos estudios alcanza hasta el 60%, y puede llegar a obligar a la suspensión del tratamiento⁵. Su combinación con

otros β -lactámicos no es recomendable, ya que es un inductor potente de la síntesis de β -lactamasas¹.

Aztreonam. Pertenecce al grupo de los monobactámicos. Aunque sus efectos adversos son similares a los de las penicilinas, la hipersensibilidad cruzada con otras penicilinas o con cefalosporinas es muy rara¹. Los efectos indeseables afectan a menos del 7% de los pacientes y requieren su suspensión en el 2%⁵. Se ha descrito neutropenia reversible⁸.

AMINOGLUCÓSIDOS

Todos los aminoglucósidos comparten tres características tóxicas principales: ototoxicidad, nefrotoxicidad y parálisis neuromuscular. La ototoxicidad puede ser auditiva, vestibular o mixta, y es importante debido a su frecuente irreversibilidad (50%)⁹, su aparición después de suspendido el agente y su naturaleza acumulativa luego de tratamientos repetidos¹⁰. Su incidencia clínica es baja (menos del 5%)¹, pero lógicamente aumenta si se emplean otras técnicas más sensibles (audiometrías y electronistagmografía)¹⁰.

En 5-25% de las personas tratadas con aminoglucósidos se observa un efecto nefrotóxico clínico, definido por una disminución del filtrado glomerular, que en general es leve, ocasionalmente moderado y rara vez severo. Esta disfunción renal no es oligúrica, y suele ser reversible. La gentamicina parece ser más nefrotóxica que amikacina, tobramicina y netilmicina¹⁰. La nefrotoxicidad se relaciona con la edad (más frecuente en ancianos), sexo femenino, dosis total alta, nivel valle elevado (concentración mínima), función renal inicial deteriorada, hipotensión, hepatopatía o administración conjunta de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos¹.

El bloqueo neuromuscular es un fenómeno raro, pero potencialmente grave. Está asociado a la presencia de concentraciones muy altas del aminoglucósido en la unión neuromuscular, lo que puede prevenirse mediante la administración más lenta de la solución. Una vez instaurada debe tratarse mediante la administración de calcio¹⁰. Otros efectos secundarios de aparición excepcional incluyen: hipersensibilidad, depresión medular, anemia hemolítica, y antagonismo del factor V de la coagulación.

Amikacina. Toxicidad renal entre 1 y 30% y no mayor que la de tobramicina¹. A las dosis recomendadas y tras 10 días de tratamiento el daño renal probablemente ocurra en menos de un 10% de los casos⁹. La ototoxicidad oscila entre 3 y 30%, siendo más tóxica sobre la cóclea que sobre la función vestibular. En estudios comparativos a dosis equipotentes la ototoxicidad fue similar a la de gentamicina^{1,9}.

Gentamicina. Es más nefrotóxica que la tobramicina, amikacina y netilmicina. Se han descrito dos tipos de nefrotoxicidad por gentamicina: una reducción gradual del aclaramiento de creatinina que ocurre tras dos semanas

de tratamiento a dosis plenas en un 5-10% de los pacientes, y que es reversible en la mayoría de los casos al suspender el tratamiento, y un fallo renal agudo debido a necrosis tubular asociado a oliguria seguido de un periodo de poliuria, y que es menos frecuente que el anterior⁹. Sobre el VIII par es más vestibulotóxica que ototóxica¹. En administración intratecal puede causar lesiones neurotóxicas y existen varios casos descritos de psicosis tóxicas⁹.

Netilmicina. Posiblemente sea algo menos nefrotóxica que la gentamicina, la tobramicina, y la amikacina¹.

Tobramicina. La frecuencia con que origina ototoxicidad es similar a gentamicina (7-8%). También puede producir psicosis tóxica⁹. Es menos nefrotóxica que la gentamicina¹.

MACRÓLIDOS

Azitromicina. Utilizada en urología gracias a su actividad frente a la *Chlamydia*, haciendo posible el tratamiento de uretritis/cervicitis con dosis única de 1 g. Se considera un fármaco seguro, ya que la incidencia de efectos adversos es baja, tiene mejor tolerancia digestiva que la eritromicina, y no interfiere con la actividad metabólica del citocromo p-450¹. Sólo ocasionalmente ocurren alteraciones a nivel gastrointestinal, ya que estimula la motilidad intestinal pudiendo originar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Muy raramente puede producir reacciones de hipersensibilidad cutánea, eosinofilia, incremento de transaminasas, leucopenia, neutropenia, cefáleas y mareos².

QUINOLONAS

Los efectos adversos más frecuentes de las quinolonas son los gastrointestinales (0,8-6,8% de los pacientes); dando lugar a náuseas, vómitos, dispepsia, dolor epigástrico/abdominal, anorexia, diarrea, flatulencia y sequedad de boca. También se ha observado, aunque muy raramente, colitis pseudomembranosa¹¹. Le siguen en frecuencia los efectos sobre el sistema nervioso central (0,9-1,8% de los pacientes) como cefalea, mareo, cansancio, insomnio, languidez, agitación, indiferencia, inquietud, visión anormal y pesadillas. En menos del 0,5% de los pacientes se desarrollan reacciones severas que incluyen alucinaciones, depresión, reacciones psicóticas y convulsiones (especialmente con rosoxacino y ácido oxolínico, menos con ácido nalidíxico y excepcional con las fluoroquinolonas). Generalmente desaparecen al suspender el tratamiento¹. La administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroideo puede potenciar los efectos estimulantes¹². Le siguen en frecuencia las reacciones cutáneas y alérgicas (0,6-2,4% de los pacientes), que incluyen eritema, urticaria, exantema, prurito y reacciones de fotosensibilidad a la luz

solar. Se han observado casos muy raros de taquicardia, hipotensión, nefrotoxicidad con elevación de los niveles de creatinina, trombocitopenia, leucopenia, anemia y alteración transitoria de enzimas hepáticos. Excepcionalmente se producen artralgiás y tendinitis del aquileo con posible rotura¹³. En animales se han descrito artropatías, anormalidades en la marcha y lesiones en los cartílagos de las articulaciones que sostienen peso, y en consecuencia no se recomienda su uso en pacientes pediátricos, mujeres embarazadas, o las que están dando lactancia¹¹. No obstante, estos efectos no se han encontrado en niños que recibieron quinolonas¹⁴. Cuando se emplean dosis altas de ciprofloxacino o de norfloxacino, y el pH de la orina es neutro, puede producirse cristaluria¹.

Ciprofloxacino. Los efectos adversos se han descrito en el 5-14% de los casos, y obligan a la suspensión del tratamiento en 2-3,5% de los afectados. Ocasionalmente ha ocurrido fallo hepático. En menos del 1% produce epistaxis, edema laríngeo y pulmonar, hemoptisis, disnea, broncoespasmo, embolismo pulmonar, y alteraciones en la visión⁵. Reduce moderadamente el aclaramiento de teofilina.

Nalidíxico, ácido. Es posible una acción antagonica con cloranfenicol, tetraciclinas y nitrofurantoina. Desplaza los anticoagulantes cumarínicos de la albúmina, y provoca falsos positivos de glucosa en orina en las pruebas que utilizan sulfato cúprico como reactivo. También puede ocasionar disminución de la agudeza visual, diplopia, alteración de la percepción de los colores, y neuritis. Hipertensión intracraneal en niños. Otros efectos indeseables son: acidosis metabólica e hiperglicemia en caso de sobredosis, anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, y anemia hemolítica autoinmune Coombs-positiva¹. Raramente ha sido relacionado con ictericia colestásica, y posiblemente pueda precipitar una insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con alteración previa de su función respiratoria¹¹. La intoxicación aguda puede dar lugar a alteraciones gastrointestinales, neurotoxicidad y acidosis metabólica, pero debido a su corta vida media persisten sólo durante 2-3 horas⁵.

Norfloxacino. Posible antagonismo con cloranfenicol y con rifampicina. En general no interfiere significativamente el metabolismo de las xantinas¹. A pesar de que los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos afectan a tubo digestivo y al sistema nervioso central, su efecto adverso más frecuentemente comunicado una vez comercializado es el rash cutáneo⁵.

Oxolínico, ácido. Antagonismo con nitrofurantoina. Puede producir falsos positivos de glucosa en orina en las pruebas que utilizan sulfato cúprico como reactivo. Desplaza los anticoagulantes cumarínicos de la albúmina. Ocasiona nerviosismo, insomnio, vértigo, e inquietud (especialmente en ancianos)¹.

Ofloxacino. No interfiere con el metabolismo de las xantinas. Los antagonistas H₂ pueden reducir su aclaramiento renal y aumentar la vida media hasta en un 30%¹. Se han descrito efectos adversos en 2-12% de los pacientes que lo reciben, obligando a su suspensión en 1-4%⁵.

Pefloxacino. Reduce moderadamente el aclaramiento de la teofilina. Aumenta el efecto anticoagulante de los cumarínicos¹.

Enoxacino. De las fluoroquinolonas disponibles, es una de las más potentes inhibitoras de las enzimas microsomales hepáticas. Reduce moderadamente el aclaramiento de la teofilina⁵.

OTROS ANTIBIÓTICOS

Nitrofurantoina. El efecto secundario más frecuente es la intolerancia gastrointestinal, que puede reducirse si se administra con las comidas. La formulación en macrocristales se absorbe más lentamente y se tolera mejor¹. Da lugar a cefálea en el 6% de los pacientes tratados, y puede producir polineuropatía periférica a veces grave e incluso irreversible⁵, sobretodo en caso de insuficiencia renal¹⁵. Colorea la orina en tono naranjamarrón. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en forma de exantema, edema angioneurótico, asma, neumonitis, fiebre, artralgias, ictericia colestásica, hepatitis crónica activa, eosinofilia o granulocitopenia. La neumonitis es más frecuente en ancianos, puede presentarse de forma aguda o crónica, y progresar hacia la fibrosis intersticial. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede ocasionar anemia hemolítica. Raramente se produce déficit de ácido fólico y anemia megaloblástica. El tratamiento prolongado, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, puede originar polineuritis. Otros efectos secundarios menos frecuentes son la aparición de nistagmus, vértigo o parotiditis. La asociación con quinolonas de 1.^a generación es antagónica¹.

Doxiciclina. Es posiblemente en la práctica la única tetraciclina empleada en urología. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cutánea con urticaria, erupción fija, edema periorbitario, y anafilaxia, cruzadas para todas las tetraciclinas. Produce fotosensibilidad, y acumulación en las zonas de crecimiento del hueso y dientes, produciendo una pigmentación característica. También ocasiona onicolisis y pigmentación de las uñas. La administración intravenosa puede producir flebitis, y no se recomienda la intramuscular por ser dolorosa. Los síntomas gastrointestinales son las reacciones adversas más frecuentes, incluyendo náuseas, vómitos, diarreas, úlceras esofágicas y pancreatitis. Son dosis dependientes y pueden también aparecer tras su administración parenteral⁹. Raramente se han comunicado casos de hepatotoxicidad (degeneración grasa), que parecen más frecuentes con dosis altas y en embarazadas, hipertensión craneal benigna, y bloqueo neuromuscular. Los barbitúricos, las hidantoinas, la carbamazepina, la rifampicina y el etanol disminuyen la vida media de la doxiciclina por inducción enzimática¹. Más infrecuentemente que con otras tetraciclinas, se ha observado elevación del nitrógeno uréico y creatinina en sangre, y es la tetraciclina de elección en caso de afectación renal⁷.

Trimetoprim/sulfametoxazol. También denominado Cotrimoxazol, es la asociación de trimetoprim con sulfametoxazol en proporción 1/5 consiguiendo efecto sinérgico. La mayoría de sus efectos secundarios se deben a la sulfonamida, y por ello puede planterasc el empleo de trimetropim en solitario. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia), y reacciones dermatológicas (rash, urticaria) que tienen lugar en aproximadamente un 3/5% de los pacientes, y que son dosis dependientes. Los efectos adversos más graves son las reacciones hematológicas y las de hipersensibilidad, que tienen lugar en menos de un 0,5%⁵. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen la aparición de exantema, anafilaxia, fiebre, eritema nudoso, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), síndrome de Lyell⁵, un cuadro semejante al de la enfermedad del suero y vasculitis¹. Se ha descrito intolerancia digestiva, toxicidad hepática con ictericia, y pueden aparecer conjuntivitis, broncoespasmo, alopecia y artralgias. Raramente se produce necrosis tubular o nefritis intersticial. Con dosis altas puede producirse cristaluria, sobretodo si la diuresis es escasa y el pH de la orina es muy ácido. Puede producir colitis pseudomembranosa⁵. Es muy rara la aparición de bocio, hipotiroidismo, artritis y alteraciones psíquicas. También con poca frecuencia puede originar alteraciones hematológicas como leucopenia (1-10% de los tratados)¹⁵, trombocitopenia, agranulocitosis, aplasia medular o anemia hemolítica (a veces relacionada con la existencia de un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa¹. A nivel del sistema nervioso ocasiona cefálea, vértigo, ataxia, desorientación, y psicosis aguda. Menos frecuentemente da lugar a neuritis periférica y parestesias⁵. En pacientes con enfermedad renal preexistente puede empeorar la función renal¹². Con poca frecuencia se han registrado casos de hepatitis. Los niveles de fenitoina pueden verse incrementados en forma marcada¹⁶.

Metronidazol. Los efectos adversos sólo alcanzan intensidad suficiente para interrumpir el uso del fármaco en contadas ocasiones¹⁷. Los más frecuentes son los que afectan al aparato digestivo, siendo las náuseas (12%) el más frecuente², no obstante en cerca del 5% de casos se presentan también vómitos, dolor abdominal y sabor metálico⁵, y raramente pancreatitis^{1,18}. A nivel hematológico puede producir leucopenia y más raramente trombopenia². Se han descrito prurito, y rash incluyendo un cuadro similar a la pitiriasis roásacea¹⁸. Puede dar lugar a candidiasis oral^{2,5}. El tratamiento prolongado puede originar polineuritis sensitiva, cuya reversión puede ser lenta e incompleta¹⁷. Con dosis altas y mantenidas durante tiempo se ha descrito hasta un 25% de incidencia de convulsiones, ataxia y encefalopatía¹⁸. También se han descrito efectos adversos a nivel de aparato genitourinario como disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, coloración oscura de la orina, sensación de presión pélvica, sequedad de vulva o vagina, dispareunia, y descenso de la libido⁵. En el animal es carcinógeno, y los productos nitrorreducidos en el citoplasma bacteriano son mutágenos para la bacteria, por ello es preferible

evitar el empleo de dosis altas durante periodos prolongados si se dispone de otra alternativa. Interfiere con el metabolismo del alcohol (por lo que puede producir efecto disulfiram)¹, e inhibe el metabolismo de la warfarina y otros anticoagulantes orales del tipo de la cumarina, aumentando el tiempo de protrombina.^{5,19} En el 6% de los casos de administración intravenosa da lugar a tromboflebitis¹⁸.

Fosfomicina trometamol. Se han descrito elevaciones de enzimas hepáticas GOT, GPT y LDH, reacciones dérmicas, eosinofilia y trastornos de la visión⁹ e intolerancia gastrointestinal en la administración oral.

HIPERSENSIBILIDAD MEDICAMENTOSA

La incidencia global de las reacciones de hipersensibilidad se encuentra entre el 2 y el 25%. La gran mayoría son erupciones cutáneas relativamente inofensivas. Las reacciones más graves (anafilaxia, hemólisis y depresión de la médula ósea) que pueden amenazar la vida, son menos frecuentes. La incidencia de muerte debida a las reacciones de hipersensibilidad entre los pacientes hospitalizados se estima en 1:10.000. La penicilina, que por el momento es la causa más común de la anafilaxis inducida por fármacos, produce esta respuesta aproximadamente en 1 por cada 50.000 pacientes a los que se les ha administrado el fármaco²⁰. La mayor parte de los fármacos son sustancias de bajo peso molecular, y no tienen capacidad inmunogénica por sí mismos, pero bien el propio principio activo, o bien y más frecuente, alguno de sus productos metabólicos pueden combinarse con una proteína endógena y formar un complejo antigénico, que por lo común tras un periodo de latencia de una o dos semanas induce la síntesis de anticuerpos. La administración posterior del fármaco puede desencadenar una interacción antígeno-anticuerpo que dará lugar a las manifestaciones típicas de la alergia. En algunos casos, las impurezas de la preparación, en lugar del propio fármaco, pueden ser los causantes de la reacción.

Siguiendo a Comms y Gell²¹, las reacciones alérgicas pueden ser de cuatro grandes tipos. Las reacciones de tipo I, II y III están mediadas por anticuerpos, mientras que las de tipo IV están mediadas por células.

Las de tipo I, o anafilácticas, son mediadas por anticuerpos de tipo IgE. Dan lugar a la liberación de mediadores como la histamina, leucotrienos, y prostaglandinas, que ocasionan vasodilatación, edema y una reacción inflamatoria. Los sitios principales en que ocurren estos tipos de reacción son el tubo digestivo (alergias a medicamentos), la piel (urticaria y dermatitis atópica), la vía respiratoria (rinitis y asma), y los vasos (choque anafiláctico). Estas reacciones surgen rápidamente tras el contacto con el antígeno al que se está sensibilizado, y por ello reciben el nombre de reacciones de hipersensibilidad inmediata. Muchos fármacos pueden dar lugar a ésta reacción, pero

cerca del 75% de las muertes por shock anafiláctico son provocadas por el empleo de penicilina. Otros fármacos implicados son la ACTH, la insulina, las heparinas, los dextranos, anestésicos locales, clorhexidina, las vacunas y los derivados serológicos.

Las de tipo II, o citolíticas, son mediadas por anticuerpos de los tipos IgG e IgM, y se atribuyen a la activación del sistema de complemento. Los lugares preferentes en que tienen lugar las reacciones citolíticas son las células del aparato circulatorio, pudiendo dar lugar a su destrucción, o bien actuar sobre sus progenitoras en la médula ósea. Es el caso de las anemias hemolíticas por penicilina, metildopa, y sulfonamidas; la púrpura trombocitopénica inducida por quinina, heparinas y digoxina; la agranulocitosis provocada por sulfonamidas, cloramfenicol, y metiltiouracilo; y el lupus eritematoso sistémico ocasionado por hidralazina o procainamida.

Las de tipo III, o de Arthus, son mediadas predominantemente por IgG, mediante la formación de complejos antígeno-anticuerpo que más tarde fijan complemento. Estos complejos se fijan en el endotelio vascular donde desencadenan una inflamación destructiva llamada enfermedad del suero, que cursa con urticaria, artralgia o artritis, linfadenopatía y fiebre. Puede ser desencadenado por sulfonamidas, penicilinas, ciertos anticonvulsivos y yoduros.

Las de tipo IV, o de hipersensibilidad tardía, son mediadas por los linfocitos T y los macrófagos sensibilizados, que al interactuar con el antígeno dan lugar a una reacción inflamatoria mediante la producción de linfocinas y la penetración ulterior de neutrófilos y macrófagos en la zona²². Es el caso de las dermatitis por contacto, y en algunos casos pueden dar lugar a lesiones exfoliativas graves que pueden amenazar la vida.

La tabla 1 recoge los fármacos implicados en reacciones alérgicas junto a su forma de manifestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. MENSA J., GATELLI, J. M.: «Guía de terapéutica antimicrobiana», 4.ª Edición, Masson, Salvat, Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1994.
2. PHYSICIANS GENRX: Mosby-Year Book, Inc., 1995.
3. HOIGNÉ, R.; NEFTTEL, K.; CERNY, A.; ZOPPI, M.; SONNTAG, R. Penicillins: «cefalosporins and other beta-lactam antibiotics», En Dukes MNG: *Meyler's Side Effects of Drugs. Twelfth Edition*, Ed Elsevier, 1992, 26a:593-599.
4. HOIGNÉ R.; ZOPPI, M.; SONNTAG R. Penicillins: En Dukes MNG: *Meyler's Side Effects of Drugs*, Twelfth Edition, ed. Elsevier, 1992, 26b:600-622.
5. McEVROY, G. K.: «AHFS Drugs Information», *American Society of Health-System Pharmacists*, ed. Bethesda. 1996.
6. MANDELL, G. L.; PETRI, W. A.: «Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos B-lactámicos», en Goodman & Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 9.ª edición. McGraw-Hill Interamericana, 1996, 45:1141-1171.

TABLA 1. Fármacos implicados en reacciones alérgicas

| <i>Fármaco</i> | <i>Reacción</i> |
|------------------------|--|
| ACTH | Anafilaxis |
| Alprenolol | Dermatitis |
| Aloporiol | Dermatitis, urticaria |
| Amoxicilina | Anemia hemolítica |
| Anestésicos locales | Anafilaxis |
| Anticonceptivos orales | Lupus eritmatoso |
| Captopril | Urticaria, dermatitis, nefritis |
| Cefamandol | Trombocitopenia |
| Ciclofosfamida | Anafilaxis, urticaria |
| Cloramfenicol | Agranulocitosis |
| Clorhexidina | Anafilaxis |
| Clorpromacina | Lupus eritematoso |
| Clorpropamida | Anemia hemolítica |
| Cloxacilina | Hepatitis |
| Derivados serológicos | Anafilaxis |
| Dextranos | Anafilaxis |
| Digoxina | Trombocitopenia |
| Eritromicina | Hepatitis |
| Etinilestradiol | Trombosis |
| Fenitoina | Hepatitis, enfermedad del suero, lupus |
| Floxacilina | Hepatitis |
| Halotano | Hepatitis |
| Heparinas | Trombocitopenia, anafilaxis |
| Hidralazina | Lupus |
| Insulina | Anafilaxis |
| Isoniacida | Lupus |
| Metildopa | Anemia hemolítica, neutropenia, hepatitis |
| Metiltiouracilo | Agranulocitosis |
| Mianserina | Neutropenia, trombopenia |
| Paracetamol | Trombopenia |
| Penicilamina | Neutropenia |
| Penicilinas | Asma, enfermedad del suero, dermatitis, urticaria, anafilaxis, anemia hemolítica |
| Practolol | Dermatitis |
| Primidona | Lupus |
| Probenecid | Anemia hemolítica |
| Procainamida | Lupus |
| Quimidina | Trombocitopenia |
| Quinina | Trombocitopenia |
| Salicilatos | Anafilaxis, asma, urticaria |
| Sulfonamidas | Lupus, enfermedad del suero, agranulocitosis, anemia hemolítica |
| Suxametonio | Anafilaxis |
| Tiopentona | Anafilaxis |
| Tolbutamida | Anemia hemolítica |
| Vacunas | Anafilaxis |
| Yoduros | Enfermedad del suero |

7. SANFORD, J. P.; GILBERT D. N.; SANDE M. A.: «Guide to antimicrobial therapy», Antimicrobial Therapy Inc. Dallas, 1995.
8. NEFFEL, K.; CERNY, A.: «Beta-lactam antibiotics other than penicilinas and cephalosporins», en Dukes MNG: *Meyler's Side Effects of Drugs. Twelfth Edition*, ed. Elsevier, 1992, 26d:632636.
9. KELLER, H.; MAURER, P.; BLASER, J.; FOLLATIL, F.: «Miscellaneous antibiotics» en Dukes MNG: *Meyler's Side Effects of Drugs. Twelfth Edition*, ed. Elsevier, 1992, 27:637-671.
10. LIETMAN, P. S.: «Aminoglucósidos y espectinomocina: aminococlitoles», en Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*, ed. Panamericana, 1991, 22:281-295.
11. ANDRIOLE, V. T.: «Quinolonas», en Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *«Enfermedades infecciosas. Principios y práctica»*, ed. Panamericana, 1991, 30:348-359.
12. MANDELL, G. L., PETRI, W. A.: «Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de vías urinarias», en Goodman & Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9.^a edición, McGraw-Hill Interamericana, 1996, 44:1123-1140.
13. PIERFETTE, C.; GILLET, P.; ROYER, R. F.: «More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture», *N Eng J Med*. 1995, 332(3):193.
14. CAMP, K. A.; MIYAGI, S. L.; SCHOEDER, D. J.: «Potential quinolone-induced cartilage toxicity in children. *Ann Pharmacotherapy*», 1994, 28(3):336-338.
15. HOIGNÉ, R.; MALINVERNI, R.; SONNTAG R.: «Sulfonamides, other folic acid antagonist and miscellaneous antibacterial drugs», en Dukes MNG: *Meyler's Side Effects of Drugs. Twelfth Edition*, ed. Elsevier, 1992, 30a:715-741.
16. ZINNER, S. H.; MAYER K. H.: «Sulfonamidas y trimetoprima», en Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*, ed. Panamericana, 1991, 29:339-347.
17. TRACY J. W.; WEBSTER L. T.: «Fármacos usados en la quimioterapia de infecciones causadas por protozoos: Tripanosomiasis, leishmaniasis, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis y otras infecciones por protozoos», en Goodman & Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9.^a edición, McGraw-Hill Interamericana, 1996. 41:1049-1071.
18. TESTER-DALDERUP CBM: «Antiprotozoal drugs», en Dukes MNG: *Meyler's Side Effects of Drugs*, Twelfth Edition, ed. Elsevier, 1992, 29:687-714.
19. FINEGOLD, S. M.; MATTHESEN, G. E.; METRONIDAZOL: En Mandell G. L., Douglas, R. G., Bennett, J. E., *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*, ed. Panamericana, 1991, 25:315-320.
20. RANG H. P.; DALE M. M.: «Farmacología», ed. Churchill Livingstone, Madrid, 1992.
21. COOMBS, RRA; GELL, PGH.: «Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease», en *Clinical Aspects of Immunology*, ed. Gell PGH, Combs RRA, Lanchmann P. J. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975, p. 761.
22. KLAASSEN C. D.: «Principios de toxicología y tratamiento de la intoxicación», en Goodman & Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9.^a edición. McGraw-Hill Interamericana, 1996. 4:69-82.