

Universidad Miguel Hernández

Departamento de Medicina Clínica



TESIS DOCTORAL

ESTANDARIZACION DE PRUEBAS CUTÁNEAS PARA EL

DIAGNOSTICO DE ALERGIA A QUINOLONAS, USO

COMPLEMENTARIO DE TEST IN VITRO.

ESTUDIO DE REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE

CIPROFLOXACINO, LEVOFLOXACINO Y MOXIFLOXACINO

Begoña Cueva Oliver

Alicante 2017



D. Francisco Javier Fernández Sánchez y Dña.  
Purificación González Delgado como Directores de Tesis  
Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo "ESTANDARIZACION DE PRUEBAS CUTÁNEAS PARA EL DIAGNOSTICO DE ALERGIA A QUINOLONAS, USO COMPLEMENTARIO DE TEST IN VITRO. ESTUDIO DE REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE CIPROFLOXACINO, LEVOFLOXACINO Y MOXIFLOXACINO" realizado por Dña. Begoña Cueva Oliver ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a  
26 de Mayo de 2017.

Fdo. Dr. D. Francisco Javier Fernández Sánchez  
Director  
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Dña. Purificación González Delgado  
Directora  
Tesis Doctoral





D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel  
Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo  
“ESTANDARIZACION DE PRUEBAS CUTÁNEAS PARA EL  
DIAGNOSTICO DE ALERGIA A QUINOLONAS, USO  
COMPLEMENTARIO DE TEST IN VITRO. ESTUDIO DE  
REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE CIPROFLOXACINO,  
LEVOFLOXACINO Y MOXIFLOXACINO” presentado por D.  
BEGOÑA CUEVA OLIVER bajo la dirección del Dr. D. FRANCISCO  
JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ y de la Dra. DÑA.  
PURIFICACIÓN GONZALEZ DELGADO.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 26 de Mayo de 2017.

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpto. Medicina Clínica





## **AGRADECIMIENTOS**

El recorrido ha sido largo hasta llegar a la meta, con mucho esfuerzo, momentos de desánimo, esperas, pausas, a veces impuestas y hasta mucho movimiento, de norte a sur y de oeste a este. Son más de 20 años los que han transcurrido desde que esta aventura comenzase, allá por el año 95 en mi Asturias natal, muchos han sido los que han participado a lo largo de las diferentes etapas del camino, no siempre para dar ánimos, aunque también a ellos les debo estar agradecida; a veces las dificultades lejos de aminorar, se convierten en estímulo para ayudarnos a luchar por nuestros objetivos, y como suele ocurrir, a veces se cierra una puerta, pero se abre una ventana.

Gracias a todas las personas que han depositado su confianza en mí para seguir el camino, especialmente a los que han dirigido esta última etapa, la escalada hasta la cima; gracias a mis directores: Javier ( Dr Fernández), que sin apenas conocerme me dió la oportunidad de iniciar este trabajo, por la ilusión en este proyecto e infundirme ánimo en todo momento; y a Puri ( Dra González), por su compromiso , por su tesón y gran capacidad de trabajo, dispuesta siempre a colaborar y ejemplo a seguir como persona.

Son varios los equipos humanos que han colaborado, gracias a todos por su participación desinteresada.

Por un lado, los equipos del Hospital de Alicante: laboratorio de Alergia, con Ángel al frente y colaboradores, siempre dispuesto a aportar su conocimiento, el Servicio de Inmunología con M<sup>a</sup> Luz ( Dra de la Sen ), Francisco Marco, Elisa y todos los demás, que han asumido mucho trabajo realizando test de activación de basófilos extra durante meses sin poner ningún problema, sino que se han mostrado animosos a colaborar; el S<sup>o</sup> de Farmacia que nos ha suministrado todo el material necesario para las pruebas; el S<sup>o</sup> de Biblioteca con Encarni y Rosa, por su ayuda con la parte bibliográfica, y por supuesto el S<sup>o</sup> de Alergología, que se ha volcado al completo con el trabajo del día a día, especialmente enfermería: M<sup>a</sup> Angeles y Toñi, que han estado al pie del cañón desde el primer día, y han sabido compaginar con las tareas diarias un sinfín de pruebas de quinolonas durante mucho tiempo, y nunca las han maldecido, tampoco se han librado otras enfermeras que han trabajado en el servicio: Angela, Mónica, Mamen ni el resto del equipo: auxiliar, administrativo y compañeros residentes y adjuntos, tanto en las citaciones como en la remisión de pacientes; todos ellos han jugado un papel muy importante, ellos han sido mi segunda familia en estos últimos años; han sido muchos los momentos que hemos compartido juntos y sin un equipo tan humano y profesional no hubiera sido posible continuar esta andadura. También agradecer a la enfermería del hospital Polivalente su colaboración, pues allí han tenido lugar las pruebas de fuego con las múltiples provocaciones que juntos hemos vivido con miedo en ocasiones.

He podido contar con la gran ayuda externa de Lina (Dra Mayorga) y su equipo técnico con Rubén al frente, del Ibima de Málaga, que han colaborado en la realización de determinaciones con sefarosa.

Además de todos los profesionales que han colaborado, nada hubiera sido posible sin los protagonistas; gracias a todos los que han sido partícipes en primera instancia de este trabajo, tanto en calidad de pacientes como de controles.

Que sería de mí si no hubiese otra vida, además de la laboral; en los momentos más duros siempre recurrimos a los amigos, algunos han pasado ya por esta experiencia y

me han contado cómo lo vivieron en su día, otras sin pasar por ella me han escuchado, otros además de dar ánimo, han realizado el trabajo estadístico, como Pilar Alonso, internista y epidemióloga, gracias Pili, siempre estás ahí, aún con tus quehaceres, has querido ayudarme de forma desinteresada.

Y por supuesto gracias a mi familia, en especial a Jose Luis, cuyo ánimo no me ha faltado nunca, ni su ayuda, tanto profesional con la estadística, realización de gráficos, presentación.. como en el plano familiar, ejerciendo de padre y madre con Daniel y Bruno, que a pesar de su corta edad ya conocen de cerca el significado de “tesis”, y que a pesar de haber supuesto un gran esfuerzo y sacrificio para ellos, por todos los momentos que no hemos podido compartir, por los ratos de cansancio ó malhumor, estoy segura que me volverían a animar, ellos han sido mi tabla de salvación en muchos momentos, a veces la distracción es una terapia perfecta para retomar aún con más fuerza la realidad.

Gracias de todo corazón a mis padres, que han visto los comienzos, pero por motivos diferentes no han podido ver el final, a ellos va dedicado este trabajo, porque siempre he tenido su confianza, apoyo y motivación y su ejemplo de lucha a pesar de las dificultades, sin olvidar el principio de la honradez y sin perder el sentido del humor.





## INDICE:

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	17
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	19
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	23
<b>ABREVIATURAS</b> .....	25
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1. REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACO</b> .....	31
1.1 Definición .....	31
1.2 Epidemiología .....	31
1.3 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos .....	31
1.3.1 Reacción adversa a medicamentos tipo A .....	32
1.3.2 Reacción adversa a medicamentos tipo B .....	33
1.3.2.1 Clasificación de reacciones por hipersensibilidad. ..	33
<b>2. REACCIÓN ALÉRGICA A FÁRMACOS (RAF): CLASIFICACIÓN</b> .....	36
2.1 Clasificación según mecanismo inmunológico implicado .....	36
2.2 Clasificación según el tiempo de inicio de la sintomatología .....	38
2.2.1 Reacciones Inmediatas .....	38
2.2.1.1 Inmunoglobulina E .....	39
2.2.2 Reacciones no Inmediatas (retardadas) .....	41
2.3 Factores de riesgo de RAF .....	42
2.3.1 Dependientes de fármaco .....	42
2.3.2 Dependientes del paciente .....	42
<b>3. DIAGNOSTICO DE ALERGIA A FÁRMACOS</b> .....	43
3.1 Historia clínica .....	43

<b>3.2</b>	Consentimiento informado .....	44
<b>3.3</b>	Diagnóstico in vivo .....	45
<b>3.3.1</b>	Pruebas cutáneas .....	45
<b>3.3.1.1</b>	Intraepidérmicas .....	47
<b>3.3.1.2</b>	Intradérmicas .....	47
<b>3.3.1.3</b>	Epicutáneas .....	48
<b>3.3.2</b>	Pruebas de exposición controlada .....	49
<b>3.4</b>	Pruebas diagnósticas in Vitro .....	50
<b>3.4.1</b>	Pruebas serológicas .....	50
<b>3.4.1.1</b>	Determinación de Ig E específica .....	50
<b>3.4.1.2</b>	Determinación de triptasa e histamina .....	51
<b>3.4.2</b>	Pruebas celulares .....	51
<b>3.4.2.1</b>	Test de activación de basófilos ( TAB) .....	51
<b>3.4.2.2</b>	Test de transformación linfoblástica .....	52

#### **4.QUINOLONAS**

<b>4.1</b>	Importancia.....	53
<b>4.2</b>	Historia y estructura.....	54
<b>4.3</b>	Clasificación.....	56
<b>4.4</b>	Mecanismo de acción .....	60
<b>4.5</b>	Características químicas .....	61
<b>4.6</b>	Interacción con neurotransmisores .....	63
<b>4.7</b>	Indicaciones de uso de quinolonas.....	63
<b>4.8</b>	Farmacocinética e interacciones .....	63
<b>4.9</b>	Efectos adversos .....	64
<b>4.10</b>	Resistencias .....	67

## **5. ALERGIA A QUINOLONAS, ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

<b>5.1</b>	Prevalencia .....	68
<b>5.1.1</b>	Factores de riesgo para presentar reacción alérgica a quinolonas .....	69
<b>5.2</b>	Clasificación de reacciones alérgicas a quinolonas .....	70
<b>5.2.1</b>	Inmediatas .....	70
<b>5.2.2</b>	Tardías .....	72
<b>5.3</b>	Peculiaridades en el diagnóstico de alergia a quinolonas .....	73
<b>5.3.1</b>	Pruebas cutáneas .....	73
<b>5.3.1.1</b>	Prick test .....	75
<b>5.3.1.2</b>	Pruebas intradérmicas .....	75
<b>5.3.1.3</b>	Pruebas epicutáneas .....	77
<b>5.3.2</b>	Test in Vitro .....	77
<b>5.3.2.1</b>	Determinación de Ig E específica .....	77
<b>5.3.2.2</b>	Test activación de basófilos .....	78
<b>5.3.3</b>	Test de exposición oral .....	79
<b>5.4</b>	Tratamiento .....	79
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....		81
<b>OBJETIVOS</b> .....		85
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>		
<b>1.</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	91
1.1	Cronograma .....	91
1.2	Ambito de estudio .....	91
1.3	Tamaño de muestra .....	92

1.3.1	Criterios de inclusión .....	92
1.3.2	Criterios de exclusión .....	93
<b>2.</b>	<b>METODOLOGÍA DE TÉCNICAS Y PRUEBAS REALIZADAS .....</b>	<b>93</b>
<b>2.1</b>	<b>In vivo .....</b>	<b>93</b>
2.1.1	Historia clínica .....	93
2.1.2	Pruebas cutáneas .....	94
2.1.3	Extracción de sangre .....	97
<b>2.1.4</b>	<b>Test de provocación oral .....</b>	<b>97</b>
<b>2.2</b>	<b>In vitro .....</b>	<b>98</b>
2.2.1	Determinación Ig E total .....	98
2.2.2	Determinación Ig E específica .....	98
2.2.3	Test activación de basófilos .....	100
<b>3.</b>	<b>NORMAS ÉTICAS .....</b>	<b>104</b>
<b>4.</b>	<b>ANÁLISIS DE DATOS Y REDACCIÓN DE CONCLUSIONES .....</b>	<b>104</b>
<b>RESULTADOS</b>		
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>		<b>109</b>
Estadística descriptiva .....		109
Variables relacionadas con el paciente .....		109
Variables relacionadas con la reacción .....		113
Variables relacionadas con las pruebas .....		116
Diagnóstico de alergia.....		160
Como se llega al diagnóstico de alergia y estudio de reactividad cruzada.....		160
Análisis descriptivo del consumo de quinolonas en los 5 años previos a la reacción.....		174
Análisis estadístico comparativo entre controles y no alérgicos.....		177

<b>DISCUSIÓN</b> .....	179
<b>CONCLUSIONES</b> .....	191
<b>ANEXOS</b> .....	195
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	239





## INDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación general de las reacciones a fármacos

**Tabla 2.** Elementos que deben incluirse en la historia clínica

**Tabla 3.** Aspectos que debe incluir el documento del consentimiento informado

**Tabla 4.** Criterios de King y Norman de evaluación de intradermoreacciones

**Tabla 5.** Intervalo necesario del cese de ciertos fármacos para la realización de pruebas cutáneas.

**Tabla 6.** Tabla comparativa del consumo de antibióticos en el HGUA.

**Tabla 7.** Clasificación de quinolonas por generaciones.

**Tabla 8.** Efectos adversos de quinolonas.

**Tabla 9.** Reacciones adversas a Quinolonas; test in vivo.

**Tabla 10.** Concentraciones de test intradérmicos no irritantes recomendados para quinolonas (Modificado de Scherer y Bircher ).

**Tabla 11.** Venturini M. J Investig Allergol Clin Immunol 2007

**Tabla 12.** Concentraciones a emplear en test cutáneos a quinolonas.

**Tabla 13.** Aranda A. In vitro evaluation of Ig E-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* .2011;66: 247-54

**Tabla 14.** Concentraciones empleadas en las pruebas cutáneas.

**Tabla 15.** Esquema utilizado en el test de exposición oral.

**Tabla 16.** Valores de Ig E

**Tabla 17.** Frecuencias según tipos de reacción.

**Tabla 18.** Distribución de los pacientes según el fármaco que causó la reacción.

**Tabla 19.** Análisis estadístico del prick de ciprofloxacino respecto a controles.

**Tabla 20.** Análisis estadístico del prick de levofloxacino respecto a controles.

**Tabla 21.** Análisis estadístico de la prueba ID: 0.0002 mg/ml a ciprofloxacino respecto a controles.

**Tabla 22.** Análisis estadístico de la prueba ID: 0.025 mg/ml a levofloxacino respecto a controles.

**Tabla 23.** Resumen de pruebas realizadas y resultados S, E, VPP, VPN, p

**Tabla 24.** Pacientes alérgicos a ciprofloxacino y pruebas realizadas

**Tabla 25.** Reactividad cruzada en pacientes alérgicos ciprofloxacino.

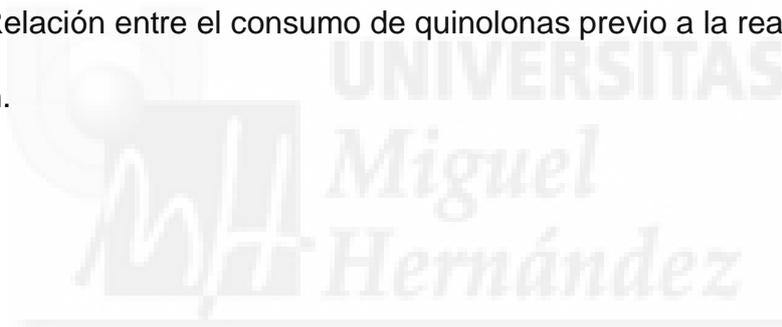
**Tabla 26.** Pacientes alérgicos a levofloxacino y pruebas realizadas

**Tabla 27.** Reactividad cruzada en pacientes alérgicos a levofloxacino

**Tabla 28.** Pacientes alérgicos a moxifloxacino y pruebas realizadas

**Tabla 29.** Reactividad cruzada en pacientes alérgicos a moxifloxacino.

**Tabla 30.** Relación entre el consumo de quinolonas previo a la reacción y tipo de reacción.



## INDICE DE FIGURAS

**Figura 1:** Clasificación de reacciones adversas a medicamentos

**Figura 2:** Clasificación de las reacciones alérgicas según Gell y Coombs

**Figura 3:** Clasificación de las reacciones por hipersensibilidad

**Figura 4:** Clasificación de las reacciones alérgicas según latencia y mecanismo Inmunológico implicado

**Figura 5:** Mecanismo de reacción inmediata

**Figura 6:** Inmunoglobulina Ig E

**Figura 7:** Fundamentos del TAB

**Figura 8:** Prevalencia de uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados

**Figura 9:** Evolución del consumo de Antibióticos en el HGUA en los últimos años.

**Figura 10:** Núcleo de las quinolonas.

**Figura 11:** Estructura del ácido nalidíxico

**Figura 12:** Estructura de las fluorquinolonas

**Figura 13:** Quinolonas de Primera Generación

**Figura 14:** Quinolonas de Segunda Generación

**Figura 15:** Quinolonas de Tercera Generación

**Figura 16:** Quinolonas de Cuarta Generación

**Figura 17:** Efecto quelante

**Figura 18:** Carácter anfotérico

**Figura 19:** Estructura química de las fluoroquinolonas y efectos adversos relacionados.

**Figura 20:** Imagen de rotura tendón Aquiles causada por fluorquinolona.

**Figura 21:** Porcentaje de cél wild type y Mrgprb2 MUT peritoneales tras

aplicación de FQ (CF: 200, LF: 500, MF:160)

**Figura 22:** Actuación sobre el receptor MRGPRX2 y liberación de mediadores mastocitarios.

**Figura 23:** Fotografía tomada durante la lectura de las pruebas intradérmicas

**Figura 24:** Procedimiento de test de activación de basófilos

**Figura 25:** Análisis mediante citometría de basófilos activados.

**Figura 26:** Representación por grupos de edad

**Figura 27:** Presencia de atopia en cada uno de los grupos

**Figura 28:** Alergia a betalactámicos

**Figura 29:** Alergia a betalactámicos tras estudio (confirmada la alergia a quinolonas)

**Figura 30:** Representación según clínica de presentación de la reacción a quinolona.

**Figura 31:** Frecuencias según fármaco implicado y clínica de presentación de la reacción.

**Figura 32:** Esquema general de estudio en pacientes con RAM a quinolonas.

**Figura 33:** Positividad del prick para las diferentes quinolonas y tipo de reacción.

**Figura 34:** Positividad de las pruebas cutáneas en alérgicos a ciprofloxacino respecto a controles.

**Figura 35:** Positividad de las pruebas cutáneas en alérgicos a levofloxacino respecto a controles.

**Figura 36:** Positividad de las pruebas cutáneas en alérgicos a moxifloxacino respecto a controles.

**Figura 37:** Resultado del TAB en alérgicos a ciprofloxacino respecto a controles.

**Figura 38:** Resultado del TAB en alérgicos a levofloxacino respecto a controles.

**Figura 39:** Resultado del TAB en alérgicos a moxifloxacino respecto a controles.

**Figura 40:** Resultado del TAB en todos los alérgicos con clínica cutánea.

**Figura 41:** Resultado del TAB en todos los alérgicos con clínica de anafilaxia.





## **PALABRAS CLAVE:**

Alergia a fármacos

Antibióticos

Test diagnósticos

Test cutáneos

Intradermorreacción

Validación de pruebas

Valor predictivo de las pruebas

Test inmunológicos

Pruebas serológicas

-----

Drug Hypersensitivity

Anti-Bacterial Agents

Diagnostic Tests

Skin Tests

Intradermal Test

Validity of Test

Predictive Value of Test

Immunologic test

Serologic Tests





## **ABREVIATURAS:**

AAS: Ácido acetil salicílico

ADN: Acido desoxirribonucleico

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

CD: células dendríticas

CDC: Centro de control de enfermedades

CF: ciprofloxacino

DRESS: Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (del inglés: Drug Related Eosinophilia with Sístemic Symptoms)

EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica

EMP: exantema maculopapular

Fab: Fragmento de unión al antígeno

Fc: Fragmento cristizable

FDA: del inglés: Food and drug administration

FQ: fluorquinolonas

GM-CSF: Factor estimulante de colonias: granulocitos/ monocitos

GPCR: Familia de receptores transmembrana del mastocito, que regulan funciones celulares (proliferación, desarrollo, supervivencia, metabolismo y transmisión de señales neuronales)

HGUA: Hospital General Universitario Alicante

HHV-6: Herpes virus tipo 6

HLA: Haplotipos del antígeno leucocitario humano ( del inglés: Human Leukocyte Antigen)

HSI: Hipersensibilidad inmediata

IBIMA: Instituto de Investigación Biomédica Málaga

ID: intradermorreacción

IFN  $\gamma$ : Interferón  $\gamma$

Ig A: Inmunoglobulina A

Ig E: Inmunoglobulina E

Ig G: Inmunoglobulina G

Ig M: Inmunoglobulina M

IL 12: Interleucina 12

IL 13: Interleucina 13

IL 4: Interleucina 4

IL 5: Interleucina 5

IL8: Interleucina 8

J: Julios

K Da: kilo Dalton

LF: levofloxacin

MC T: Mastocitos que sólo contienen gránulos de triptasa.

MC TC: Mastocitos que contienen diferentes gránulos: triptasa, carboxipeptidasa...

MF: moxifloxacin

NET: Necrosis epidérmica tóxica

OMS: Organización Mundial de la salud

RAF: Reacción alérgica a fármaco

RAM: Reacción adversa a medicamento

RIA: RIE: Radioinmunoensayo

RIRAAF: Red de Investigación de Reacciones Adversas a Alérgenos y Fármacos

slgE: Inmunoglobulina Ig E específica

SNC: sistema nervioso central

SSJ: Síndrome de Stevens Johnson

TAB: Test de activación de basófilos ó BAT (del inglés: Basophil Activation Test)

TC: test cutáneos

TNF  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

TPOC: test de provocación oral controlada

TTL: test de transformación linfocitaria

VIH: Virus inmunodeficiencia humana

VPN: Valor predictivo negativo

WAO: World Allergy Organization







## **INTRODUCCION**



## **1. REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACO**

### **1.1 DEFINICIÓN**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un importante problema en la práctica médica diaria.

Se define RAM, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), como cualquier efecto perjudicial y no intencionado producido por un fármaco, que ocurre a las dosis utilizadas para profilaxis o tratamiento (1).

No estarían incluidos errores en la administración y dosificación, sobredosis accidental o intencionada, el incumplimiento del tratamiento o la no obtención de efecto terapéutico. En publicaciones más recientes, los criterios son menos restrictivos, y se incluyen las sobredosis dentro de las RAM, ya que se considera un riesgo posible y previsible al prescribir un medicamento (2,3).

### **1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Los estudios realizados por la World Allergy Organization (WAO) estiman que las RAM afectan a la décima parte de la población mundial y al 20 % de pacientes hospitalizados; de ellas, el 10 % serían reacciones por hipersensibilidad (4).

Las reacciones de hipersensibilidad suponen un problema de salud, que implica un riesgo para el paciente, tanto por la morbi-mortalidad que llevan implícita, como por el empleo de fármacos alternativos que pueden ser más tóxicos y de menor eficacia. Asimismo, conllevan un mayor gasto sanitario, dado que la alternativa terapéutica suele ser más costosa (5).

Según datos del estudio Alergológica 2005 sobre población española (6), (a la espera de resultados obtenidos en el estudio Alergológica 2014), un 14.7 % de pacientes que acuden a las consultas de Alergología, lo hacen por posible hipersensibilidad a fármacos, lo que supone el tercer motivo de consulta tras la rinoconjuntivitis y el asma bronquial.

### **1.3 CLASIFICACION**

Las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar en base a una adaptación de Rawlins y Thompson (7) en 2 grupos como se muestra en el siguiente esquema (figura 1):

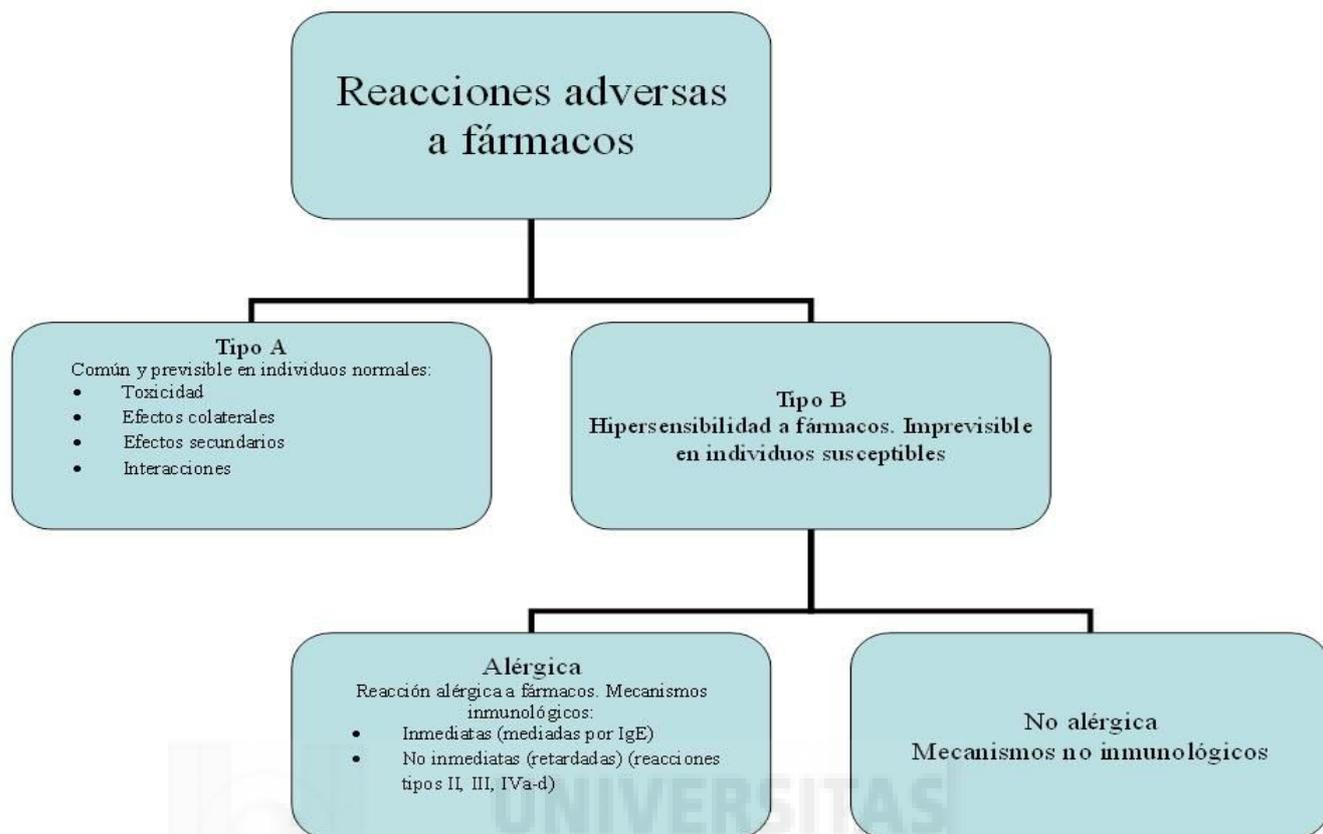


Figura 1. Clasificación de reacciones adversas a medicamentos (Fuente: Tratado de Alergología 1ª ed)

### 1.3.1 Reacción adversa a medicamentos tipo A

Son dosis dependientes, predecibles, relacionadas con la actividad del fármaco y pueden aparecer en cualquier individuo. Son las más frecuentes, suponen hasta 80-90 % de las mismas (8). Se pueden subclassificar en :

- **Sobredosis/toxicidad:** efecto tóxico en relación con su concentración, depende de un exceso de dosis, reducción en la excreción o ambas. Ej. Depresión respiratoria por sedante.
- **Efectos colaterales:** debido a acciones farmacológicas del medicamento, no deseables pero inevitables y con dosis normales. Son las RAM más frecuentes. Ej. Taquicardia por adrenalina.
- **Efectos secundarios o indirectos:** son consecuencia indirecta de la acción farmacológica principal del fármaco, implican efectos farmacológicos indeseables a las dosis recomendadas. Ej: osteoporosis por tratamiento corticoideo.

- **Interacción farmacológica:** consecuencia de la acción de un fármaco sobre la eficacia ó toxicidad de otro fármaco.

### 1.3.2 Reacción adversa a medicamentos tipo B

Estas reacciones no dependen de la dosis, son impredecibles y afectan sólo a determinados individuos. La predisposición a padecerlas depende de características genéticas en individuos susceptibles. En ocasiones, son reacciones graves que conllevan la retirada del fármaco.

En los últimos años están progresando los estudios de farmacogenética, farmacogenómica y farmacocinética, para tratar de comprender cómo la misma dosis, produce diferentes efectos en función de los diferentes genotipos, y así evitar intoxicaciones o fallos terapéuticos, avanzando hacia una prescripción personalizada a cada paciente, según el genotipo (9,10).

La clasificación de reacciones tipo B engloba:

- **Idiosincrasia:** respuesta cualitativamente anormal de un fármaco, diferente a la acción farmacológica, estando involucradas alteraciones genéticas en relación con déficits metabólicos ó enzimáticos sin implicar un mecanismo inmunológico. Pueden corresponder a una alteración de la farmacocinética ó de la farmacodinamia del mecanismo implicado (11). Un ejemplo, sería la anemia hemolítica inducida por primaquina, en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada, aunque el mecanismo es desconocido en la mayoría de los casos.
- **Intolerancia:** fenómeno de toxicidad farmacológica, que se produce con pequeñas dosis, incluso subterapéuticas de un medicamento, en determinadas personas con susceptibilidad aumentada a los efectos farmacológicos del fármaco implicado y/ó una alteración en su metabolismo. ( 12)
- **Reacciones de hipersensibilidad:** son reacciones adversas producidas por principios activos y excipientes que se presentan clínicamente con signos y síntomas que difieren de los efectos farmacológicos del medicamento. No dependen de la dosis, salvo en algún fármaco concreto (AINE, anticonvulsivante, alopurinol). Son impredecibles y afectan solo a individuos susceptibles. Representan entre 10 y 15 % de las RAM (4, 8), afectando al 7-10 % de la población. (14, 13)

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos pueden afectar hasta un 5 % de pacientes ingresados (15).

#### 1.3.2.1 Clasificación de reacciones por hipersensibilidad

Según la WAO (16) y el Consenso Internacional de Alergia a Fármacos (17) las reacciones por hipersensibilidad pueden ser **alérgicas y no alérgicas**.

### **Reacciones de hipersensibilidad no alérgicas:**

Se deben a la liberación de histamina a partir de la degranulación de mastocitos y basófilos, pero por un mecanismo no inmunológico.

Los síntomas y signos son similares a los que ocurren en las reacciones de tipo alérgico.

No se conoce exactamente el mecanismo implicado, se piensa que puede inducirse por acción directa e inespecífica de los fármacos sobre las células mencionadas ó a través de los componentes del complemento, activado inespecíficamente, o por alteración en el metabolismo del ácido araquidónico.

Esto puede ocurrir con fármacos del tipo de los AINE, anestésicos, quimioterápicos, biológicos, vancomicina, protamina y también en el caso de medios de contraste radiológico (17, 18), debido a histaminoliberación. Otras reacciones no inmunológicas tienen lugar por acumulación de bradiquinina como sucede con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### **Reacciones de hipersensibilidad alérgicas a fármacos (RAF):**

Se definen como la aparición de reacciones adversas en las que se ha establecido ó se presume un mecanismo inmunológico subyacente (19); suponen entre un 6 y 10 % de todas las RAM (16); incluyen muchas reacciones graves, y la mortalidad puede llegar al 10 % (4)

No se relacionan con el efecto farmacológico del medicamento implicado y son independientes de la dosis, ocurren a dosis utilizadas de forma terapéutica (20). Aunque la mayoría son impredecibles, existen factores de riesgo determinantes de las RAF, que pueden depender del paciente o del fármaco (21).

Se caracterizan por ser específicas del fármaco inductor, remiten al suspenderlo y se reproducen al reintroducir el mismo (22), además, requieren una exposición previa.

La mayoría de las reacciones alérgicas son inmediatas, siendo el mecanismo implicado de tipo Ig E mediado en su mayoría.

En ocasiones pueden existir reacciones con otros fármacos, bien porque presentan similar estructura química ó debido a que comparten el mismo mecanismo de acción, se denominan **reacciones cruzadas** (12). En el primer caso se incluye la reactividad cruzada entre betalactámicos y cefalosporinas (10,11).

Un caso especial lo constituye la intolerancia al ácido acetil salicílico (AAS); por su efecto inhibitor de la ciclooxigenasa, puede causar broncoespasmo en pacientes con asma intrínseco, al igual que otros fármacos antiinflamatorios no

esteroideos (AINEs), incluso con diferente estructura química, debiendo por ello evitarse todos estos fármacos con mecanismo de acción similar en estos pacientes.

RAM	Reacciones predecibles	Reacciones no predecibles
	Efecto colateral	Intolerancia
	Efecto secundario	Idiosincrasia
	Interacción medicamentosa	Reacción alérgica/inmunológica
	Sobredosis/Intoxicación	Reacción pseudo-alérgica
RAF	Reacciones sistémicas	Reacciones órgano específicas
	Anafilaxia	<b>Cutáneas</b>
	Enfermedad del suero	-Urticaria y angioedema
	Vasculitis	-Erupciones maculopapulares
	Enfermedades autoinmunes inducidas por fármacos	-Dermatitis exfoliativa
	Reacciones multisistémicas complejas	-Vasculitis (sobre todo leucocitoclástica)
	Reacciones anafilactoides (mecanismo no inmunológico)	-Exantema fijo medicamentoso
	Fiebre medicamentosa	-Necrólisis epidérmica tóxica (Sdme de Lyell)
		-Eritema exudativo multiforme/ Sdme de Stevens Johnson
		-Eritrodermia
		-Dermatitis alérgica de contacto
		Fotodermatitis
		<b>Hematológicas</b>
		Eosinofilia
		Citopenias
		<b>Pulmonares</b>
		Reacciones inflamatorias
		Fibrosis pulmonar
		<b>Hepáticas</b>
		Colestasis
		Daño hepatocelular
		<b>Renales</b>
		Nefritis intersticial
		Vasculitis
		<b>Cardiológicas</b>
		Pericarditis
		Miocarditis

Tabla 1. Clasificación general de las reacciones a fármacos

## 2. REACCIÓN ALÉRGICA A FÁRMACOS (RAF): CLASIFICACIÓN

### 2.1 Clasificación según mecanismo inmunológico implicado

En los años 60, Gell y Coombs realizaron una clasificación basada en los mecanismos fisiopatológicos implicados, definiendo 4 tipos de reacciones, que han sido de referencia hasta nuestros días.

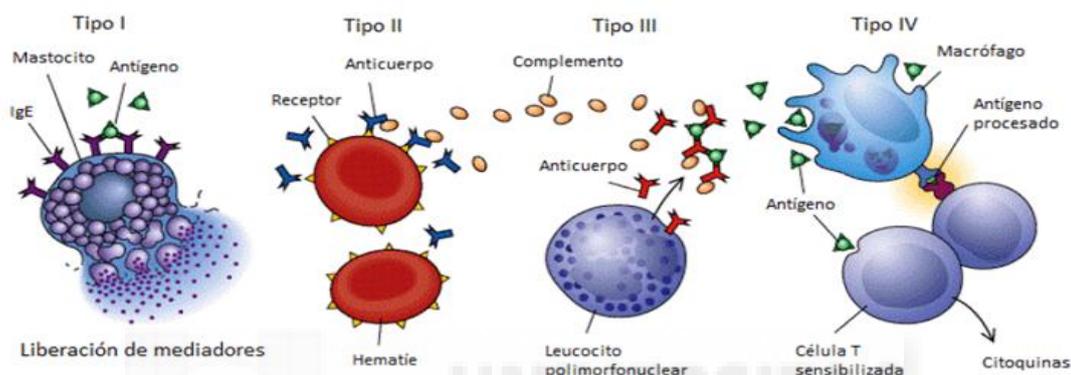


Fig 2. Clasificación de las reacciones alérgicas según Gell y Coombs (23)

Existe una modificación de la clasificación de las reacciones por hipersensibilidad de Gell y Coombs (24), que clasifica las reacciones alérgicas en:

1. **Tipo I:** se producen por la interacción de un antígeno ó un complejo hapteno-molécula transportadora, con un anticuerpo Ig E que se encuentra unido a receptores de la superficie de mastocitos y basófilos. Esto desencadena una cascada de señalizaciones que provoca finalmente la liberación de mediadores como la histamina, leucotrienos y triptasa, que serán los responsables de la sintomatología clínica.
2. **Tipo II:** pueden ser mediadas por anticuerpos IgG o IgM, como ocurre con la trombopenia inducida por fármacos. En menor medida también por Ig A. Dichas inmunoglobulinas reconocen antígenos unidos a la membrana de eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas ó mucosas, induciendo la activación del complemento. En el caso de las reacciones medicamentosas, las células que más se afectan son las sanguíneas, hígado y riñón.
3. **Tipo III:** están mediadas por inmunocomplejos, tales como la enfermedad del suero o vasculitis. El depósito de complejos antígeno-anticuerpo en determinados tejidos ocasiona una clínica determinada en función del órgano diana afectado, principalmente piel y riñón.

4. **Tipo IV:** mediadas por linfocitos T. Se pueden subclasificar en tipos IVa-IVd, según los diferentes patrones de citoquinas y quimiocinas producidos por los linfocitos T. Pichler (24,25) las subclasifica en :

4.1 **Tipo IV a:** Th1 ( IFN  $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-12). Activación de monocitos y macrófagos, producción de granulomas. La manifestación clínica es la dermatitis de contacto y el exantema maculopapular (EMP)

4.2 **Tipo IV b:** Th2 ( IL-5, IL-4/IL13). Inflamación eosinofílica. Incluye el syndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DRESS), en el que también está implicado el IV c (26, 27); el exantema bulloso y el EMP.

4.3 **Tipo IV c:** linfocitos T citotóxicos CD4+/CD8+. Citotoxicidad mediada por linfocitos T. Incluye el síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica, el EMP, la dermatitis de contacto alérgica y las reacciones órgano específicas.

4.4 **Tipo IV d:** linfocitos T (IL-8/CXCL8, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos GM-CSF). Inflamación neutrofílica. Su presentación clínica es la pustulosis exantemática aguda generalizada (28)

*Antibody mediated hypersensitivity reactions (I-III) and delayed type hypersensitivity reactions (IV a-d)*

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?) GM-CSF (T-cells)
<b>Antigen</b>	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
<b>Effector</b>	Mast-cell activation	FcR* cells (phagocytes, NK cells)	FcR* cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
<b>Example of hypersensitivity reaction</b>	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema, hepatitis	AGEP, Behçet disease

Figura 3: Clasificación de las reacciones por hipersensibilidad. (Fuente: Pichler WJ. Drug hypersensitivity)

## 2.2 Clasificación según el tiempo de inicio de la sintomatología

Basada en la cronología con la que aparecen los síntomas; hace referencia de forma indirecta al mecanismo responsable de la reacción.

Levine, en 1966, clasificó las RAF en: inmediatas, aceleradas y tardías (29).

Debido a la dificultad en diferenciar las reacciones aceleradas, debido al solapamiento con los otros 2 tipos de reacción, esta clasificación se ha simplificado.

En la actualidad seguimos la clasificación del Consenso Internacional de Alergia a Fármacos, que las clasifica en: inmediatas y tardías (17).

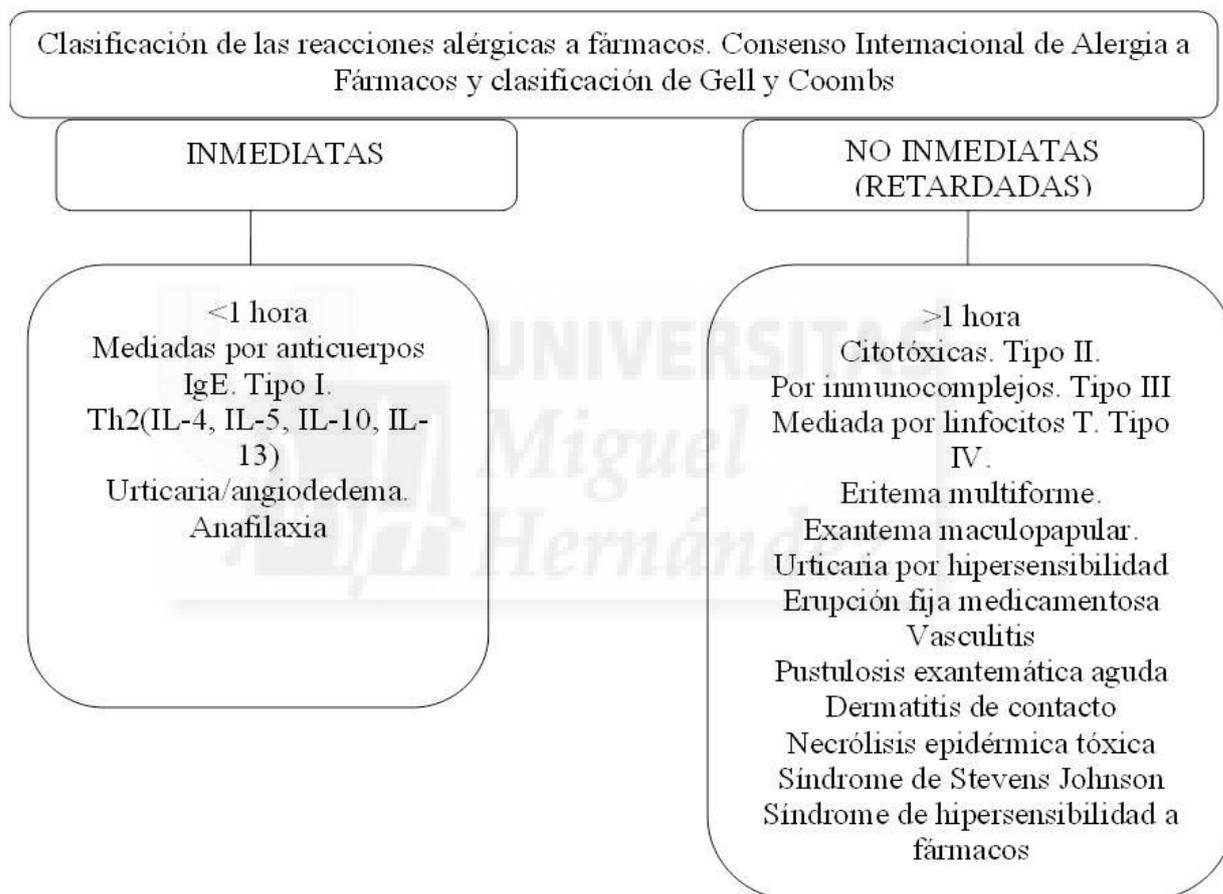


Fig 4. Clasificación de las reacciones alérgicas según latencia y mecanismo Inmunológico implicado

### 2.2.1 Reacciones Inmediatas:

Transcurren en menos de una hora tras la administración del fármaco. Dependiendo de la vía de administración del fármaco, serán en segundos ó pocos minutos si se administra vía intravenosa; en el caso de fármacos administrados por vía oral, pueden variar si ocurren con el estómago vacío ( 3-

30 minutos) ó si tienen lugar tras haber ingerido alimentos ( 30-60 minutos).

Pueden estar mediadas por IgE ( figura 5) correspondiendo con las reacciones de tipo I de la clasificación de Gell y Coombs ó por un mecanismo IgE independiente, que se definirían como reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides.

En las mediadas por IgE, existen otros elementos celulares y moleculares del sistema inmune implicados, como linfocitos T y B, células dendríticas y eosinófilos.

Las reacciones inmediatas, tanto IgE mediadas, como aquellas en las que no participa la Ig E, presentan un mecanismo fisiopatológico homogéneo, siendo los **mastocitos y basófilos**, las células efectoras. La clínica es similar en ambos casos y varía desde urticaria aguda, angioedema, broncoconstricción, hasta anafilaxia ó shock.

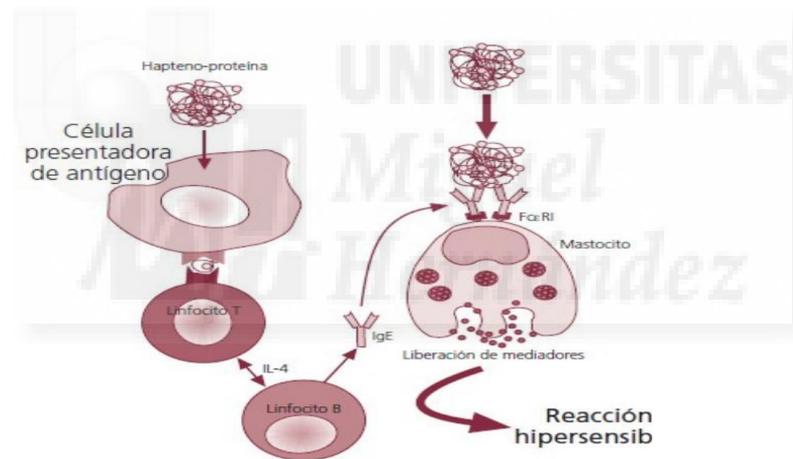


Figura 5. Mecanismo de reacción inmediata (Fuente: Tratado de Alergología 1ª ed.)

### 2.2.1 .1 Inmunoglobulina E (IgE)

#### Descubrimiento

Una vez que se conoció que el suero humano contiene reagentes, varios investigadores intentaron durante un periodo de 40 años identificarlas. Eventualmente, dos grupos utilizaron los métodos analíticos recientemente desarrollados, para detectar la fracción de proteínas séricas y la disponibilidad de las proteínas de mieloma del tipo IgE y la IgE absorbida antiséptica específica (reagin-E-ND).

A mediados de los sesenta, los trabajos pioneros de Teruko y Kimishige Ishizaka en Denver, culminaron con la caracterización molecular de dicha "reagína", como una nueva clase de inmunoglobulina (Figura 6).

Por otro lado en 1967, S.G.O. Johansson y Hans Bennich, describieron una proteína de mieloma E (mieloma ND, pues al no encontrar parecido con alguna otra inmunoglobulina, lo denominó Not Done o ND), con propiedades físicas y químicas que eran similares a aquellas de las globulinas IgE usadas en los experimentos de los Ishizaka. En febrero de 1968 en el consenso de inmunoglobulinas realizado por la OMS en Lausanne, Suiza, el término Ig E fue aceptado como un componente del suero que tiene una actividad reagínica (30).

### Caracterización

La Ig E, es la menos abundante de las subclases de inmunoglobulinas séricas, con una concentración de unos 150 ng/ml en individuos sanos. La vida media es de 1 a 5 días en sangre periférica, pero es mucho más prolongada cuando se encuentra unida a receptores de superficie celular de mastocitos y basófilos.

La inmunoglobulina E se caracteriza por sus cadenas pesadas tipo epsilon, presenta un fragmento Fc termolábil y un fragmento Fab termorresistente. Está producida por **linfocitos B**, una vez que los linfocitos T han reconocido el fármaco específico en un entorno Th2.

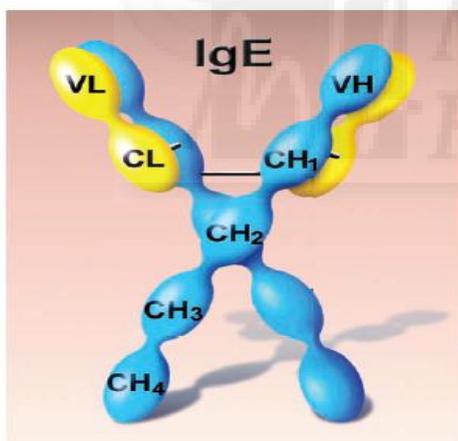


Figura 6. Inmunoglobulina Ig E

### Papel de Ig E en las reacciones alérgicas

La piel representa un componente principal y activo del sistema inmune. La piel contiene unos 10.000 mastocitos por mm<sup>3</sup>, situados en mayor número cerca de vasos sanguíneos, folículos pilosos y glándulas sebáceas. Expresan el Fc eRI y producen mediadores de 3 tipos: citoquinas y quimiocinas, mediadores preformados y de nueva síntesis. Entre los preformados se incluye: histamina, proteasas séricas (triptasa, quimasa y carbopeptidasa A) y proteoglicanos (heparina sulfato de condroitina E.).

La frecuente afectación de la piel en las reacciones alérgicas a fármacos puede

deberse a que sea capaz de metabolizar el fármaco o bien lleguen a la piel metabolitos activos del fármaco procedentes de otros lugares.

Se han encontrado en piel varias isoenzimas del citocromo p 450 (31), siendo los queratinocitos los que poseen mayor número y en recientes investigaciones se ha visto que las **células dendríticas** (CD) también podrían contribuir al proceso de biotransformación que se lleva a cabo en la piel (32, 33). Asimismo las CD son claves para regular la respuesta efectora, Th1/Th2 en función de su maduración (34, 35)

Los linfocitos B no solo producen Ig E, sino también cada una de las 9 inmunoglobulinas existentes en humanos. Cuando se activan los linfocitos B, inicialmente se produce Ig M; se necesitan 2 señales para que se produzca Ig E, la primera es dependiente de citoquinas (IL 4 e IL13), que provocan en los linfocitos B la transcripción específica de la línea germinal épsilon. La otra señal está relacionada con el CD 40, que se expresa de forma constitutiva en los linfocitos B. La interacción de los linfocitos T con el complejo fármaco-proteína y moléculas MHC de clase II, a través de su receptor TcR específico, provoca la expresión del ligando de CD40 (CD40L) en los linfocitos T, que se une al receptor CD40 de los linfocitos B. La unión CD40/ CD40L activa la recombinación del ADN, lo que conduce al cambio de isotopo a Ig E y su secreción (36).

Aunque en las reacciones inmediatas mediadas por Ig E específica, existe un solo mecanismo fisiopatológico, se pueden desarrollar manifestaciones clínicas de diferente gravedad, que van desde urticaria hasta choque anafiláctico.

Las manifestaciones anatomopatológicas consisten en una reacción vascular y del músculo liso, que ocurre con gran rapidez seguida de una reacción inflamatoria, generada por los mediadores liberados.

### **2.2.2 Reacciones no inmediatas (retardadas):**

Comienzan 1 hora después de la administración del fármaco, frecuentemente a partir de las 24 horas y generalmente aparecen días después del inicio del tratamiento.

Algunas se inician 6-8 h tras la administración del fármaco. Las reacciones II, III y IV de la clasificación de Gell y Coombs, son consideradas retardadas. Aquí la dificultad diagnóstica es mayor, sobre todo si existe exposición a varios fármacos ó por la presencia de factores concomitantes, como agentes infecciosos ó procesos autoinmunes que pueden producir los mismos síntomas y contribuir a diagnósticos erróneos. Además, las reacciones se pueden agravar por infecciones virales concomitantes como VIH, citomegalovirus, virus herpes (HHV-6) ó virus de Epstein-Barr (37)

La mayoría están mediadas por linfocitos T (Tipo IV) (38), sin embargo el mecanismo implicado es muy heterogéneo y participan un elevado número de

subtipos celulares y mediadores inflamatorios y citotóxicos.

Las respuestas inmunes generadas por linfocitos T frente a fármacos, se inician en los tejidos donde se encuentran las células dendríticas, que captan y procesan los fármacos. Si se dan unas condiciones adecuadas, se inician en las CD modificaciones morfológicas, fenotípicas y funcionales que las llevan a migrar hacia los órganos linfoides secundarios, entrando en contacto con linfocitos T vírgenes. A través de esta interacción, se seleccionan los clones linfocitarios específicos de fármacos (33, 34), y dependiendo de las condiciones de esta interacción se pondrán en marcha respuestas linfocitarias efectoras ó tolerantes (35). Posteriormente, los clones linfocitarios específicos del fármaco, migran hacia los tejidos, atraídos por la expresión de diferentes moléculas de adhesión y la presencia de quimiocinas, donde ejercerán su función efectora (39).

Una parte se transformarán en linfocitos de memoria, así en posteriores encuentros con el fármaco, podrán establecer respuestas más rápidas y efectivas.

En las RAF mediadas por células, la respuesta linfocitaria efectora tiene un patrón de citocinas y quimiocinas caracterizado como Th1 (40).

Las RAF de hipersensibilidad celular pueden ser **organoespecíficas** (dermatitis alérgica de contacto) ó **sistémicas**, según esté confinado a la piel ó se impliquen órganos linfoides u otros tejidos del organismo en la inducción y desarrollo de la sensibilización al fármaco (Tabla 1).

### 2.3 Factores de riesgo de RAF:

Existen factores de riesgo que son determinantes; pueden depender del propio fármaco ó del paciente, y predisponen al desarrollo de una reacción alérgica.

#### 2.3.1 Dependientes del fármaco:

- Haber presentado una reacción previa con ese fármaco u otro estructuralmente relacionado.
- Regímenes terapéuticos intermitentes con dosis bajas favorecen sensibilizaciones IgE mediadas. En cambio dosis altas y tratamientos prolongados incrementan el riesgo de reacciones tipo II y III.
- Algunos fármacos a dosis altas inducen reacciones de tipo IV , mediadas por linfocitos ( alopurinol (41) , anticonvulsivantes ( 38,42,43)
- Algunos fármacos están implicados mas frecuentemente con reacciones de hipersensibilidad inmediata (44): antibióticos ( sobre todo betalactámicos) y AINEs.

#### 2.3.2 Dependientes del paciente:

- Las RAF son más frecuentes en adultos (45) que en niños y

ancianos (42).

- Factores genéticos: alelos HLA, de tipo B, así en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben tratamiento antirretroviral con abacavir y presentan HLA-B 5701; en otros casos el riesgo de presentar Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en relación con carbamazepina es mayor en población china con HLA-B1502...(46). En estos casos, se recomienda en pacientes que pertenecen a alguna población de riesgo, la determinación previa de HLA antes de su administración.
- Más frecuentes en mujeres (14) que en varones ( 2:1) y en ocasiones se asocian a atopia (47, 48)
- Predisposición inherente para reaccionar con múltiples fármacos no relacionados (síndrome de alergia múltiple a fármacos) (49).
- Patología concomitante: lupus, VIH, asma, poliposis.
- Patología intercurrente: virus herpes (HHV-6) citomegalovirus, Epstein Barr...que se asocian a reacciones tipo IV.

### 3 DIAGNOSTICO DE ALERGIA A FÁRMACO

#### 3.1 Historia clínica

La **historia clínica** es fundamental. Permite establecer la relación temporal entre el inicio de los síntomas y la toma de fármacos, así como la evolución tras su suspensión ó reintroducción. En muchos casos es el único método diagnóstico, asimismo es el único al alcance de cualquier médico.

A través de una historia clínica detallada, podremos reconocer el tipo de reacción y determinar el resto de pruebas diagnósticas que debemos utilizar.

El diagnóstico puede variar en función de que éste se realice en fase aguda ó posteriormente a la reacción, una vez resuelta.

En fase aguda, es importante determinar si los síntomas se deben realmente a una reacción de hipersensibilidad a medicamentos; se trata de una oportunidad única para realizar en ese momento todas las pruebas analíticas que se estimen convenientes (50), tales como determinación de triptasa sérica, evaluación de enzimas que indiquen afectación hepática ó renal, presencia de eosinofilia...), dado que es poco probable que se repita.

Desafortunadamente, no hay una única manifestación clínica que sea específica de alergia a fármacos, por lo que una descripción exacta de la reacción, así como una detallada historia de exposición a los fármacos implicados junto con las pruebas analíticas que se hayan realizado en la fase aguda, nos orientarán al diagnóstico.

Se han propuesto modelos de cuestionario (51) con aceptable sensibilidad aunque poco específicos.

Además del cuestionario, que debe incluir los elementos detallados a continuación (tabla 2), se deben recoger todas las enfermedades concurrentes.

- Nombre y composición del fármaco sospechoso.
- Dosis y vía de administración
- Motivo de uso
- Síntomas durante la reacción
- Tratamiento de la reacción
- Tiempo desde la toma hasta que aparece la reacción
- Tolerancia previa del fármaco ó de otros de composición similar
- Fármacos tolerados a posteriori
- Existencia de reacciones previas
- Fecha en que tuvo lugar la reacción
- Visualización de material fotográfico que pueda aportar el paciente

Tabla 2. Elementos que deben incluirse en la historia clínica

### 3.2 Consentimiento informado

En el estudio de alergia a medicamentos, algunos procedimientos empleados pueden conllevar riesgos para el paciente, por ello debe ser informado, en términos comprensibles, de manera verbal y escrita, incluyendo el diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento. El consentimiento escrito es preciso antes de realizar cualquier prueba, salvo que la no intervención suponga un riesgo para el paciente, ó éste, no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso el derecho corresponderá a sus familiares ó personas allegadas al paciente (52). El consentimiento informado, debe incluir una serie de aspectos básicos, que se incluyen en la siguiente tabla (Tabla 3)

El propósito del consentimiento informado es proveer evidencia documental de que se ha producido la información, ésta ha sido entendida por el paciente y basada en la misma pueda tomar una decisión.

Otra función sería la protección legal de los profesionales de posibles denuncias por falta de información ó información insuficiente al paciente.

El consentimiento informado para un procedimiento ó episodio de un tratamiento, sólo autoriza a realizar al paciente ese procedimiento y no cualquier otro.

Así, ante una clínica sugestiva de reacción por hipersensibilidad, una vez informado el paciente de las características del estudio, y firmado por parte de éste el consentimiento informado, es posible proceder a la realización del mismo.

1. Nombre del paciente y del médico que informa sobre el procedimiento
2. Nombre del procedimiento a realizar, con explicación de:
  - Consecuencias seguras del procedimiento
  - Cómo se va a llevar a cabo.
3. Información de los riesgos típicos
  - Como consecuencia del procedimiento
  - Complicaciones frecuentes de ese procedimiento según estado actual de la ciencia (Lex artis); puede incluirse información de molestias probables.
4. Declaración del paciente de:
  - Que le han explicado sus riesgos típicos personalizados: los relacionados con sus circunstancias personales específicas.
  - Que le han explicado alternativas
  - Que conoce que en cualquier momento puede revocar el consentimiento
  - Satisfacción del paciente con la información recibida y porque le han sido aclaradas las dudas surgidas al leer este documento
  - Consentimiento para someterse a la intervención.
  - Fecha y firma del médico y del paciente.
  - Apartado para el consentimiento a través del representante legal, en caso de incapacidad del paciente.

Tabla 3. Aspectos que debe incluir el documento del consentimiento informado

### 3.3 Diagnóstico in vivo

Las pruebas in vivo para el diagnóstico de alergia a fármacos comprenden las pruebas cutáneas y la prueba de exposición controlada al medicamento.

#### 3.3.1 Pruebas cutáneas:

Desde principios de los 60, las pruebas cutáneas han sido la principal herramienta diagnóstica en la evaluación de reacciones mediadas por Ig E (53, 54)

A pesar de tener cierto grado de subjetividad en su evaluación, son de gran utilidad y constituyen un primer paso previo a la exposición al fármaco.

Las pruebas cutáneas en el estudio de medicamentos presentan una dificultad; se trata de encontrar el antígeno adecuado, ya que la reacción puede deberse al propio fármaco, a un metabolito ó un producto de degradación del mismo, estos últimos suelen ser de bajo peso molecular y actúan como haptenos, necesitando unirse a proteínas endógenas para formar un conjugado inmunogénico capaz de desarrollar la reacción alérgica.

Las reacciones alérgicas más estudiadas son las producidas por antibióticos betalactámicos; más del 50% de los trabajos sobre alergia a medicamentos

corresponden a este grupo de fármacos, de ahí que sea el modelo más importante y que mayor información nos aporta. (55)

La realización de las pruebas cutáneas está en relación al mecanismo fisiopatológico sospechado. Así, en la reacción inmediata a betalactámicos, la reacción mediada por Ig E puede demostrarse mediante una prueba intraepidérmica ó una prueba intradérmica (ID) positiva a los 20 minutos de su realización (56, 57). En las reacciones no inmediatas, mediadas a menudo por linfocitos T, las pruebas epicutáneas en parche ó las intradérmicas en lectura tardía (24 - 72 h) serían las indicadas (58).

En otros casos, en los que no hay un mecanismo inmunológico específico, como es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la única opción sería la exposición controlada.

Todos los antígenos farmacológicos que se prueban, pueden producir reacciones falsas positivas, que no indicarían alergia, sino que reflejan el potencial irritante del fármaco y de su preparación. Por ello, para estudiar la especificidad de la preparación, deben realizarse pruebas en sujetos que toleren el fármaco ( expuestos, no alérgicos); también es recomendable realizar las pruebas a un número de sujetos no expuestos nunca al fármaco, al menos 10, para excluir irritación.

En las reacciones de tipo inmediato, el valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas cutáneas es, generalmente, bajo. En cambio, en las reacciones no inmediatas, el VPN de la lectura tardía de las pruebas intradérmicas y también de las epicutáneas, parece ser bueno, ya que la mayoría de pacientes con resultado negativo, toleran el fármaco.

Cuando el resultado de la prueba es positivo, el paciente puede tener un riesgo de reacción si se le administra de nuevo ese fármaco, pero el hecho de que sea negativa no lo excluye (59).

Unas pruebas negativas pueden deberse a:

- Respuesta selectiva Ig E a otro fármaco ó metabolito diferente del estudiado. Esto puede deberse al hecho de que los responsables de la reacción sean los metabolitos fisiológicos, y no el fármaco activo por sí mismo. Además, muchos fármacos se comportan como haptenos, debiendo conjugarse con una proteína transportadora (carrier) antes de llegar a ser un alérgeno.

- Pérdida de sensibilidad de las pruebas cutáneas debido a la evolución natural de la alergia a fármacos.

La razón más común, es la baja sensibilidad de las pruebas cutáneas, que ocurre normalmente, cuando el estudio se realiza tiempo después de transcurrida la reacción (60). De ahí la importancia de realizar el estudio alergológico lo antes posible para evitar que influya en los resultados, obteniéndose menores porcentajes de positividad a medida que se incrementa el intervalo. Por ello, en ocasiones las pruebas se repiten pasado un mes, ya que las primeras actuarían como una dosis de recuerdo antigénico, de modo que se podría poner de manifiesto alguna positividad.

Para su realización, el paciente no debe presentar enfermedades infecciosas ni fiebre ni reacciones inflamatorias, salvo que se deban realizar con carácter urgente; siendo además necesario suprimir una serie de medicamentos previamente (61).

### **3.3.1 .1- Intraepidérmicas ó prick**

Se realiza puncionando la piel de la cara volar del antebrazo con una lanceta, a través de la solución alérgica.

Se emplean los preparados de administración parenteral y en caso de que el fármaco solo esté disponible vía oral, se puede triturar en un mortero y diluir en CINA ó vaselina (62), aunque puede contener componentes no farmacológicos (aditivos), y en caso de resultar positiva su lectura, éstos deben ser testados por separado.

La lectura se realiza a los 15-20 minutos, midiendo el diámetro medio de la pápula (suma de los diámetros ancho y largo, dividido entre dos) y eritema (63). Es una prueba fácil y segura, con una sensibilidad moderada- baja para reacciones alérgicas de tipo inmediato a medicamentos.

### **3.3.1 2- Intradérmicas**

Es más sensible, aunque menos específica, y al igual que las anteriores, existe la posibilidad de desarrollar una reacción sistémica ( urticaria ó anafilaxia), especialmente en las reacciones mediadas por Ig E ( 64,65), para evitar esto, se realizan cuando las pruebas intraepidérmicas son negativas y las dosis suelen ser entre 100 y 1000 veces menores que las empleadas en la prueba intraepidérmica, ya que el riesgo de aparecer síntomas sistémicos se sitúa entre un 0.5 y 17 %, sobre todo en pacientes con anafilaxia (66,67).

Consiste en la inyección en la cara volar del antebrazo de pequeña cantidad del alérgeno: 0.02-0.05 ml, en diferente lugar donde se le realizó el prick.

Dado que sólo existen preparados comerciales para penicilinas, se realizan con las preparaciones de administración parenteral, debiendo estar estéril y diluída de forma secuencial en 0.9 % CINA ó salino fenolado (0.5 % fenol en 0.9 % de Cl Na)

La lectura inmediata se realiza a los 20 minutos y a las 24-72 horas en caso de reacciones tardías.

Algunas veces, las pruebas son difíciles de interpretar, hasta un 16 % se consideran indefinidas o no interpretables (59, 67).

Otras veces, se producen falsos positivos, si la concentración del fármaco resulta irritante para la piel, ó el fármaco es histaminoliberador como ocurre en el caso de codeína ó quinolonas ó el fármaco está disuelto en una solución no fisiológica.

Grado	Eritema (en mm)	Habón (en mm)
0	< 5	< 5
+/-	5-10	5-10
1+	11-20	5-10
2+	21-30	5-10
3+	31-40	10-15 o seudópodos
4+	> 40	> 15 o con muchos seudópodos

Tabla 4. Criterios de King y Norman de evaluación de intradermorreacciones

### 3.3.1 3 - Epicutáneas.

Las pruebas epicutáneas en parche y con fotoparche se utilizan en el diagnóstico de dermatitis de contacto producidas por la aplicación tópica de medicamentos ó en casos de reacciones retardadas por la administración de fármacos por vía sistémica (68), una vez excluidas las reacciones de tipo inmediato.

Consisten en aplicar de forma bien directa ó vehiculizada (p. ej. vaselina) bajo oclusión, el fármaco a estudiar, al menos durante 48 horas y realizar la lectura a las 48-72 h. Una modificación de la misma es la prueba del fotoparche, que se utiliza cuando hay sospecha de reacción fototóxica ó fotoalérgica; aquí los parches se retiran a las 24 h y se aplica luz ultravioleta (UV), 5 ó 10 J/ cm<sup>2</sup> UVA sobre la piel, con lectura a los 2, 3 y 4 días.

Se debe emplear, a ser posible, la forma comercializada del fármaco responsable, diluído al 30 % en agua. Aunque siempre que sea posible se debe utilizar el principio activo puro, diluído al 10 % en vaselina, agua ó alcohol.

Las pruebas epicutáneas en parche se realizan sobre la piel de la espalda sana, no afectada ni tratada y se cubren con esparadrapo hipoalergénico. Tampoco debemos realizarlas sobre piel expuesta a UV de forma intensa previamente, al disminuir la reactividad de la misma.

Al igual que para la realización del resto de pruebas cutáneas, el paciente no puede tener fiebre, enfermedades infecciosas e inflamatorias y existe una serie de fármacos que se deben suprimir (tabla 5)

-Antihistamínicos:	
- Astemizol	1-2 meses
- Cetirizina, hidroxicina, azelastina, mizolastina, Ebastina, loratadina	3-10 días
-Cromoglicato, nedocromil, montelukast	No interfieren
-βadrenérgicos, antiH2, teofilinas	6-72 horas
-Antidepresivos: doxepina, imipraminas, fenotiazinas	> 10 días
-Corticoide tópico	2-3 semanas
-Corticoide sistémico	No siempre necesario suspender
-Ketotifeno	>7 días

Tabla 5. Intervalo necesario del cese de ciertos fármacos para la realización de pruebas cutáneas.

### 3.3.2 Pruebas de exposición controlada

También denominada prueba de provocación ó de tolerancia a medicamentos, se recurre a ella en muchas ocasiones; cuando las técnicas diagnósticas son de bajo rendimiento y también para confirmar o descartar la existencia de reactividad cruzada en algunos fármacos, como es el caso de las quinolonas.

Es imprescindible que el paciente esté vigilado durante la prueba y, antes de realizarla, se debe considerar la gravedad de la reacción previa, para evaluar el riesgo / beneficio.

La prueba de provocación estaría contraindicada cuando han existido situaciones de riesgo vital tanto de tipo anafiláctico, como otras, cuya patogenia no está aclarada, tales como necrolisis tóxica epidérmica, eritema exudativo multiforme.

También debe considerarse el estado de salud y la importancia del fármaco a estudiar para el paciente. Se seguirán las consideraciones establecidas por la Academia europea de Alergología (69), valorando a cada paciente de forma individualizada, así debería evitarse cuando suponga un riesgo para el paciente por presentar otras enfermedades ó durante el embarazo.

Se tendrá en cuenta el tratamiento que puede estar realizando el paciente, ya que algunos fármacos puedan interferir con la medicación a utilizar si se produce una reacción, como es el caso de betabloqueantes, debiendo ser

evitados antes de la prueba para no modificar el grado de respuesta a la medicación de rescate utilizada.

Los fármacos a administrar deben estar previamente preparados en cápsulas opacas, si se trata de medicación oral, pesados con balanza de precisión. En el caso de fármacos administrados por vía parenteral, lo ideal es utilizar cámaras de flujo laminar para elaborar preparados estériles, pero no siempre están accesibles, por lo que se utilizan diluciones a partir de los productos comerciales preparadas en suero fisiológico ó agua destilada.

En el caso de fármacos aplicados sobre mucosas, se preparan en vaselina ó agua destilada al igual que aquellos que se aplican en la piel.

Cuando existen varios medicamentos implicados, se deberá valorar cada fármaco por separado.

La pauta utilizada depende de cada fármaco, aunque siempre se comienza por dosis bajas que se incrementan de forma progresiva hasta alcanzar la dosis terapéutica. En el caso de reacciones inmediatas, el comité de medicamentos de la EAACI, aconseja comenzar la administración con una dosis entre 1/10000 y 1/10 de la dosis terapéutica, a intervalos de 30 minutos, debiendo permanecer hasta 2 horas tras la última dosis e incluso 3 horas en el caso de AINEs.

Si aparecen síntomas objetivables, la exposición se suspenderá, iniciando el tratamiento de la misma en función de la clínica que presenta.

En el caso de que el fármaco sea esencial para el paciente, no existan alternativas y se demuestre la sensibilización al mismo, es posible recurrir a la **desensibilización**.

### **3.4 Pruebas diagnósticas in vitro**

Estas pruebas tienen una serie de ventajas sobre las anteriores, así, es posible realizarlas en presencia de enfermedades cutáneas, son más rápidas y carecen de riesgos; aunque la sensibilidad es menor. Pueden ser:

- **pruebas serológicas:** determinación de Ig E específica ó determinación de mediadores como triptasa e histamina.
- **pruebas celulares:** pruebas ex vivo, en las que las células son estimuladas con un alergeno en unas condiciones adecuadas y se observa una respuesta biológica. Las más usadas son el test de activación de basófilos para las reacciones inmediatas (TAB) y el test de transformación linfoblástica (TTL) para las no inmediatas.

#### **3.4.1 Pruebas serológicas**

##### **3.4.1.1 Determinación de Ig E específica**

Existen técnicas disponibles comercialmente, aunque sólo para un escaso número de fármacos: betalactámicos, insulina, protamina y tiopental; una de las más utilizadas es el enzimoimmunoanálisis ImmunoCAP System FEIA.

La sensibilidad es baja en el caso de los antibióticos betalactámicos, aunque la especificidad es alta (83-100%) (70).

El radioinmunoensayo con Sefarosa se ha empleado para cuantificar Ig E específica a quinolonas con alta especificidad (100%) pero baja sensibilidad (31-54%) (71): En estos casos se detecta importante reactividad cruzada entre las diferentes quinolonas, con negativización de la Ig E específica, más lenta en los casos de atopia.

### 3.4.1.2 Determinación de triptasa e histamina

En los casos de anafilaxia, la determinación de histamina y/o triptasa pueden ser útiles para confirmar la participación del mastocito, realizando determinaciones seriadas. La diferencia se encuentra en el tiempo de detección de estos mediadores, así en el caso de la histamina permanece elevada sólo minutos tras la reacción y hasta 2 horas puede persistir la elevación de la triptasa.

### 3.4.2 Pruebas celulares

#### 3.4.2.1 Test de activación de basófilos

Se ha comenzado a utilizar en los años 90, reemplazando a métodos más antiguos en el diagnóstico in Vitro de las reacciones por hipersensibilidad como la liberación de histamina.

Con este test se determina la presencia de IgE específica a los diferentes alérgenos unida a la superficie de los basófilos, al aumentar la expresión de proteínas de membrana (CD 45, CD 63, CD 69 y CD 203c) (72).

En este test, tras la incubación de las células con los alérgenos en caso de producirse la degranulación (73) se produce el aumento de la expresión de CD63, proteína de 53 KDa que se expresa, no solo en los gránulos del basófilo y en la superficie de éste cuando se activa, sino también en monocitos, macrófagos y plaquetas.

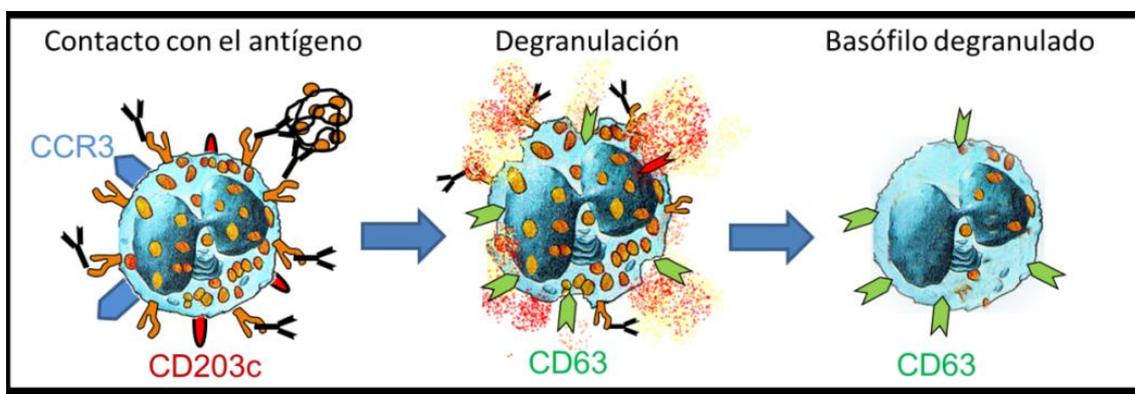


Figura 7. Fundamentos del Test de activación de basófilos (TAB)

Existen diferentes estrategias, tanto para discriminar los basófilos del resto de leucocitos, como para medir su estado de activación, siendo los dos principales

marcadores utilizados el CD63 y el CD203c, moléculas detectadas mediante citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos.

El TAB sólo se puede realizar para aquellos fármacos disponibles en fase soluble. Se precisa al menos que haya 200 basófilos en cada tubo a examinar, aunque es preferible que haya 600-1000 basófilos para minimizar la variación.

Los estudios clínicos se han realizado con diferentes fármacos, obteniéndose resultados heterogéneos, en función de los diversos protocolos empleados, diferentes criterios de inclusión ó tiempo transcurrido desde la reacción.

### **3.4.2.2 Test de transformación linfoblástica (TTL)**

Es el método in Vitro más empleado en el diagnóstico de reacciones no inmediatas a fármacos, en el cual se produce una reactivación de linfocitos T específicos tras la exposición in vitro al medicamento implicado o a otro con reactividad cruzada. El valor diagnóstico es controvertido, dependiendo la sensibilidad y especificidad del tipo de reacción y fármaco implicado (74,75). Se ha demostrado en diferentes estudios, con un número limitado de pacientes, una sensibilidad del 60-70 % y una especificidad entre 85-100 % (76).

En Europa el 65 % de los TTL se utilizan para el diagnóstico de alergia a antibióticos, AINEs y anticonvulsivantes, siendo de utilidad en el exantema maculopapular, exantema fijo, síndrome de hipersensibilidad, pustulosis aguda exantemática y DRESS (77), en cambio esta prueba es menos útil para SSJ/NET (78,79).

Es interesante el hecho de que se pueda observar una respuesta positiva incluso 10 años después de transcurrida la reacción (80), aunque sólo hay estudios de sensibilidad para betalactámicos, situándose entre un 60-70 % y una especificidad del 92% (81).

Para mejorar la técnica se han añadido células presentadoras de antígeno al TTL como las células dendríticas, lo que consigue aumentar la sensibilidad.

Ha demostrado ser útil con diferentes fármacos: antibióticos betalactámicos, heparinas y medios de contraste radiológicos.

Como inconvenientes, es una técnica laboriosa y en ocasiones es difícil relacionar el resultado con la situación clínica; la presencia de células en proceso de proliferación puede deberse a células no efectoras, así un TTL positivo puede deberse a una señal de contacto previo con el fármaco, memoria inmunológica ó proliferación de linfocitos T reguladores.

## 4. QUINOLONAS

### 4.1 Importancia

Las quinolonas, son antibióticos de uso muy frecuente en la práctica clínica diaria, tanto en el ámbito hospitalario como fuera de éste, dado su amplio espectro frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Su prescripción ha ido en aumento, tanto en el tratamiento de infecciones urinarias como respiratorias (82):

- En Estados Unidos se prescriben anualmente 270 millones de este grupo antibiótico (83).

- En España, las fluorquinolonas suponen el segundo grupo antibiótico más empleado, sólo superado por los betalactámicos (84).

Según el informe elaborado por la Comisión de Infecciones del Hospital General de Alicante (HGUA) de fecha 16 de marzo de 2015, que se realiza dentro del programa de optimización del uso de antimicrobianos, evaluando el consumo de antibióticos en los años 2012, 2013 y 2014 ( ( figura 8):

- El consumo de antibióticos en el HGUA sigue una tendencia ascendente, con una prevalencia de pacientes tratados con antimicrobianos superior comparada con Europa y 6 % por encima de la media de España.
- Las quinolonas, constituían el grupo de antibióticos más empleado en el ámbito hospitalario, superando a los betalactámicos.

**Prevalencia de Uso de Antimicrobianos en Pacientes Hospitalizados. Hospital General Universitario de Alicante – España – Europa. Años 2012 - 2016.**

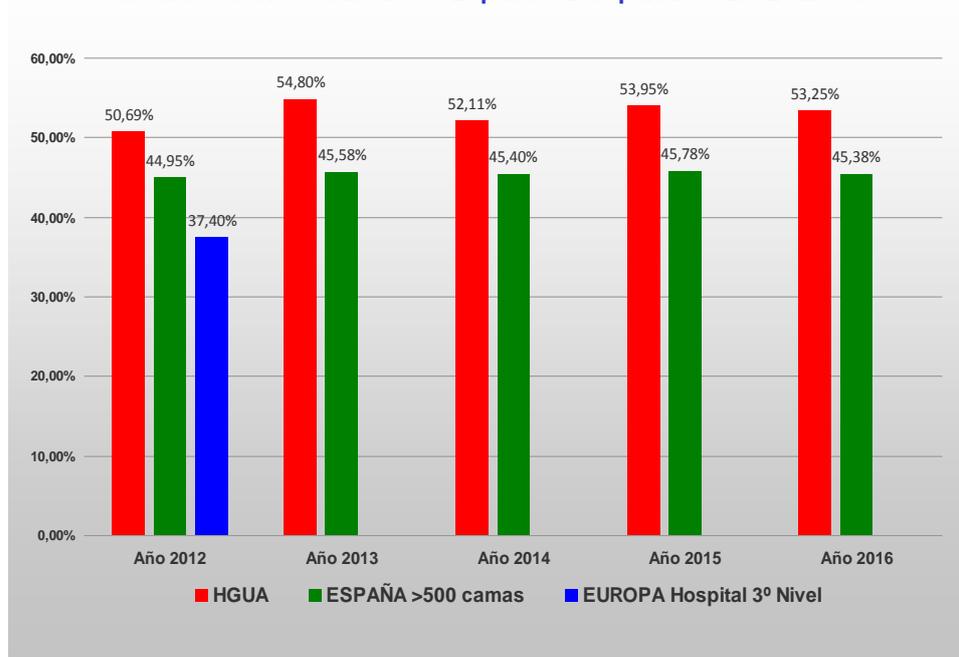


Figura 8. Fuente: EPINE-EPPS 2012-2016. Epidemiología. Servicio de Medicina Preventiva.

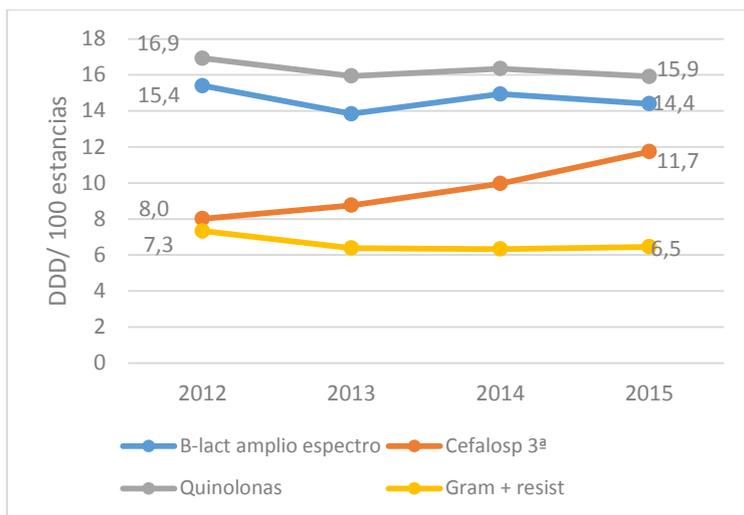


Figura 9. Evolución del consumo de Antibióticos en el HGUA en los últimos años

Principio activo	DED acumuladas de enero a diciembre					
	2012	2013	2014	2015	2016	Δ%15-16
Levofloxacino	100,0	90,4	93,2	100,6	92,5	-8,0
Ciprofloxacino	69,3	69,0	70,3	58,6	58,5	-0,1

Tabla 6. Tabla comparativa consumo de antibióticos en el HGUA del grupo J01 periodo 2012 - 2016. DED: dosis diarias expandidas por estancia

## 4.2 Historia y estructura

El término quinolona, deriva de quinolina, el núcleo aromático presente en los alcaloides de la quina y otros antipalúdicos clásicos, ya que de éste deriva la estructura básica de todas ellas (85). El origen se remonta al año 1962, cuando Leshner, en la búsqueda de nuevos antipalúdicos sintéticos, obtuvo accidentalmente ácido nalidixico; compuesto que cinco años después se convirtió en la primera quinolona de uso clínico como antiséptico urinario (86) El núcleo central de su estructura es un anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína:

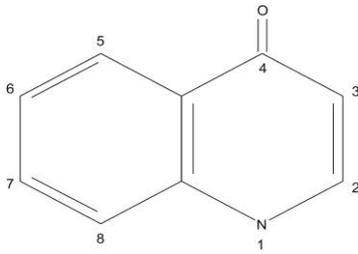


Figura 10: núcleo de las quinolonas

Los ácidos quinoloncarboxílicos, carboxiquinolonas ó **4-quinolonas** son un grupo de antibacterianos sintéticos relacionados con el ácido nalidíxico.

El ácido nalidíxico es activo frente a bacterias gram negativas, pero dado que solo alcanza concentraciones bactericidas en la orina, su empleo se limita al tratamiento de las infecciones del aparato urinario.

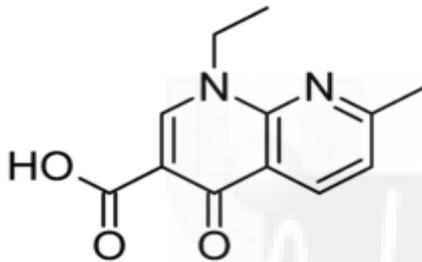


Figura 11. Acido nalidíxico

La adición de un radical piperazinil en la posición 7, como en el ácido pipemídico, le confiere cierta actividad frente pseudomonas (87). La flumequina fue la primera 4-quinolona fluorada sintetizada, pero no tiene grupo piperazinil. La adición de un átomo de flúor en posición 6 y un grupo 7-piperazinil dio lugar en los 80 a los derivados fluorados, proporcionando un aumento en la capacidad de penetración a la célula bacteriana y un incremento de la afinidad por la girasa; así, las **6 fluorquinolonas** poseen un espectro de actividad más amplio y propiedades farmacocinéticas más adecuadas para el tratamiento de infecciones sistémicas, además de menor toxicidad. Ya en los años 90, surgen cambios en su estructura según los sustituyentes en las posiciones 1,5, 7 y 8 que les confieren mayor espectro, además de explicar las diferencias en cuanto a vida media, toxicidad y actividad antimicrobiana.

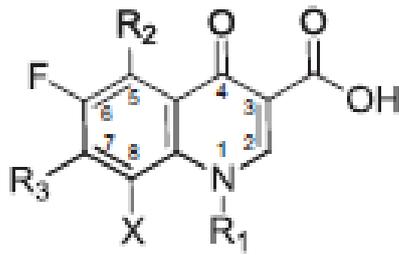


Figura 12. Estructura de fluorquinolonas

### 4.3 Clasificación:

Las quinolonas constituyen uno de los grupos antimicrobianos de mayor evolución.

El desarrollo cronológico de las distintas quinolonas ha permitido clasificarlas en distintas generaciones (88), (tabla 7):

- **1ª generación** (figura 13), cubren frente enterobacterias, excepto serratia y pseudomona, siendo la mayoría de Gram positivos resistentes. Se incluiría en este grupo: Acido nalidíxico, Acido oxoliníco, ácido oxonílico, cinoxacina.

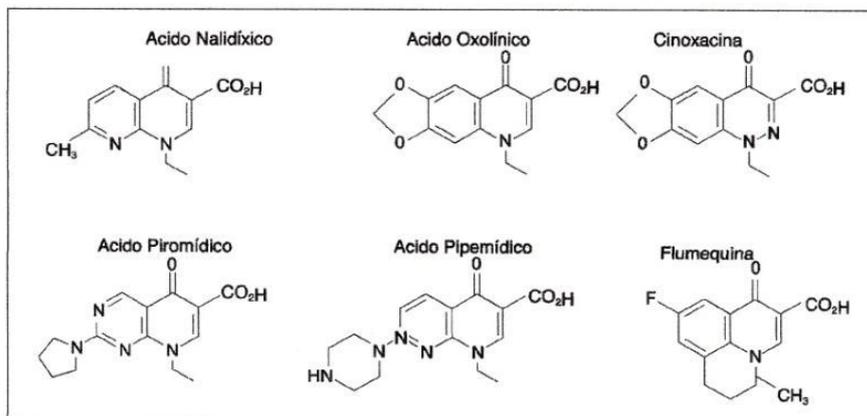


Figura 13. Quinolonas de primera generación

- **2ª generación** ( figura 14), gracias a la introducción del átomo de flúor en posición 6, amplía su espectro a pseudomonas,

enterococos y estafilococos, así como Gram negativos, y en el caso de ciprofloxacino, además, incluye micoplasma, gardenerella, listeria, legionella y micobacterium tbc,. con concentraciones eficaces en la mayoría de los tejidos. En este grupo figuran: norfloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, lomefloxacino, temafloxacino, pefloxacino y fleroxacino.

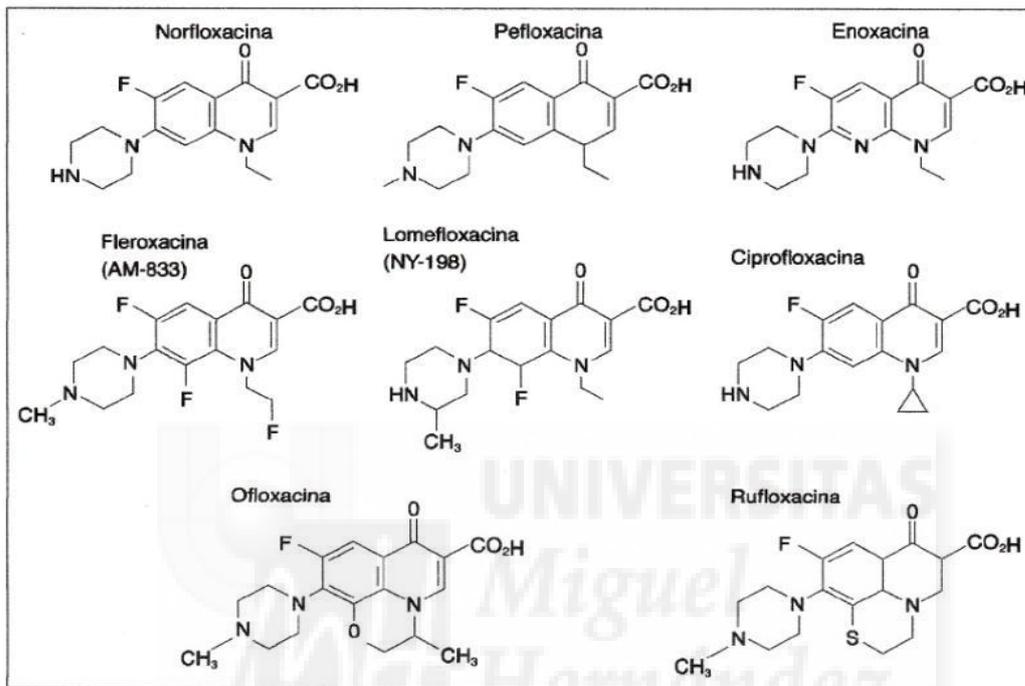


Figura 14. Quinolonas de segunda generación

**Lomefloxacino:** se distribuye ampliamente por todos los tejidos, se excreta en su mayor parte por orina de forma inalterada y una pequeña parte en forma de metabolitos presenta amplia incidencia de reacciones fototóxicas. En España se emplea como colirio.

**Temafloxacino:** de propiedades similares al ciprofloxacino, fue retirado en 1992 por efectos adversos graves: hipoglucemias, alteraciones hepáticas, anemia hemolítica, alteración renal, anafilaxia y muerte.

**Pefloxacino:** similar al ciprofloxacino con semivida de eliminación plasmática más prolongada y con amplio metabolismo, siendo el Norfloxacino su metabolito principal. Se ha utilizado en lepra. Se utiliza por vía oral en nuestro país.

**Fleroxacino:** similar al ciprofloxacino, pero con mayor biodisponibilidad sistémica y semivida de eliminación más prolongada. Presenta una alta incidencia de efectos adversos.

- **3ª generación** de quinolonas (figura 15): corresponden a fármacos con sustituciones metilo en 5 y flúor en 8 (sparfloxacino), amino en 5 (grepafloxacino) ó metilo en 8 (gatifloxacino).

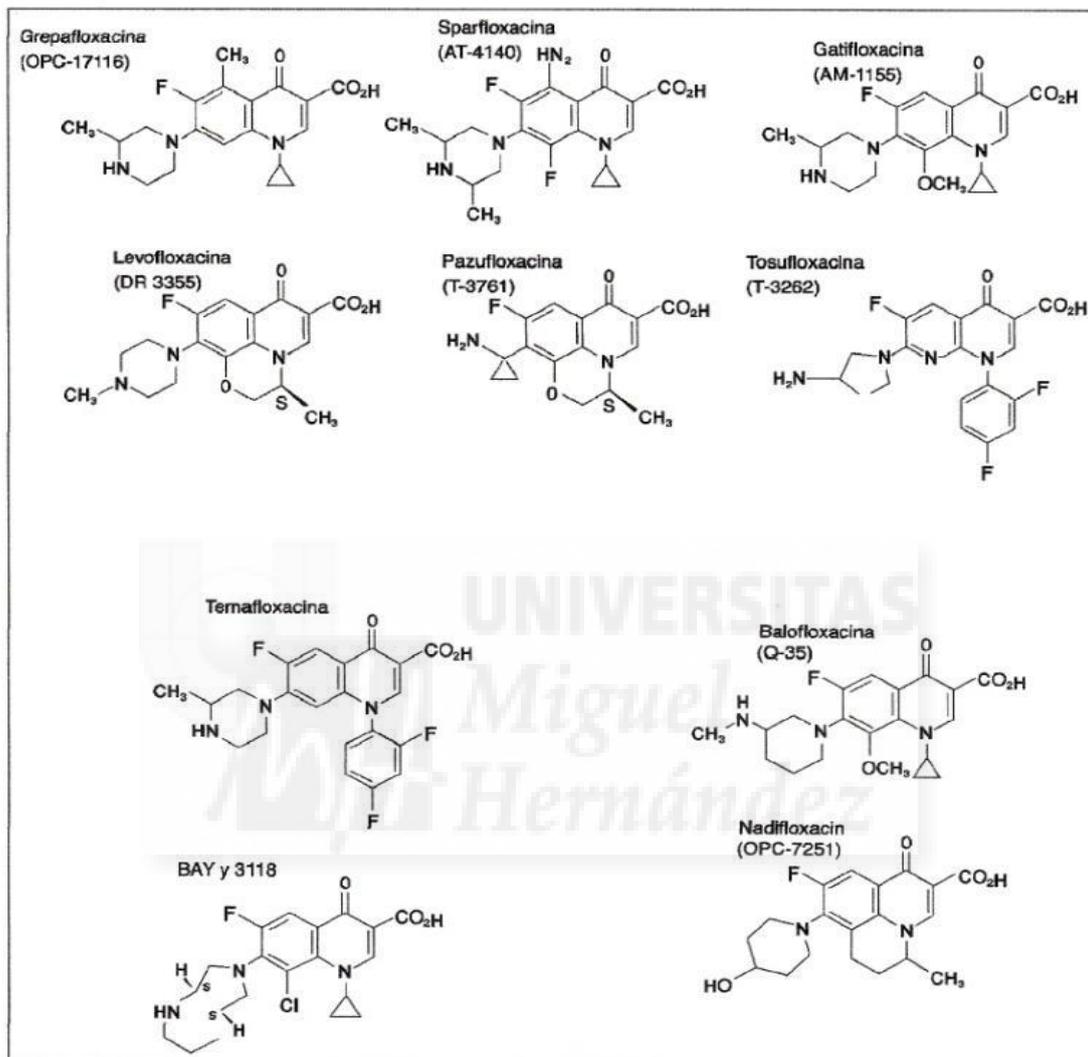


Figura 15. Quinolonas de tercera generación

El levofloxacin, corresponde a un L-enantiómero de ofloxacin, característica que le dota de una actividad antibacteriana propia de este grupo de tercera generación.

Tosufloxacin sólo se emplea en investigación con uso oftálmico.

Sparfloxacin: se trata de un fármaco más activo in vitro frente micobacterias y bacterias Gram +. No se encuentra disponible en nuestro país. Produce alargamiento del QT y elevada fototoxicidad (4-25 veces respecto otras quinolonas).

Grepafloxacin: propiedades similares a ciprofloxacino, fue retirado en 1999 por toxicidad cardiovascular al producir prolongación del QT.

Gatifloxacin: similar a ciprofloxacino, no comercializado en España.

- **4ª generación** (figura 16), con mayor cobertura antimicrobiana, mejor absorción oral, buena penetración tisular, favorable seguridad, tolerabilidad e importante efecto postantibiótico, lo que ha hecho que se empleen de forma sistémica en infecciones de diferentes órganos. Incluye: moxifloxacino y otros fármacos como trovafloxacino y clinafloxacino.

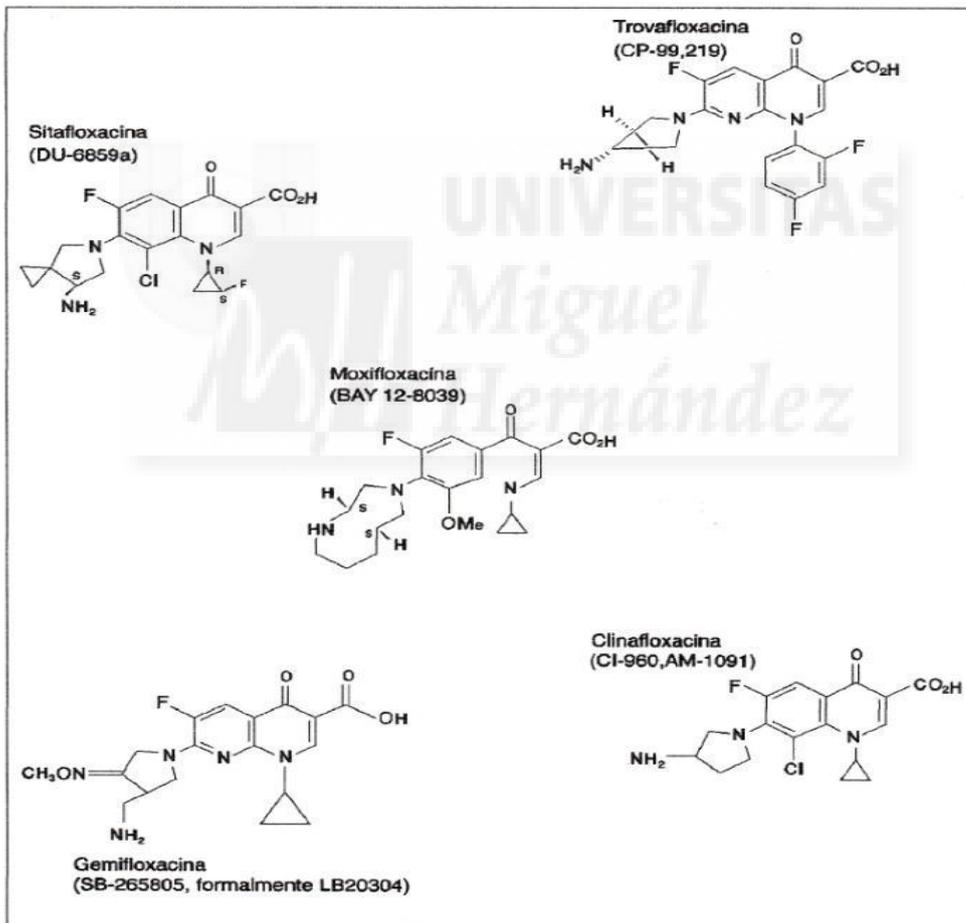


Figura 16. Quinolonas de cuarta generación

Tabla 7. Clasificación de las quinolonas por generación

1ra. Generación	2da. Generación	3ra. Generación	4ta. Generación
Ácido nalidíxico (oral)	Ciprofloxacino (oral, inyección)	Levofloxacino (oral, inyección)	Moxifloxacino (oral, inyección)
Ácido oxolínico (oral)	Enoxacino (oral)	Esparfloxacino (oral)	Clinafloxacino (inyección)
Ácido pipemídico (oral)	Fleroxacino (oral, inyección)	Tosufloxacino (oral)	Gatifloxacino (oral, inyección)
Ácido piromídico (oral)	Lomefloxacino (oral)		Gemifloxacino (oral)
Cinoxacino (oral)	Norfloxacino (oral)		Balofloxacino (oral)
Rosoxacino (oral)	Ofloxacino (oral, inyección)		Pazufloxacino (oral, inyección)
	Pefloxacino (oral, inyección)		Sitafloxacino (inyección)
			Trovafloxacino (oral, inyección)

#### 4.4 Mecanismo de acción

Presentan acción bactericida contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, al bloquear la duplicación bacteriana del ADN, por actuar tanto sobre la topoisomerasa II como sobre topoisomerasa IV:

- Inhiben la DNA - girasa (topoisomerasa II) (89) de los Gramnegativos, impidiendo la replicación del DNA bacteriano, al bloquearse la acción de la enzima que libera el superenrollamiento del ADN.
- Actúan sobre la topoisomerasa IV de Grampositivos, a concentraciones más elevadas, impidiendo la separación de las moléculas hijas del ADN.

Ambas enzimas (90) son vitales para la vida de la bacteria, en el sentido de que la transcripción, replicación, reparación y almacenamiento del ADN depende indirectamente del buen funcionamiento de dichas enzimas; inhibir estas enzimas da como resultado la aniquilación de la bacteria.

Interrumpe la reproducción bacteriana y la replicación del ácido ribonucleico, se necesita que estén separados los dos cordones de la doble hélice del ADN. Sin embargo, todo lo que separe los cordones ocasiona un desenrollado o un superenrollado positivo excesivo del ADN. Este proceso es regulado por la ADN girasa, la cual se encarga de la introducción continua de superespiras negativas, lo que alivia el enrollamiento del ADN.

Tienen una acción bactericida rápida, que es dosis dependiente (en relación con la concentración del antibiótico).

La complejidad de interacciones con las distintas topoisomerasas es la base de los diferentes espectros antibacterianos de las quinolonas.

#### 4.5 Características químicas

Las características químicas de las quinolonas desempeñan un importante papel, ya que influyen sobre su comportamiento en sistemas biológicos.

- **Efecto quelante:**

Las quinolonas poseen una función carboxilato, que por sí misma posee la capacidad de formar sales con iones metálicos. La presencia de un carbonilo en la posición C3 adyacente al carboxilato hace un efecto quelante en virtud de su carácter extractor de densidad electrónica, lo cual se combina para formar fuertes quelatos metálicos. Los quelatos metálicos con los iones de metales de valencia superior como, por ejemplo, aluminio (III), magnesio (II), calcio (II), hierro (II y III) y cobre (II), usualmente conlleva a la formación de complejos metálicos insolubles en agua que pueden interferir con los niveles óptimos de concentración en sangre de la quinolona. Esto no sólo es inconveniente desde el punto de vista de formulación del fármaco, sino también por la interacción con alimentos (especialmente derivados lácteos), con otros medicamentos (como los antiácidos a base de aluminio y magnesio) y también su interacción con suplementos alimenticios que contengan sales de hierro como fuente de hierro adicional.

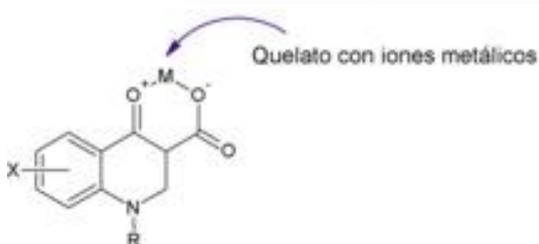


Fig 17. Efecto quelante de las quinolonas.

El problema de la quelatización puede ser evitado administrando conjuntamente un medio ácido para así prevenir la formación del carboxilato al favorecer la formación de la forma ácido carboxílico de la función carboxilato. Si tal coadministración es imposible, entonces es necesario asegurarse de que el paciente no coma nada una hora antes o una hora después de la administración del fármaco (91).

- **Carácter ácido-base**

Aunque la primera generación de quinolonas contiene un número alto de ejemplos de moléculas enteramente ácidas y de carácter hidrofóbico, el grueso de las quinolonas de importancia clínica usadas en la actualidad poseen un carácter anfotérico que muestran una marcada hidrofiliidad. De esta manera, las nuevas quinolonas poseen mínima solubilidad en disoluciones con pH cercanos o parecidos a los pH neutrales existentes en los tejidos celulares. Estas quinolonas son sales mucho más solubles en los extremos del espectro de acidez

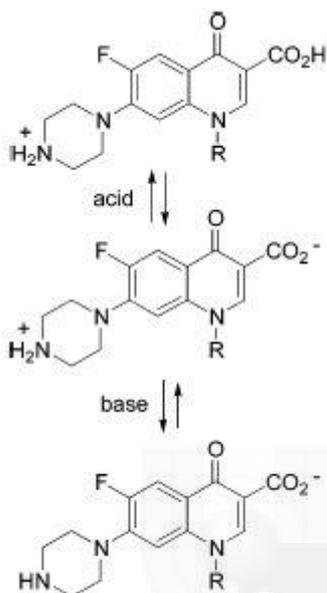


Fig 18. Carácter anfotérico de las quinolonas

Puede notarse y deducirse, que, en un medio alcalino, la quinolona tiene una carga negativa que favorece su solubilidad en agua; a medida que se modifica el pH del medio hacia valores más ácidos, se alcanza el punto isoeléctrico de la molécula con dos especies cargadas en equilibrio (mejor conocido como zwitterión). Esta forma de la molécula se alcanza en valores de pH casi neutros, la cual se encuentra en equilibrio con la forma no cargada de la molécula (la forma que más se logra absorber a los pH neutros en los que se requiere absorber el medicamento). Este es un tema de decisiva importancia, ya que se sabe que en los tejidos de mamíferos y en las paredes celulares de las bacterias las quinolonas entran por toma pasiva o atravesando porinas (92,93). Por tanto, la biodisponibilidad del fármaco administrado por vía oral se puede predecir mediante la medición del coeficiente de partición en condiciones fisiológicas y, aún más, dado que la quinolona puede formar sales insolubles con disoluciones buffer, particularmente cuando dichos buffer tienen iones multivalentes, entonces debe tomarse en consideración la naturaleza del buffer (94). Ya que es deseable suministrar las quinolonas por medio de inyecciones, es común preparar disoluciones ácidas del antibiótico y suministrarlas vía infusión, para que su integración al torrente sanguíneo sea lenta y evitar, así, un dolor o constricción de canales sanguíneos debido a la posible precipitación de la quinolona.

#### 4.6 Interacción con neurotransmisores

La similitud estructural con los agonistas gabaérgicos, condiciona que puedan desplazar el GABA de sus receptores, esto estaría en relación con la cadena lateral en la posición 7 de las quinolonas. El disminuir la inhibición gabaérgica, conllevaría una estimulación del SNC, lo que explicaría los efectos de las quinolonas sobre el SNC incluidas las convulsiones, sobre todo si se administran concomitantemente con teofilinas y AINEs.

El levofloxacin tiene la menor penetración en SNC, por tanto, es la que se asocia con menor neurotoxicidad (95).

#### 4.7 Indicaciones de uso de quinolonas

- Infecciones de vías urinarias
- Prostatitis
- Infecciones de transmisión sexual: incluye *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*.
- Infecciones del tubo digestivo y del abdomen con los siguientes gérmenes: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, vibrión colérico, diarrea en el paciente con sida y elimina el estado del portador fecal crónico. Es efectiva para tratar episodios de peritonitis en los enfermos renales sometidos a diálisis peritoneal.
- Infecciones de vías respiratorias
- Tienen poca actividad in vitro contra el *Streptococcus pneumoniae* y contra bacterias anaerobias, y es un factor limitante principal del empleo de las quinolonas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y en la bronquitis de origen comunitario.
- Infecciones de huesos, articulaciones y tejidos blandos:
  - La terapéutica de la osteomielitis crónica obliga a utilizar, durante semanas o meses, antibióticos que sean efectivos contra cepas de *Staphylococcus aureus* y contra bacilos gram negativos. Han ocurrido casos de ineficacia en el tratamiento, por aparición de resistencia en cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

En el **ANEXO I** se incluyen las fichas técnicas de ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

#### 4.8 Farmacocinética e interacciones

Las quinolonas se absorben bien en el tracto gastrointestinal superior tras la administración oral, alcanzando una alta biodisponibilidad. Tienen una baja unión a proteínas plasmáticas, lo que unido a su solubilidad y grado de ionización hacen que se difundan ampliamente y alcancen concentraciones

elevadas en los tejidos, atravesando barreras sobre todo si existe inflamación y penetran bien en las células sobre todo macrófagos y polimorfonucleares (87). Las vías de eliminación difieren según las distintas quinolonas. Suele ser renal, como fármacos inalterados para el ofloxacino y lomefloxacino; biliar para el pefloxacino y mixta para el ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino y norfloxacino. En general alcanzan concentraciones elevadas en orina.

Las fluorquinolonas producen diferentes metabolitos reactivos (desconocidos), capaces de unirse a proteínas; en el caso del ciprofloxacino se han identificado al menos 4 metabolitos activos.

La biodisponibilidad es mayor en el caso del moxifloxacino (cerca del 90%).

La vida media plasmática varía de 3 a 5 horas, con el norfloxacino y el ciprofloxacino, hasta 20 horas con la esparfloxacina. El volumen de distribución es grande y las concentraciones en la orina son mayores que las observadas en el suero.

Las quinolonas pueden presentar una reducción de la biodisponibilidad cuando se administran con antiácidos que contienen aluminio, magnesio o calcio, con sales de hierro o cinc, probablemente por formarse complejos que se absorben escasamente.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden incidir en los efectos estimulantes de las quinolonas sobre el SNC.

#### **4.9 Efectos adversos**

Inicialmente fueron considerados antibióticos muy seguros, pero con la experiencia se hicieron evidentes varios efectos adversos.

La presencia de estos efectos adversos es mayor en algunos grupos, como ocurre con pacientes HIV +.

La prevalencia estimada de reacciones adversas a quinolonas se encuentra entre el 2-10 %, entre los más frecuentes se encuentran los gastrointestinales (3-17 %), SNC (0.9-11 %): cefalea, vértigo, mareos, somnolencia, confusión..., a nivel de piel: eritema, prurito, fotosensibilidad... también pueden producir nefritis intersticial, deterioro de la función renal, toxicidad a nivel hematológico, afectación ocular, fototoxicidad...

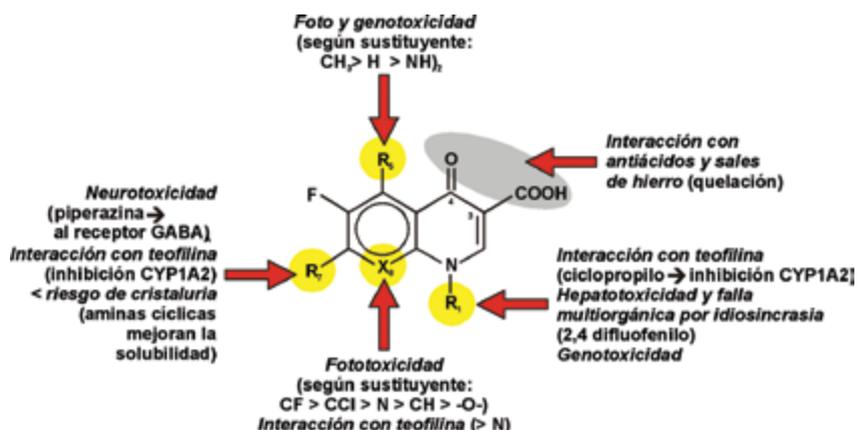


Figura 19. Estructura química de las fluoroquinolonas y efectos adversos relacionados.

La capacidad fotoalérgica de las fluoroquinolonas proviene de su capacidad de unirse covalentemente a proteínas después de exponerse a la luz ultravioleta (96).

Los efectos tóxicos potenciales a nivel de cartílago donde se concentran inhibiendo la síntesis de proteoglicanos, pueden ocasionar lesiones irreversibles con artropatías deformantes, de ahí que estén contraindicadas en niños, adolescentes, lactancia y embarazo.

Las fluorquinolonas pueden ocasionar daño tendinoso, incluso rotura a nivel de tendón de Aquiles, esto ocurre en 0.08 %-0.2% de pacientes (97), más frecuente si se usan concomitantemente con corticoides y en relación con la edad (98); menos frecuente a otros niveles. Para otros autores, la incidencia de este efecto es especialmente rara, con menos de un caso por 10.000 personas/año. (99)

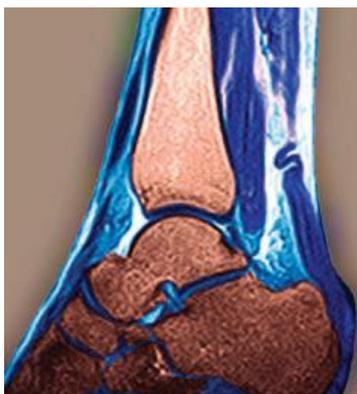


Figura 20. Imagen de rotura tendón Aquiles causada por fluorquinolona

La tendinopatía asociada a fluorquinolonas, podría deberse en parte a la degradación del colágeno (100, 101), existiendo la posibilidad de que esta patología ocurra de forma similar a nivel del tejido conjuntivo ocular

produciendo patología oftálmica del tipo desprendimiento de retina (102), con riesgo 4-5 veces superior en relación con el uso de estos fármacos. Revisiones efectuadas por Chui y col (103), concluyen que el riesgo es mínimo, estimando 4.85 por cada millón de prescripciones, otros estiman que el riesgo es 1.68 veces superior respecto a un paciente considerado no de riesgo.

En algunos casos, los efectos adversos han supuesto la retirada del fármaco, así en 1999 se suspendió Trovafloxacino por producir hepatitis agudas con muerte en algún caso. En otros, su utilidad ha quedado relegada a uso veterinario, como es el caso del difloxacino ó enrofloxacino.

En los últimos años, han surgido varias publicaciones advirtiendo del riesgo de su uso tan extendido, poniendo énfasis en sus efectos adversos, especialmente a nivel cardiaco: alargamiento del intervalo QT (104), arritmias ventriculares (Torsades de Pointes) (105). Esta toxicidad cardiaca, fue el motivo de la retirada en los años 1999 y 2001 de sparfloxacino y grepafloxacino, respectivamente (104, 106).

La FDA (107, 108) ha emitido recientemente un informe acerca de la seguridad del uso de fluorquinolonas, indicando que su uso debe limitarse, no debiendo ser empleadas en infecciones no complicadas bronquiales, sinusales o urinarias, en las que existen otras opciones terapéuticas.

FRECUENCIA	TIPO DE EFECTO ADVERSO	EFFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS
< 5%	Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia
< 5%	Neurológicos	Cefalea, mareos, trastornos del sueño, cambios de humor, confusión, delirium, temblor, trastornos psicóticos
< 1%	Hepáticos	Aumento transitorio de transaminasas, hepatitis, insuficiencia hepática <sup>1</sup>
< 1%	Renales	Cristaluria, hematuria, nefritis intersticial, nefropatía, insuficiencia renal <sup>2</sup>
< 1%	Dermatológicos	Rash, prurito, fotosensibilidad <sup>3</sup> , urticaria
< 1%	Musculoesqueléticos	Artropatía, tendinitis, rotura tendinosa <sup>4</sup>
< 1%	Cardiovasculares	Hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT <sup>5</sup>
< 1%	Otros	Fiebre, angioedema, broncospasmo, vasculitis, interferencia con el metabolismo de la teofilina

<sup>1</sup>Trovafloxacino, <sup>2</sup>temafloxacino, <sup>3</sup>sparfloxacino, <sup>4</sup>pefloxacino, <sup>5</sup>grepafloxacino y sparfloxacino.

Tabla 8. Efectos adversos de quinolonas según frecuencias

#### 4.10 Resistencias

A pesar de su reciente aparición, la prescripción de quinolonas ha sido exponencial en los últimos años, tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario. No siempre constituyen la primera opción terapéutica, dado que su uso indiscriminado puede conllevar un aumento de resistencias.

Las infecciones resistentes a antibióticos afectan en Estados Unidos a 2 millones de personas y se asocian a 23.000 casos de muerte al año según informes de la CDC (109).

En USA, el consumo de antibióticos durante el año 2010 fue de 506 por cada 1000 habitantes, estimando que sólo 353 tenían indicación precisa, de ahí que se estén estableciendo objetivos para que en el año 2020 se reduzca el uso inapropiado un 50 % (110).

El uso de fluoroquinolonas en aves de corral y ganado hizo posible que las cepas de las bacterias resistentes a los antibióticos y agentes patógenos en los animales entren en el cuerpo humano. Por consiguiente, algunas versiones humanas de este medicamento no resultaron eficaces para el tratamiento de personas infectadas por estas bacterias, que en los humanos se volvieron resistentes a los antibióticos.

Son numerosas las publicaciones dirigidas a encontrar métodos de detección de residuos antibióticos en tejidos animales, con el fin de evitar problemas de resistencia, además de hipersensibilidad (111,112).

La resistencia a la ciprofloxacino aumentó notablemente entre las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, con una prevalencia del 80% en algunas instituciones. Preocupa la disminución de la sensibilidad a las quinolonas y el aumento de resistencia en algunas cepas de *E.coli*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter*, y *N. gonorrhoeae*, por lo general altamente sensibles. Esto se debe, probablemente, al uso inapropiado de las quinolonas en la práctica veterinaria.

Las fluoroquinolonas suelen prescribirse para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales graves, entre ellas las provocadas por *Campylobacter* y *Salmonella*. *Campylobacter* representa cerca de dos millones de casos de la enfermedad y 100 muertes cada año, y a *Salmonella* se atribuyen 1,3 millones de casos y 500 muertes al año. Muy pocas bacterias se encontraron resistentes a las fluoroquinolonas hasta que estos fármacos comenzaron a utilizarse en aves de corral en 1995. En 1998, el 13 por ciento de los casos de *Campylobacter* estudiados en seres humanos fueron resistentes a las fluoroquinolonas, y en 1999 casi el 18 por ciento de casos de *Campylobacter* se encontraron resistentes.

Después de la información recolectada, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud han abogado durante años por su prohibición (113).

En los últimos años, el número de **bacterias resistentes** a quinolonas ha ido aumentando (88). Esto puede ocurrir durante el tratamiento, especialmente en infecciones por *Pseudomonas* y *Serratia*. Dicha resistencia tiene lugar por la mutación del gen que codifica la síntesis de la cadena polipeptídica que forman las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la DNA-girasa, lo que impide la unión de la quinolona a este enzima; en el caso específico de algunas quinolonas contra bacterias grampositivas (gemifloxacina y esparfloxacina), las mutaciones se producen en la subunidad C de la topoisomerasa IV. El grado de resistencia se relaciona con el número de mutaciones en esas subunidades.

Otros mecanismos de resistencia que desarrollan algunas bacterias gramnegativas están relacionadas con la permeabilidad bacteriana, disminuyendo la penetración intracelular del antibiótico y la actividad de transportadores activos endógenos que provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior y por lo tanto, impide la entrada de estos antibióticos a la bacteria. Estos mecanismos de resistencia, pueden manifestarse solos ó en combinación, aunque in vivo parece que el aumento en el grado de resistencia se debe al desarrollo de varios mecanismos simultáneamente.

## 5. ALERGIA A QUINOLONAS, ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 5.1 Prevalencia

Las quinolonas, antibióticos de amplio espectro, muy utilizados en la práctica clínica, pueden inducir reacciones tanto inmediatas (Ig E mediadas) como tardías (mediadas por linfocitos T) con una frecuencia de 2-3 % de pacientes tratados (114).

Según otras fuentes, las reacciones alérgicas a quinolona son poco frecuentes, 0.1-2% de los tratamientos (115), aunque puede estar subestimada al no declararse a los servicios de farmacovigilancia ó publicaciones científicas (116).

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a quinolonas oscilan entre 0.4% y 2% (117, 118,119), siendo el tercer grupo farmacológico asociado con reacciones de hipersensibilidad, por detrás de los antiinflamatorios y los antibióticos betalactámicos en población española (44).

La frecuencia de diagnóstico de alergia a quinolonas, en relación con otros medicamentos, varía de 0.56 % (120) a 1.9 % (121) de todos los diagnósticos de alergia a medicamentos realizados, según grupos españoles en el año 1997. En la última década, las reacciones por hipersensibilidad a quinolonas parecen haberse incrementado, siendo ahora probablemente los antibióticos no

betalactámicos más frecuentemente implicados en reacciones alérgicas (44).

La incidencia de reacciones anafilácticas entre las diferentes fluorquinolonas (FQ) ha sido documentada cada vez con mayor frecuencia en la última década, aunque no es conocida. Durante el primer año de utilización de ciprofloxacino (CF) en EEUU (1987-8) se detectaron 12 casos entre 972.000 prescripciones (122).

En el caso de levofloxacino (LF), sería de una por cada millón de pacientes, basado en 130 millones de prescripciones (123).

Un aumento de reacciones anafilácticas se ha reportado entre la población alemana desde el año 2000, principalmente debidas a moxifloxacino (MF) (124). En estudios llevados a cabo en España, en pacientes con hipersensibilidad inmediata a fluorquinolonas; moxifloxacino estaba implicado en el 63.2% de los casos, seguido por ciprofloxacino en 28.9% y levofloxacino en 7.9 % (71), sin que se hayan identificado las razones por las que se han incrementado las reacciones por moxifloxacino en los países en los que está comercializado (117,118). Algunos estudios, recogen la denominación de anafilaxia por la intensidad de la reacción y la inmediatez de la presentación clínica aunque sin estudio alérgico (125).

La incidencia de erupción maculopapular es mayor en el caso de tratamientos prolongados y en mujeres menores de 40 años (126,127)

### 5.1.1 Factores de riesgo para presentar reacción alérgica a quinolonas

La inmunogenicidad de las quinolonas parece estar relacionada con su **estructura**; la explicación se basa en que pueden liberar histamina directamente, lo que sugiere que en muchos casos el mecanismo no es inmunológico, se trata de reacciones pseudoalérgicas (128).

La metabolización parcial de las quinolonas en intermediarios reactivos, a través de diversos mecanismos ( glucuronidación, oxidación, sulfuración..), origina metabolitos que pueden reaccionar con proteínas, formando conjugados covalentes hapteno-proteína, capaces de interactuar sobre el sistema inmune, originándose metabolitos que difieren en su patrón de reactividad en el caso de moxifloxacino respecto a las otras fluorquinolonas .

En una publicación del año 2013, se recogen como factores de riesgo de desarrollar reacciones de tipo inmediato a quinolonas, la presencia de alergia a antibióticos betalactámicos (129), aunque las razones no se conocen, podría explicarse por la mayor prescripción de quinolonas entre este grupo de población; dado que hasta el momento, no se ha identificado una predisposición genética para esta familia de antibióticos (130). Para otros autores, la asociación de alergia a betalactámicos y otros antibióticos sería debido al síndrome de alergia a múltiples fármacos, que afectaría al 21 % de alérgicos a betalactámicos frente al 1 % de sujetos sin alergia a betalactámicos.

También existen varios trabajos en los que se ha relacionado la alergia a quinolonas con una sensibilización al amonio cuaternario, presente en algunos

fármacos utilizados en anestesia, como es el caso de los relajantes neuromusculares. Rouzair et al (131) observan en un grupo de pacientes sensibilizados a quinolonas, mayor prevalencia de sensibilización a amonio cuaternario y por eso, consideran apropiado estudiar entre los pacientes con alergia a quinolonas confirmada, la sensibilización a amonio cuaternario. Aunque no se encuentran determinantes de amonio cuaternario en las quinolonas, la mayoría presentan un anillo de piperacina, el cual protonado puede simular amonio. Este potencial epitopo compartido, podría explicar la reactividad cruzada entre quinolonas y fármacos bloqueantes neuromusculares.

## 5.2 Clasificación de reacciones alérgicas a quinolonas

Al igual que ocurre con otros fármacos, podemos clasificar las reacciones de hipersensibilidad según el tiempo de latencia entre su administración y la aparición de la clínica en:

### 5.2.1 Inmediatas: la clínica aparece en < 1 hora.

Son las reacciones más frecuentes, pueden ser severas hasta en un 70 % de los casos. (130)

Las formas de expresión clínica más comunes (132) son: urticaria, prurito, angioedema, flushing facial, náuseas, dolor abdominal/ diarrea, hipotensión. La incidencia de reacciones graves, medida por cada 10.000 dispensaciones estaría en 4.3 para moxifloxacino, 5.4 para ciprofloxacino y 8.7 para levofloxacino.

En las reacciones inmediatas a fluorquinolonas hay evidencias de que existen dos mecanismos, a pesar de que la clínica es indistinguible:

- **IgE mediado:** sería necesaria una sensibilización previa al fármaco.

A partir de 1983, Harle et al (133) y otros autores (134) descubren un método para detectar Ig E específica con mayor sensibilidad que la fase sólida con nitrocelulosa, útil en fármacos de bajo peso molecular. Utilizan Sepharosa activada con epoxi en la fase sólida, demostrando presencia de Ig E frente quinolonas (135,136, 137).

- **No IgE mediado:** en este caso no sería necesaria una sensibilización previa.

Se ha demostrado en estudios realizados en animales (138) en los que dosis supraterapéuticas eran capaces de producir liberación de histamina y presentar rash.

Recientes estudios sobre una población universitaria de 3200 estudiantes (139) ponen de manifiesto la existencia de reacciones inmediatas de tipo

anafilactoide con una prevalencia de 1:1000, mayor que el estimado por otros autores (122) sobre una población de 972.000, en el que se presentan 12 casos ( 1:100.000).

### Papel del mastocito en las reacciones pseudoalérgicas

Los mastocitos se localizan en zonas expuestas al ambiente exterior, tales como piel, mucosa oral ó tracto respiratorio. Se clasifican en función de los proteasas que contienen en sus gránulos secretores. Así, en el hombre, la mayoría de los mastocitos que se encuentran en tejidos conectivos, como la piel, contienen triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y catepsina, se denominan MC TC, a diferencia de los que se encuentran en el pulmón y mucosa oral que solo contienen triptasa y se conocen como MC T. Existe una extensa familia de receptores transmembrana, que regulan funciones celulares tales como proliferación, desarrollo, supervivencia, metabolismo y transmisión de señales neuronales, son los denominados receptores GPCR, con más de 800 identificados en el hombre.

Al igual que ocurre con otros fármacos, como icatibant ó relajantes musculares, las fluorquinolonas pueden causar activación de mastocitos. Se ha propuesto en recientes publicaciones (140), que las reacciones pseudoalérgicas tendrían lugar a través de la interacción sobre un receptor X2 relacionado con proteína G: MRGPRX2, subtipo de receptor GPCR, relacionado con la codificación genética (MRG) presente de forma selectiva en mastocitos, tanto en la membrana como a nivel intracelular, a diferencia de otros receptores GPCR.

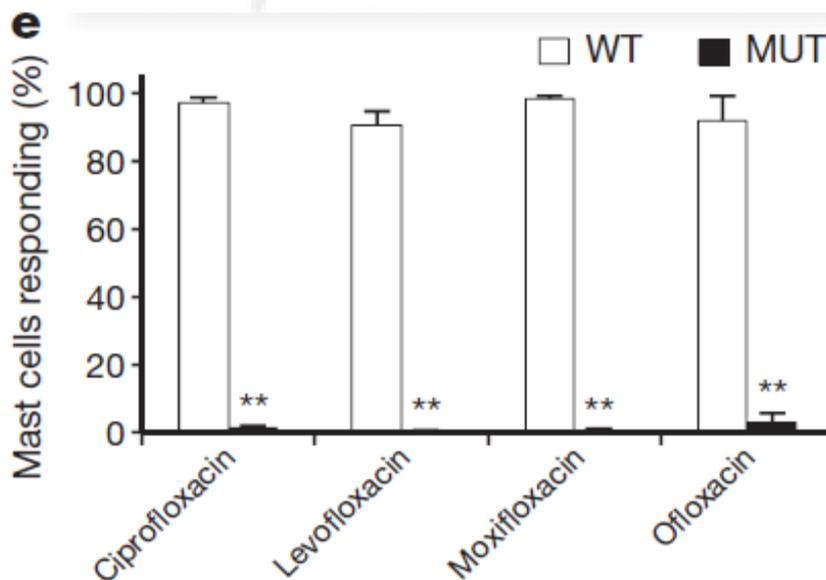


Figura 21. Porcentaje de células respondedoras wild type y Mrgprb2 MUT peritoneales tras aplicación de FQ (CF: 200, LF: 500, MF: 160, ofloxacino: 400)  
 De: "Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions".  
 Nature, 2015; 519:237-241.D. McNeil, B, Pundir P, Meeker S et al.

El hecho de no encontrar Ig E en muchas reacciones que parecen de naturaleza alérgica, podría explicarse porque muchos fármacos son catiónicos, y al ser introducidos en el organismo en concentraciones milimolares serían suficientes para activar a los mastocitos a través de los receptores MRGPRX2 produciendo un enrojecimiento en la zona de inyección acompañada de prurito/dolor; es el caso de aquellos fármacos que se administran vía intravenosa y alcanzan en poco tiempo elevadas concentraciones y rápida distribución tisular, pudiendo ocasionar flush facial, cambios en la presión arterial, ritmo cardiaco y broncoespasmo. Los relajantes musculares, causantes de la mayoría de reacciones durante la cirugía, producirían activación mastocitaria a través de estos receptores y este mismo mecanismo explicaría las reacciones anafilactoides en las fluorquinolonas, al actuar sobre mastocitos a nivel peritoneal, produciendo liberación de histamina, factor de necrosis tumoral (TNF), prostaglandina D2 (PGD2) y b-hexosaminidasa (141,142, 143,144).

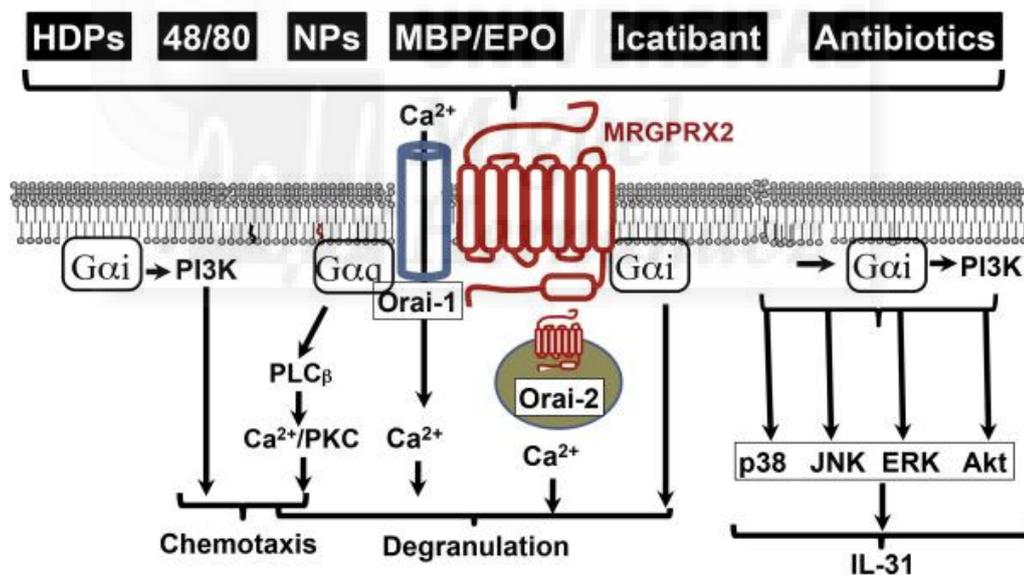


Figura 22. Actuación sobre el receptor MRGPRX2 y liberación de mediadores mastocitarios. (De: Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016 )

**5.2.2 Tardías:** si transcurre más de una hora (16): erupción maculopapular de inicio retardado, ocurre en 2-3 % de pacientes tratados con fluorquinolonas y es la manifestación tardía más frecuente. El exantema ó erupción maculopapular no asocia prurito y es autolimitado, no se suele acompañar de clínica como fiebre, urticaria, angioedema, síntomas sistémicos, descamación ó afectación de mucosas. Estaría mediado por células T (128).

Existe otro tipo de reacciones por hipersensibilidad menos frecuentes atribuidas a quinolonas: exantema fijo, vasculitis, enfermedad del suero, Dress, síndrome de Stevens- Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica ( NET) ....para las que no existen test diagnósticos y cuya gravedad contraindica la administración del fármaco implicado, siendo la evitación del fármaco la única medida recomendada.(145,146,147,148).

### **5.3 Peculiaridades en el diagnóstico de alergia a quinolonas**

#### **5.3.1 Pruebas cutáneas**

A diferencia de lo que ocurre con los antibióticos betalactámicos, no existe un protocolo estandarizado para evaluar la hipersensibilidad a quinolonas. Carecemos de pruebas cutáneas validadas, a pesar de que éstas se siguen empleando en los servicios de alergia en nuestro país.

Las características de este grupo farmacológico:

- bajo peso molecular
- capacidad de liberar histamina de forma inespecífica;

pueden ocasionar la presencia de falsos positivos, complicando la valoración de las pruebas, no sólo cutáneas, sino también las pruebas in vitro, así encontramos diferentes medios de aproximación diagnóstica en la literatura:

- El mayor estudio realizado en reacciones retardadas a quinolonas que evalúa a 66 pacientes, no incluye realización de pruebas cutáneas, sólo test de exposición con la misma quinolona que causó la reacción, encontrando que 63 pacientes toleraron el antibiótico; todas las reacciones tuvieron lugar en menos de un año del estudio (130)

- En Estados Unidos, generalmente el diagnóstico se basa en la historia clínica y no se realizan evaluaciones posteriores.

Hasta el momento, los test cutáneos ( TC) empleados para el diagnóstico de alergia a quinolonas, no ofrecen resultados consistentes ( 128,149) ya que la especificidad y valor predictivo positivo no superan el 50 %, teniendo que recurrir al test de provocación oral controlado (TPOC) para llegar al diagnóstico en muchos casos ( 150,146). En ocasiones, aún presentando pruebas cutáneas positivas, los pacientes toleran el fármaco sin problema. En cambio podemos encontrar test cutáneos negativos y presentar un test de provocación positiva.

Considerando la prueba de exposición oral como el patrón oro diagnóstico, la

sensibilidad (S) de las pruebas cutáneas para quinolonas sería del 71 %, con una especificidad (E) del 86 %, valor predictivo positivo (VPP): 50 % y valor predictivo negativo (VPN): 94 % (151).

Número de casos	Test dermatológicos	Test de provocación	Referencias
8	Positiva (5/8)		Arboit F 1997
1	Positiva		Muñoz Pereira M 1995
1	Negativa	Positiva	Valdivieso R 1988
1	Negativa	Positiva	Reaño M 1995
33	No fiable (positiva en controles)		Vieluf D 1991
3	No fiable (positiva en controles)	Positiva	Davila I 1993
9	No fiable (positiva en controles)	Positiva	Colás C 1993
1	No fiable (positiva en controles)		Ronnau AC 1997
1	Negativa (Prick test)	Positiva	González Mancebo E 2002
1	Negativa (Prick test)	Positiva	Alemán AM 2002
1	Positiva	Positiva	López da Silva S 2003

Tabla 9. Reacciones adversas a Quinolonas; test in vivo.

Existen autores (117,118), que consideran que las pruebas cutáneas nos sirven de ayuda para predecir el resultado de TPOC, cuando la historia clínica es altamente sugestiva.

Otros autores indican que los TC sólo mostrarían hipersensibilidad de grupo, no siendo útiles para predecir tolerancia a cada fármaco (145).

**5.3.1.1 Prick test** sería más específico pero menos sensible que las pruebas intradérmicas (ID), siendo necesario ajustar las concentraciones óptimas, teniendo en cuenta la propiedad irritativa ó de liberación de histamina de estos fármacos, lo que origina falsos positivos.

Las concentraciones utilizadas para el prick suelen ser las mismas para todos los autores: 2 mg/ml para ciprofloxacino, 5 mg/ml para levofloxacino y 1.6 mg/ml para moxifloxacino.

Un prick test negativo no excluye definitivamente una alergia Ig E mediada, hasta un 7 % pueden tener un test de exposición positivo. Esto se podría deber a que no se han definido los determinantes alergénicos y algunos metabolitos activos podrían causar reacciones (152).

**5.3.1.2 Pruebas intradérmicas:** no están estandarizadas, las concentraciones consideradas no irritantes varían según los autores.

Algunos estudios cifran en 0.004 mg/ ml para ciprofloxacino, otros encuentran no irritantes concentraciones de 0.0067 mg/ ml (125, 153). Empedrad y col. (149), no han conseguido encontrar concentraciones no irritantes para ciprofloxacino, dado que ésta sería tan baja, que la sensibilidad sería también muy baja.

En cambio para levofloxacino, encuentra que una concentración de 0.025 mg/ml no es irritante para 25 personas sin historia de RAF a este fármaco.

Las concentraciones empleadas para moxifloxacino fueron negativas a 0.0016 mg/ml en todos los controles (16 personas), para 0.016 mg/ml, resultaron positivas en 2 de 16 y a una concentración superior (0.16 mg/ml), 2 de 14 controles, resultaron positivos (154).

Droga	Concentración no irritativa (mg/dl)	Referencias
Ciprofloxacino	0.004	Erdem G 1999
Ciprofloxacino	0.02	Barbaud A 2001
Ciprofloxacino	0.000001	Empedrad RB 2000
Ciprofloxacino	No determinante	Empedrad RB 2003
Ciprofloxacino	0.002	Scherer K 2005
Ciprofloxacino	0.00002	Campi P y Severino M 2005 (datos personales)

Ofloxacino	0.5	Barbaud A 2001
Levofloxacino	0.025	Empedrad RB 2000
Levofloxacino	0.025	Empedrad RB 2003
Levofloxacino	0.025	Campi P y Severino M 2005 (datos personales)

Tabla 10. Concentraciones de test intradérmicos no irritantes recomendados para quinolonas (Modificado de Scherer y Bircher).

Venturini (117) realizó estudio en 27 casos con reacciones inmediatas, encontrando que 62.9% fueron positivos en los test cutáneos, aunque considera que los test cutáneos sólo predicen en un 50% una prueba de provocación positiva.

	Concentraciones	
Quinolona	Prick-test	Intradermorreacción
Ciprofloxacino	2 mg/ml	0.02 mg/ml (no validado) 0.0067 mg/ml (no irritante) 10 <sup>-8</sup> mg/ml (no irritante)
Levofloxacino	5 mg/ml	0.05 mg/ml (no irritante)
Moxifloxacino	400 mg en sol. salina	
	1.6 mg/ml	0.016 mg/ml (no irritante)
Norfloxacino	400 mg en sol. salina	
Ofloxacino	400 mg en sol. salina	
Acido Pipemídico	400 mg en sol. salina	

Tabla 11. Venturini M. J Investig Allergol Clin Immunol 2007

Las concentraciones recomendadas por los grupos de trabajo en España, basándose en los trabajos de Empedrad y Lobera (149,151), serían las siguientes:

	Intraepidérmica (prick)	Intradérmica
Ciprofloxacino	1 mg/ml	0.02 mg/ml
Levofloxacino	5 mg/ml	0.05 mg/ml
Moxifloxacino	TC	--

Tabla 12. Concentraciones a emplear en test cutáneos a quinolonas (TC: tal cual)

**5.3.1.3 Pruebas epicutáneas:** no parecen tener utilidad para el estudio del exantema maculopapular, tal como demuestra Seitz y col (146) en un estudio donde se incluyeron 101 pacientes, entre ellos 37 presentaban reacciones retardadas y se les realizó la prueba con parches de fluorquinolonas, siendo negativo en todos los casos.

Tampoco han demostrado tener utilidad en los casos de exantema fijo, donde las pruebas del parche en la zona afectada suelen ser negativas, aunque recientes publicaciones (155) demuestran positividad para ciprofloxacino. En algún caso de dermatitis sistémica se ha obtenido resultado positivo en la prueba del parche (156)

### 5.3. 2 Test in vitro

Los test in vitro tampoco han demostrado tener elevada sensibilidad ni especificidad hasta el momento.

**5.3.2.1 Determinación de Ig E específica:** en general esta técnica ha sido de poco valor (157,158, 159,160). Por otra parte, resulta de gran complejidad la determinación de Ig E específica (slg E), probablemente debido a la difícil unión de la quinolona en fase sólida.

La preparación de conjugados se realiza uniendo la cadena lateral de piperazina a la fase sólida (161) y considerando las porciones 3-carboxi-4-quinolona del anillo como lugares reactivos para Ig E (135), el 54,5% de los pacientes con reacciones por quinolonas presentaban un resultado positivo en la determinación, con una alta reactividad de grupo, aunque no se haya confirmado mediante otras técnicas (pruebas cutáneas o test de exposición controlada)

En el caso de la determinación de Ig E específica, los niveles pueden descender hasta desaparecer en caso de no exposición a lo largo del tiempo. Así retomando el estudio anterior, realizado por Manfredi y col. (135) sobre 55 pacientes a los que se les realiza determinación de slg E, encuentra que 30 pacientes tienen positividad aunque algunos a niveles muy bajos y al estudiar mediante inhibición la funcionalidad de la Ig E, ésta solo se demostró en pocos sueros, observando que el tiempo transcurrido desde la reacción era mayor en aquellos en los que no detectaban presencia de Ig E (15.6 meses). Asimismo, entre los que presentaban Ig E, los valores de RIA eran mayores cuando la reacción era reciente, menos de 8 meses hasta el estudio. Así, estima una sensibilidad del 54.5 %, utilizando para su determinación sepharosa- RIA, hasta 48 meses tras haber tenido lugar la reacción, objetivando mayor duración de Ig E específica en atópicos.

En cambio Messaad y col. (162) encuentran positividad en un 27 % de pacientes estudiados.

Aranda y col sobre 38 pacientes encuentran un 31.57 % de sensibilidad (125) a pesar de que en 2/3 de los casos se trataba de reacciones severas, siendo el moxifloxacino el fármaco mas frecuentemente implicado ( 63 %), seguido por el ciprofloxacino ( 28.9%) y la media de realización del estudio fue a los 4 meses de la reacción.

	<i>Sepharose-RIA (Aranda A et al. Allergy 2011)</i>	<i>Sepharose-RIA(Manfredi M et al. JACI 2004)</i>
<b>Sensibilidad</b>	<b>31.57%</b>	<b>54.5%</b>
<b>Quinolona implicada</b>	<b>Moxifloxacino 63.2%</b> <b>Ciprofloxacino 28.9%</b>	<b>Ciprofloxacino 23%</b> <b>Cinoxacino 23%</b> <b>Otros 53.6%</b>
<b>Síntomas clínicos</b>	<b>Anafilaxia 68.4%</b> <b>Urticaria 31.6%</b>	<b>Urticaria 85%</b> <b>Shock anafiláctico 13%</b>

Tabla 13. Aranda A. In vitro evaluation of Ig E-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. Allergy .2011;66: 247-54

**5.3.2.2 Test de activación de basófilos (TAB):** También denominado test de estimulación alérgica celular por citometría de flujo, se basa en la determinación de basófilos activados tras el contacto con el alérgeno in vitro (146): Se miden marcadores específicos de activación tanto del interior como de superficie de los basófilos (163).

En estudios recientes, ha demostrado ser útil en el diagnóstico de alergia a quinolonas. El TAB ofrece diversos resultados en cuanto a sensibilidad, dependiendo del fármaco, varía entre un 36 al 71 % y la especificidad sería del 90 % (164). Parece que con moxifloxacino, la sensibilidad es menor, debido a la degradación por la luz (165), motivo por el que esta técnica, se realiza en el caso de las quinolonas protegiendo los tubos de la luz.

Como marcador de activación de basófilos en el caso de las quinolonas se utilizan los marcadores de superficie CD 63 y el CD 203c, este último útil sobre todo en aquellos pacientes que hayan presentado shock anafiláctico por moxifloxacino.

El TAB tendría un excelente valor predictivo negativo para algunos autores, muy útil para decidir en qué casos se debería realizar un test de exposición controlada (166)

En un estudio realizado en 152 pacientes a los que se les realiza TAB y posterior test de exposición en aquellos pacientes en los que el TAB fue negativo, se observó que 42 enfermos presentaron clínica de un total de 128, (130), que unido a los 24 con TAB positivo y a los que se descarta realizar test

de exposición, conlleva a considerar alérgicos a un 43%, todos ellos estudiados dentro del año de la presentación de la clínica que en un 50 % se trata de anafilaxia.

En el estudio realizado por Aranda en 2011 (125), el TAB fue positivo en el 71 % de pacientes, dependiendo de la quinolona implicada, aunque no encontraron correlación entre el tiempo transcurrido desde la reacción y la presencia de positividad en el TAB.

### 5.3. 3 Test de exposición oral

Para llegar al diagnóstico definitivo, a menudo se requiere la realización de un **test de exposición oral**, que consiste en administrar de forma controlada y en ámbito hospitalario el fármaco sospechoso (69).

La mayoría de las veces, en las reacciones de tipo inmediato, la prueba consta de 2 a 4 etapas; se comienza con dosis bajas, y se alcanza gradualmente la dosis terapéutica, se espera al menos durante una hora tras finalizar todas las administraciones.

En el caso de reacciones tardías el fármaco deberá administrarse durante varios días, dado que las reacciones ocurren tras 15-20 horas (146)

En diversos estudios realizados, la mayoría de pacientes con reacción inmediata a quinolonas, toleran el fármaco, aunque algunos no especifican el tiempo transcurrido desde la reacción (117,146). Otros como Messaad y col (162) que únicamente realizan test de exposición en una muestra de 33 pacientes, el fármaco es tolerado en 24 de ellos; atribuye la existencia de posibles falsos negativos a:

- la falta de sensibilización, latencia larga desde la reacción hasta el estudio diagnóstico ( desensibilización espontánea)
- cofactores no presentes durante el procedimiento diagnóstico (exposición a luz solar, ejercicio...)
- inducción de tolerancia durante la provocación.

## 5.4 TRATAMIENTO

La evitación del fármaco culpable sería el tratamiento indicado, así como el tratamiento sintomático de la clínica que presente el paciente: antihistamínicos en caso de prurito, corticoides e incluso adrenalina en caso de anafilaxia.

En estudios publicados hasta el momento acerca del abordaje de hipersensibilidad inmediata a quinolonas, los resultados son contradictorios; algunos autores sugieren la necesidad de evitar el uso de cualquier quinolona en caso de presentar reacción ante un fármaco de este grupo. Se basan en la historia clínica, encontrando alto número de pacientes con reacción a más de una quinolona ó mediante el hallazgo de pruebas in vitro positivas: Ig E específica por radioinmunoensayo (RIE) (128, 135, 145).

En estudios de otros autores se afirma que podría existir una **reactividad cruzada** entre quinolonas de primera y segunda generación, siendo menor entre las de tercera y cuarta generación (167).

Habría alta reactividad del moxifloxacino con el ciprofloxacino y el ofloxacino según algunos trabajos (158, 160, 168,169), para otros entre el ciprofloxacino y norfloxacino (170); en cambio en un estudio con 12 casos, se observa ausencia de reactividad cruzada entre el ciprofloxacino y el levofloxacino (171) y en otro estudio sólo aparece en 1 de 4 casos (172)

Algunos autores (118,150, 159,173) concluyen, que no es posible predecir la reactividad cruzada, al existir diferentes patrones de sensibilización.

En el trabajo de Lobera y col. (174) en el que se incluyen 12 pacientes con reacción alérgica a quinolonas concluye que el levofloxacino puede constituir una alternativa más segura en aquellos casos de reacción alérgica a quinolonas de primera, segunda ó cuarta generación.

Parece que la reactividad cruzada entre quinolonas oscila alrededor de un 50 % (118, 150, 174, 175, 176), si bien el número de trabajos publicados en los que se realiza TPO, es muy escaso, por el momento.

De todo lo anterior, se desprende que el proceder habitual en la práctica clínica consiste en realizar los test cutáneos y en aquellos casos en los que la clínica no es grave, se recurre a la prueba de exposición con otra quinolona alternativa; ya que en ocasiones ante una historia de anafilaxia , se evita realizar pruebas.

Si los test cutáneos son positivos se sugiere la evitación de todo el grupo farmacológico y se indica un protocolo de desensibilización si la fluorquinolona fuese absolutamente necesaria en un futuro.

Existen diferentes protocolos de desensibilización, que deben aplicarse para cada ciclo antibiótico en caso de no tener otra alternativa de tratamiento.



## **JUSTIFICACIÓN**



Las reacciones adversas a fármacos, tanto en pacientes ingresados como ambulatorios, supone un problema de salud importante, dada su alta prevalencia, ya que podrían afectar a una décima parte de la población.

Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen casi un 15 % de los pacientes que acuden a la consulta del alergólogo.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los antibióticos, sin embargo se desconoce la prevalencia exacta de alergia a quinolonas, aunque se estima que afecta entre 0.4 - 2 % de la población general.

La tendencia al aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas en general, junto con el incremento de la esperanza de vida, implica que un elevado porcentaje de población puede tener dicha patología. Por otra parte, la población de mayor edad, presenta múltiples procesos patológicos, algunos de carácter crónico, lo que predispone a padecer infecciones; por tanto pueden tener un consumo de antibióticos más alto y por ello la incidencia de reacciones alérgicas por fármacos, en concreto por antibióticos sería mayor en este grupo de pacientes.

En los últimos años se ha observado un aumento en el consumo de quinolonas, en el tratamiento de infecciones, especialmente procesos del aparato respiratorio y urológico, tanto a nivel hospitalario como en atención primaria.

Su amplio espectro antimicrobiano, probablemente sea la causa de la extensa utilización, más allá de sus indicaciones en numerosas ocasiones, lo que conlleva un aumento de resistencias y una mayor predisposición a desarrollar sensibilizaciones.

Por otro lado, las quinolonas tienen la propiedad de ser agentes liberadores de histamina, dicha capacidad junto con la tendencia a producir reacciones de tipo pseudoalérgico, determinan la dificultad del estudio alergológico tanto in vivo como in vitro. Este hecho junto con la falta de protocolos estandarizados para esta familia de antibióticos, dificulta aún más la tarea del alergólogo, siendo frecuente tener que recurrir a la prueba de exposición con el fármaco implicado, para poder llegar a un diagnóstico, prueba no exenta de riesgos y que precisa de medios y personal entrenado.

Asimismo, los datos controvertidos acerca de la existencia de reactividad cruzada dentro de este grupo de fármacos, conlleva a la prohibición de todo ese grupo farmacológico, aún sin tener en ocasiones un diagnóstico de certeza, determinando el uso de fármacos alternativos, lo que puede originar un aumento de efectos secundarios para el paciente, ya que su eficacia puede ser menor y presentar mayor toxicidad; además de suponer un mayor gasto sanitario, tanto de forma directa ( los fármacos alternativos suelen tener mayor coste), como indirecta, al incrementar los días de ingreso ( suelen ser fármacos sólo disponibles vía parenteral, con menor actividad antimicrobiana , prolongándose el proceso infeccioso..).

En los últimos años, se han realizado muchos estudios acerca de la alergia a antibióticos betalactámicos, y hoy sabemos que no siempre debemos evitar todo el grupo antibiótico, sino que las cadenas laterales pueden explicar la

reactividad cruzada que condiciona tener alergia a varios fármacos relacionados estructuralmente, pero otros del mismo grupo pueden ser tolerados.

También es conocido, que con el paso del tiempo se produce una pérdida de memoria del mecanismo inmunológico de los test tanto in vivo como in vitro, de ahí que se aplique un protocolo en función del tiempo transcurrido desde la reacción.

Ante un paciente que consulta por alergia a quinolonas sería de gran utilidad disponer de un protocolo de actuación, tal como se lleva a cabo en el caso de los antibióticos betalactámicos. El establecer un diagnóstico de certeza conociendo la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas e in vitro, sería un gran logro, en un grupo de fármacos, que con una relativa corta vida en el arsenal terapéutico, ha tenido un crecimiento exponencial en cuanto a su uso.

Conocer los posibles patrones de reactividad cruzada con mayor exactitud, podría mejorar el abordaje diagnóstico en la práctica diaria, especialmente en aquellos casos en los que se confirme la sensibilización a una quinolona determinada, pudiendo ofrecer alternativas dentro del mismo grupo farmacológico sin tener que recurrir de rutina a la prohibición de todo el grupo farmacológico y evitar la realización de desensibilizaciones ó el empleo de fármacos alternativos, al carecer tanto de pruebas fiables como de protocolos de actuación.





## **OBJETIVOS**



### **Objetivo principal:**

El objetivo principal es estudiar las reacciones alérgicas de tipo inmediato a quinolonas, centrándonos en el diagnóstico, mediante el empleo de pruebas in vivo e in vitro, que nos ayuden a confirmar ó descartar la sensibilización a este grupo farmacológico de la forma más segura y menos invasiva para el paciente; y determinar que pruebas tienen utilidad, incluyendo las más recientes como el test de activación de basófilos, que no se realiza de forma rutinaria en todas las unidades de Alergología.

Se incluirán en el estudio quinolonas de segunda, tercera y cuarta generación: ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino, respectivamente.

Para ello, se evaluará la sensibilidad y la especificidad:

- de las pruebas cutáneas, tanto prick como intradermorreacción a diferentes diluciones, con objeto de discernir aquellas concentraciones que resulten irritativas, de aquellas que podrán ser utilizadas en el diagnóstico.
- del test de activación de basófilos, y
- de la determinación de Ig E específica mediante la técnica de sefarosarria.

### **Objetivos secundarios:**

- Analizar los resultados de las pruebas según el tipo de reacción y la influencia de factores como periodo de latencia, ingesta previa del fármaco y otros posibles cofactores.

- Determinar la presencia de reactividad cruzada entre quinolonas de 2ª, 3ª y 4ª generación, una vez confirmado el diagnóstico de alergia a uno de los fármacos. Para ello, se realizarán test de exposición oral controlada con las otras quinolonas, analizando los posibles patrones de sensibilización en los casos de reactividad cruzada.





## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio de **casos y controles**.

**Casos:** se seleccionaron aquellos pacientes que acudieron a consulta de Alergología del HGUA con historia de reacción inmediata en relación a la administración de una de las siguientes quinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino; entendiéndose por reacción inmediata aquella transcurrida en la 1<sup>o</sup> hora tras la administración del fármaco, por vía oral, parenteral ó tópica. Evaluamos por tanto, dentro de la práctica clínica habitual, a aquellos pacientes con reacción inmediata a alguna de las quinolonas de 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> ó 4<sup>a</sup> generación respectivamente, citadas con anterioridad y que no hayan recibido quinolonas con posterioridad a la reacción.

**Controles:** se seleccionan pacientes que acuden a consulta por otros motivos, algunos de ellos son atópicos, que han tomado quinolonas previamente sin haber presentado reacción alérgica a este grupo de fármacos.

Los pacientes incluidos en el estudio por haber presentado reacción inmediata a alguno de los fármacos citados, que conforman el grupo de casos; y aquellos a los que se les ofrece participar en el estudio como controles, son informados de las pruebas que se les van a realizar y deben firmar un consentimiento informado antes de iniciar las pruebas tanto cutáneas, como in vitro ó test de exposición oral en el grupo de casos. El consentimiento informado que se le entrega al paciente, es el que consta en el **ANEXO II**.

### 1.1 CRONOGRAMA:

La inclusión de pacientes comienza en enero de 2013 y concluye en diciembre de 2016, también durante este tiempo se ofrece a aquellos que cumplen los requisitos la posibilidad de participar como grupo control.

### 1.2 ÁMBITO DE ESTUDIO:

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a la unidad de Alergología del Hospital Universitario General de Alicante (HUGA), hospital de tercer nivel y el único centro de referencia para el estudio de patologías alérgicas del adulto para los municipios de Alicante, Monforte, Agost, Xixona, Campello y San Juan. En esta unidad se evalúan unos 300 nuevos pacientes al mes, de los cuáles un 20% presentan patología relacionada con medicamentos.

El estudio se inicia en la Consulta de Alergología del HGUA, donde tiene lugar la inclusión de pacientes en el contexto de la práctica clínica diaria, tras realizar una historia clínica alérgica y pruebas in vivo.

El trabajo experimental se realizó en varios laboratorios:

- Laboratorio de Análisis Clínicos del HGUA; sección Alergia donde se realizó la determinación de Ig E total.

- Laboratorio de Inmunología del HGUA; donde se realiza test de activación de basófilos (BAT)
- Departamento de Inmunología del Hospital Regional de Málaga-Laboratorio de Investigación de Enfermedades Alérgicas perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), donde se remite parte del suero, obtenido en una única extracción, una vez centrifugado y congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  y almacenado hasta su envío en el congelador localizado en el servicio de Alergología) donde se realiza la determinación de Ig E específica a ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino mediante la técnica sefarosa RIA

### 1.3 TAMAÑO DE MUESTRA:

Teniendo en cuenta la prevalencia estimada de reacción inmediata a quinolonas en población general, un 2%, con una significación al 95%, se estimó inicialmente una n: 40 pacientes, aunque a medida que se fue avanzando en el estudio y comprobar tolerancia en muchos de los casos, se siguieron incluyendo nuevos pacientes con el fin de obtener un número representativo de casos en los que se confirmase la sensibilización a quinolonas (que presenten historia de reacción grave: anafilaxia, shock anafiláctico en relación con la administración de quinolonas ó que en el estudio se objetive prick test positivo al fármaco causante de la reacción ó test de exposición positivo con el fármaco implicado en la reacción).

El número final de pacientes incluidos en el grupo de casos fue de 72 pacientes.

21 sujetos fueron incluidos en el grupo control; ninguno había presentado clínica de alergia en relación con la administración de quinolonas.

### 1.3. 1 CRITERIOS DE INCLUSION:

#### 1.3.1.1 CASOS

- Pacientes que hayan presentado clínica sugestiva de reacción alérgica inmediata ( $< 1$  hora) tras haber recibido tratamiento con alguno de los fármacos a estudio: ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino.
- Que haya transcurrido al menos 1 mes desde la reacción.
- Tener 18 años.
- No tener patologías ó condiciones que limiten la administración de quinolonas (patología tendinosa previa conocida, epilepsia, situación de embarazo, lactancia.)
- Pacientes que no estén tomando fármacos antihistamínicos los días previos

a la realización de las pruebas cutáneas y/ ó provocación oral controlada.

- Estar de acuerdo con la participación en el estudio y firmar el consentimiento informado.

#### **1.3. 1.2 CONTROLES**

- Pacientes que acuden a consultas de alergología y que hayan tolerado quinolonas en los últimos 24 meses.
- Evitar toma de fármacos antihistamínicos los días previos a la realización de las pruebas cutáneas.
- Estar de acuerdo con la participación en el estudio y firmar el consentimiento informado.
- Tener 18 años.

#### **1.3. 2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Presentar clínica de reacción por quinolonas en el momento actual
- Periodos de embarazo ó lactancia, dado que estos fármacos no se debe emplear en estas situaciones por sus efectos adversos (ha supuesto la demora del estudio en algún caso concreto, al postponer el estudio hasta que dichas situaciones hubiesen finalizado).
- Pacientes con patología grave tales como cardiopatías, insuficiencia renal ó hepática avanzadas, HTA mal controlada, patología psiquiátrica, tumores en fase avanzada, epilepsia.
- No estar de acuerdo con la participación en el estudio y no dar su consentimiento.
- Uso crónico de fármacos como corticoides, inmunosupresores, quimioterapia que dificulten la realización de las pruebas.

## **2. METODOLOGÍA DE TÉCNICAS Y PRUEBAS REALIZADAS:**

### **2.1 IN VIVO:**

#### **2.1.1 HISTORIA CLINICA:**

Se recogen los antecedentes personales, tanto en los casos como en los controles, incluyendo aquellas patologías que pudiesen contraindicar el uso de

quinolonas.

Anamnesis detallada para conocer el tipo de reacción, incluyendo:

- tiempo de latencia, es decir el tiempo aproximado desde la administración del fármaco hasta que comienza la reacción.
- número de tomas realizadas
- antecedente de uso del fármaco
- revisión de historial clínico acerca de la prescripción/ administración del fármaco, así como posibles cofactores.
- visualización de material fotográfico que pueda aportar el paciente

### 2.1.2 PRUEBAS CUTÁNEAS:

#### RECOMENDACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS

Se llevaron a cabo según el protocolo descrito por el grupo europeo (EAACI) (177,178) y siguiendo las recomendaciones de evitación de algunos fármacos (179), para ello se les entregó una hoja informativa previamente a la realización de las mismas (**ANEXO III**)

#### Material:

- Gel hidroalcohólico.
- Bolígrafo dermatográfico.
- Lancetas de punta corta (1 mm), tipo puntura (ALK).
- Agujas intradérmicas
- Control negativo: solución salina.
- Control positivo: clorhidrato de histamina a 10 mg/ml.
- Papel secante
- Jeringas estériles con agujas de calibre fino (26 G) de 1 ml
- Esparadrapo transparente
- Viales de 5 ml de cada una de las quinolonas, preparadas a las concentraciones indicadas a continuación, suministradas por el servicio de Farmacia del Hospital:

Ciprofloxacino (G.E.S):

- 2 mg/ml
- 0.0002 mg/ ml
- 0.002 mg/ ml
- 0.02 mg/ ml
- 0.2 mg/ ml



Levofloxacino (Kern Pharma):

- 5 mg/ ml
- 0.025 mg/ ml



- 0.05 mg/ ml
- 0.07 mg/ ml
- 0.09 mg/ ml

Moxifloxacino (Actira<sup>®</sup>):

- 1.6 mg/ml
- 0.008 mg/ ml
- 0.016 mg/ ml
- 0.08 mg/ ml
- 0.16 mg/ ml



### PRUEBAS CUTÁNEAS INTRAEPIDÉRMICAS (PRICK - TEST)

#### Procedimiento y criterio de evaluación:

Se utilizó la técnica intraepidérmica con las 3 quinolonas a estudio a las siguientes concentraciones:

Ciprofloxacino: 2 mg/ml

Levofloxacino: 5 mg/ ml

Moxifloxacino: 1.6 mg/ml

El procedimiento consiste en aplicar una gota de cada uno de los fármacos (0.03 ml) en la cara anterior del antebrazo, previa limpieza de la piel, haciendo una punción perpendicular a la piel con una lanceta de aluminio (una para cada fármaco), atravesando la gota del extracto y la epidermis, esperando respuesta durante 15 minutos.

Se utilizó Histamina a 10mg/ml y solución salina como controles positivos y negativos, respectivamente.

Se consideró la prueba positiva cuando el diámetro de la pápula >3 mm que el control negativo.

### PRUEBAS CUTÁNEAS INTRADÉRMICAS (INTRADERMORREACCIÓN)

#### Procedimiento y criterio de evaluación:

Se utilizan jeringas estériles de un único uso de 1 ml con aguja de fino calibre 26 G, con 0.1 ml de cada diluición. Se introduce la aguja formando un ángulo de 45° con la superficie cutánea con el bisel hacia abajo. La punta de la aguja se inserta suavemente y se hace un ligero movimiento hacia arriba. El bisel debe entrar completamente en la piel, manteniendo el resto de la aguja fuera

pero en contacto con la piel, inyectando 0.02-0.05 ml originando un habón de 3-5 mm.

Se realiza lectura a los 20 minutos; se considera positiva la prueba cuando la pápula se torna eritematosa y ha crecido al menos 3 mm respecto a la inicial. Utilizamos Cloruro Sódico al 0.9 % como control negativo y Clorhidrato de Histamina a 0.1 mg/ ml como control positivo.

En el caso de que el resultado sea negativo, se administra la siguiente concentración en orden creciente hasta llegar a la más alta.

Se emplearon las siguientes diluciones:

Ciprofloxacino:

- 0.0002 mg/ ml
- 0.002 mg/ ml
- 0.02 mg/ ml
- 0.2 mg/ ml

Levofloxacino:

- 0.025 mg/ ml
- 0.05 mg/ ml
- 0.07 mg/ ml
- 0.09 mg/ ml

Moxifloxacino:

- 0.008 mg/ ml
- 0.016 mg/ ml
- 0.08 mg/ ml
- 0.16 mg/ ml

	PRICK	ID1	ID2	ID3	ID4
<b>CIPROFLOXACINO</b>	2 mg/ml	0.0002mg/ml	0.002 mg/ml	0.02 mg/ml	0.2 mg/ml
<b>LEVOFLOXACINO</b>	5 mg/ml	0.025 mg/ml	0.05 mg/ml	0.07 mg/ml	0.09 mg/ml
<b>MOXIFLOXACINO</b>	1.6mg/ml	0.008 mg/ml	0.016 mg/ml	0.08 mg/ml	0.16 mg/ml

Tabla 14. Concentraciones empleadas en las pruebas cutáneas, tanto prick como intradérmicas (ID)

Utilizamos como hoja de trabajo, la que consta en **ANEXO IV**, en la que se incluyen todas las pruebas cutáneas, a las diluciones descritas previamente.



Figura 23. Fotografía tomada durante la lectura de las pruebas intradérmicas

### 2.1.3 EXTRACCIÓN DE SANGRE

Se realiza una única extracción de sangre a nivel de flexura del antebrazo para determinar: IgE total, Ig E específica y test de activación de basófilos (TAB) con cada una de las 3 quinolonas.

Uno de los tubos obtenidos es utilizado en el día para realizar el test de activación de basófilos.

El otro tubo de sangre, una vez centrifugada y obtenido el suero, se distribuye de la siguiente forma: parte de la muestra extraída es enviada al laboratorio de alergia para determinación de Ig E total y otra parte del suero se recoge en tubos Ependorf y es congelada a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta ser enviada al Hospital Regional de Málaga a través de la red RIRAAF para determinación de Ig E específica.

### 2.1.4 TEST DE PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA

Se realizó siguiendo el protocolo de la práctica clínica habitual de diagnóstico de alergia a fármacos, en función de los resultados obtenidos en las pruebas realizadas y gravedad de la reacción, así se propuso realizar el test de exposición oral con el fármaco implicado a todos aquellos pacientes con prueba cutánea en prick negativa y que no presentaron reacción grave, recogida como grado de reacción: 3 (anafilaxia), en cuyo caso se le ofrecía realizar la prueba con otro de los 2 alternativos, salvo que presentase positivo el prick.

Se le entregaban previamente instrucciones al paciente, con los fármacos que debe evitar, tal como se muestra en **ANEXO V**.

Las provocaciones se realizaron en el Hospital Polivalente, realizando toma de tensión arterial y frecuencia cardiaca antes de comenzar la prueba y previa

administración de dosis del fármaco.

Inicialmente se administró placebo y posteriormente se fueron administrando dosis crecientes de fármaco hasta dosis acumulada similar a una dosis terapéutica: 500 mg para ciprofloxacino, 500 mg para levofloxacino y 400 mg en el caso de moxifloxacino. Los intervalos fueron de 30 minutos entre el placebo y la primera dosis y una hora entre las dosis del fármaco, permaneciendo en observación, al menos durante una hora tras finalizar la prueba. Dicha pauta podía ser modificada en función de la gravedad de la reacción, pero siempre consiguiendo la dosis máxima indicada.

	<b>CIPROFLOXACINO</b>	<b>LEVOFLOXACINO</b>	<b>MOXIFLOXACINO</b>
<b>1ª DOSIS</b>	placebo	placebo	placebo
<b>2ª DOSIS</b>	100	100	100
<b>3ª DOSIS</b>	200	200	100
<b>4ª DOSIS</b>	200	200	200

Tabla 15. Esquema utilizado en el test de exposición oral

## 2.2 IN VITRO

### 2.2.1 DETERMINACIÓN DE IG E TOTAL

Una vez obtenida la muestra de sangre en tubo de gelatina y procesada mediante centrifugación, se realizó la determinación de Ig E total en suero, mediante el sistema CAP-FEIA, siguiendo las instrucciones del fabricante (Phadia)

### 2.2.2 DETERMINACIÓN DE IG E ESPECÍFICA: TEST SEFAROSA-RIA

Conjugación de Sefarosa:

Método descrito por Baldo et al. con modificaciones (180)

#### **Sefarosa epoxi-activada: Epoxy-activated-Sepharose 6B Sigma E6754**

1. Se prepararon diferentes concentraciones de los fármacos en tampón bicarbonato-carbonato 0.05 M) y se añadieron a la sefarosa epoxi-

activada llevándola a 50 mg/ml con dichas soluciones. Las mezclas se mantuvieron 24 horas en agitación a temperatura ambiente.

2. Lavar cada tubo de forma alternativa con bicarbonato sódico 0.1 M y acético-acetato pH 4 0.1 M, 3 veces.
3. Bloquear durante 4 horas con etanolamina-bicarbonato 1 M.
4. Lavar los tubos 3 veces con bicarbonato 0.1 M y acético-acetato 0.1 M alternativamente.
5. Lavar la sefarosa con agua destilada.
6. Resuspender la sefarosa en agua destilada poniéndolo a una concentración de 6 mg de sefarosa/100  $\mu$ l (60 mg/ml) que es la concentración que se usa en el RAST.

Rast con Sefarosa:

El método seguido es el descrito por Baldo.

1. En cada tubo se colocan 100  $\mu$ l de sefarosa que está a 60 mg/ml y 50  $\mu$ l de suero. Se incuba durante 24 horas en agitación a temperatura ambiente.
2. 4 lavados con agua destilada (centrifugación y resuspensión)
3. Añadir en cada tubo 50  $\mu$ l de isótopo e incubar a temperatura ambiente y en agitación durante 24 horas.
4. 4 lavados con agua destilada y contar la radiactividad.
5. El porcentaje de unión se calcula de la misma forma que en el método de RAST con discos.

Las concentraciones empleadas de quinolonas son 1 $\mu$ M y 0.1 $\mu$ M de Ciprofloxacino, Moxifloxacino y Levofloxacino

### 2.2.3 TEST ACTIVACION DE BASÓFILOS (TAB)

#### Material y equipamiento:

- Tubos poliestireno de 5 mL (BD Falcon TM; Becton Dickinson Erembodegem-Dorp 86, Erembodegem, Belgium).
- Papel de aluminio para evitar la exposición a la luz de los tubos
- Solución de Estimulación complementada con rhIL-3 (R&D system, Minneapolis MN, EEUU).
- Solución de Lisis: BD FACS Lysing solution (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EEUU).
- Solución de lavado: Tampón fosfato salino (PBS 1X) –Tween 20 al 0.1% (p/v).
- Control positivo de Ac IgE (BD Pharmigon) y fMLP (péptido quimiotáctico NFormil-Met-Leu-Phe) (OrpeGen Pharma, fMLP stock Solution).
- Anticuerpo monoclonal Anti-Human Ig E PE (PE=ficoeritrina) (Biolegend).
- Anticuerpo monoclonal CD63-FITC (FITC=fluoresceína) (Becton Dickinson Biosciences).
- Alérgenos: viales comerciales de levofloxacino, ciprofloxacino y moxifloxacino (disponibles en el hospital):
  - Ciprofloxacino ( G.E.S): 2 mg/ml
  - Levofloxacino ( Kern Pharma): 5 mg/ ml
  - Moxifloxacino ( Actira R): 1.6 mg/ml
- Centrifuga.
- Refrigerador.
- Cámara oscura.
- Citómetro de Flujo, FASCANTO II (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EEUU).
- Baño de agua para incubación a 37°C (P-Selecta Unitronic-OR).

## Procedimiento:

Todos los tubos empleados están previamente envueltos en papel de aluminio para asegurar que la luz no altere dicha prueba.

1. Degranulación: se añadieron 100  $\mu$ l de sangre completa heparinizada y 20  $\mu$ l de solución de estimulación (1 M HEPES que contiene 0,78% de NaCl, 0,037% de KCl (p/v), 0,078% CaCl<sub>2</sub> (p/v), 0,033% MgCl<sub>2</sub> (p/v), 0,1% HSA (p/v), y 10  $\mu$ l / mL de IL-3) por muestra que se incubaron durante 10 minutos en agitación a 37° C en un baño de agua.

Tras ésto, se añadieron 100  $\mu$ l de solución de lavado (PBS-Tween) al tubo de control negativo, 100  $\mu$ l de anti IgE humana o fMLP (0,5 mg/mL) a los tubos de control positivo y 100  $\mu$ l del alérgeno: ciprofloxacino: 1mg/ml, 0.25 mg/ml, 0.06 mg/ml y 0.016 mg/ml, levofloxacino: 2.5 mg/ml, 0.62 mg/ml y 0.16 mg/ml y moxifloxacino: 0.8 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.05 mg/ml y 0.012 mg/ml; que se corresponden con concentraciones finales en el tubo:

- ciprofloxacino (CF): 0.45, 0.11, 0.03 y 0.008 mg/ml,
- levofloxacino (LF): 1.1, 0.3 y 0.08 mg/ml y
- moxifloxacino (MF): 0.36, 0.09, 0.02 y 0.005 mg/ml.

Las concentraciones fueron elegidas mediante curvas dosis-respuesta y estudios de citotoxicidad, ya que inicialmente se utilizó un amplio rango de concentraciones tanto en pacientes alérgicos como controles, desde el fármaco puro hasta 6 diluciones, la primera  $\frac{1}{2}$  y el resto seriadas de  $\frac{1}{4}$ .

Las muestras fueron incubadas durante 30 minutos a 37°C en agitación. La degranulación se detuvo mediante la incubación de las muestras a 4°C durante 5 minutos.

2. Marcaje: las células fueron marcadas con 20  $\mu$ l de anticuerpo monoclonal anti-Ig E PE y CD63 FITC para caracterizar los basófilos y su activación respectivamente, incubando durante 20 minutos a 4° C en oscuridad. Se utiliza siempre un tubo de prueba para determinar la existencia de basófilos, precisando al menos 600 para considerar válida la prueba.

3. Lisis: posteriormente se lisaron los glóbulos rojos añadiendo 2 mL de solución de lisis e incubando 10 minutos a temperatura ambiente. Tras ésto, se centrifugaron las muestras durante 5 minutos a 1200 rpm y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.

4. Lavado: Las muestras se lavaron con 3 mL de solución de lavado, se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.

A continuación se muestra de forma esquemática el procedimiento del test de activación de basófilos:

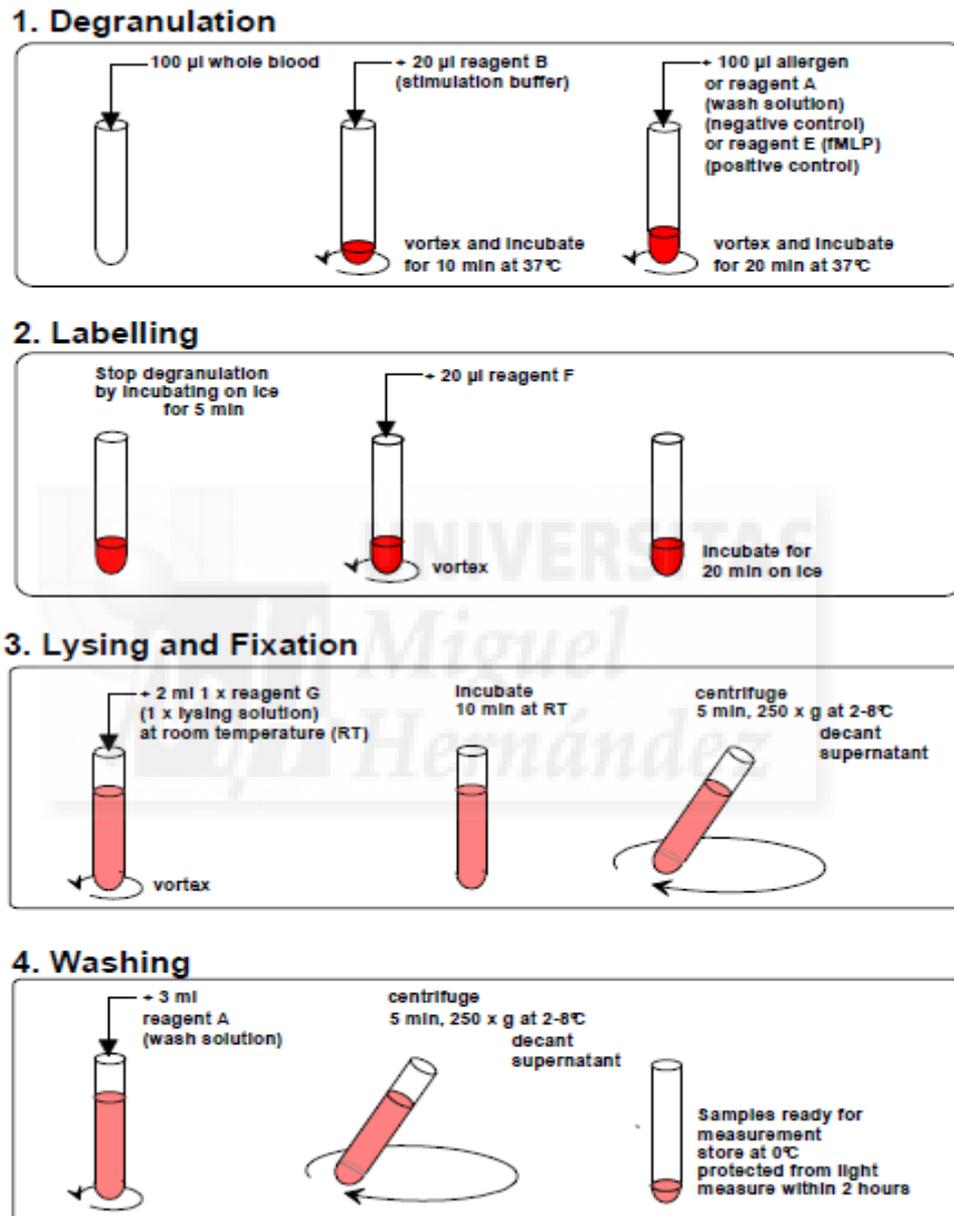


Figura 24. Procedimiento de test de activación de basófilos

5. Análisis: Tras los lavados, las células fueron analizadas en un citómetro de flujo FASCANTO II (BD Bioscience), obteniéndose al menos 500 basófilos por muestra. Los resultados se analizaron mediante el programa FASCDIVA (BD Bioscience). Los basófilos fueron seleccionados como aquellas células IgE+ con baja granularidad (SSC) dentro de la nube de leucocitos. La activación se determinó mediante la expresión del marcador CD63+.

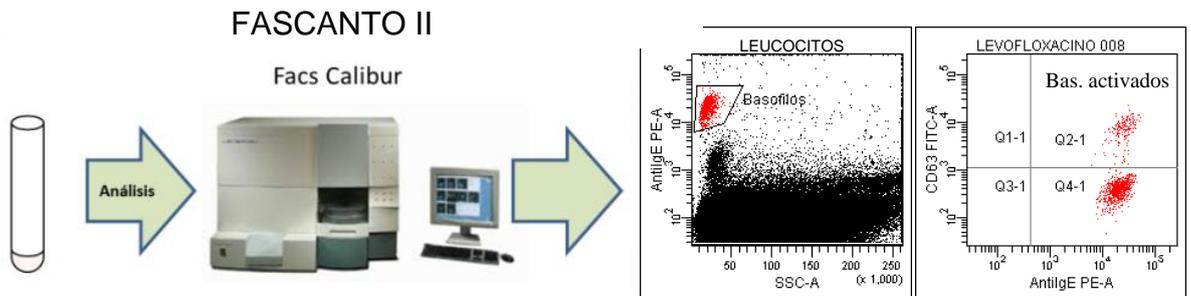


Figura 25. Análisis mediante citometría de basófilos activados.

Los resultados fueron considerados positivos cuando el índice de estimulación (IE), calculado como la proporción entre el porcentaje de basófilos degranulados con el alérgeno y el control negativo (muestras sin estímulo), fue superior a 2 y además > 5% de basófilos activados, en al menos una de las concentraciones de alérgeno.

En el **ANEXO VI**, se muestran resultados de diferentes test de activación de basófilos.

### **3. NORMAS ÉTICAS**

El estudio se realizó respetando los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil, 2013), de la Asociación Médica Mundial, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a derechos humanos y biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y derechos humanos, y las directrices de la ICH sobre BPCCPMP/ICH/135/95.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante.

Se obtuvo el Consentimiento Informado firmado de todos los sujetos participantes en el estudio, tras la información sobre de la metodología, objetivos, y riesgos del estudio, que incluye la autorización a realizar el estudio alergológico, y a la toma de muestras biológicas (extracción de sangre), una vez que se les explicó el mismo y tuvieron la oportunidad de realizar preguntas.

Las muestras obtenidas durante el estudio, y los datos clínicos fueron almacenados y custodiados con las garantías de calidad, trazabilidad, y confidencialidad que exige la legislación nacional (Ley de Investigación Biomédica 14/2007, RD 1716/2011, LOPD 15/1999) en el servicio de Alergología, Laboratorio de Inmunología y Hospital Regional de Málaga .

### **4. ANÁLISIS DE DATOS Y REDACCIÓN DE LAS CONCLUSIONES:**

Una vez realizadas las pruebas cutáneas, determinaciones in vitro y test de provocación oral con el fármaco causante de la reacción y/o alternativo del mismo grupo; se procedió al análisis de los resultados obtenidos con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 21.0.

Se realizó el análisis bivariado intermedio de las variables cualitativas mediante tablas de distribución de frecuencias.

El estudio comparativo de las variables cualitativas se realizó mediante el análisis Chi-cuadrado, empleándose el test de Fisher en aquellos casos en los que las frecuencias observadas fuese inferior a 5 .

En el caso de variables cuantitativas se empleó el test de Mann Whitney.

Se determinó la capacidad diagnóstica en términos de sensibilidad, especificidad de las pruebas cutáneas y de los test in vitro en el diagnóstico de la alergia a quinolonas.

VARIABLES consideradas en el estudio:

Se recogieron variables tanto demográficas como clínicas y otras de resultado, que se registraron en una tabla de ACCESS para facilitar su análisis estadístico posterior.

- Identificación, se asigna un código a cada paciente, el mismo que se utiliza para el análisis de muestras, con el fin de anonimizar las mismas.
- Edad: se recoge la fecha de nacimiento dada la longitud en el tiempo del estudio y que la misma podría variar a la hora de hacer el análisis.
- Sexo: Hombre/mujer.
- Antecedentes alergológicos: alergia a otros fármacos, en concreto alergia a betalactámicos y anestésicos, así como antecedentes de atopia.
- Indicación de prescripción del fármaco (motivo por el que se le prescribió a los casos).
- Fármaco implicado en la reacción: CF, LF, MF.
- Consumo previo de alguna de las quinolonas que se van a estudiar durante los 5 años previos a la reacción, para ello se rastrea el historial farmacológico dentro del programa Abucasis empleado en consultas externas de Alergología.
- Gravedad de la reacción: 1: reacción cutánea (urticaria, exantema, angioedema....), 3: anafilaxia, 2: no incluida en 1 ni 3.
- Fecha de la reacción, con el fin de conocer el tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización de las pruebas cutáneas, in Vitro y test de exposición.
- Cofactores: infección vírica, toma concomitante de otros fármacos, ejercicio, estrés.
- Resultado de prueba cutánea: prick e intradermorreacción a las 4 concentraciones probadas, expresada en positiva/ negativa/ no realizada/ no valorable (en caso de dermatografismo ó ausencia de respuesta cutánea), se anotará la fecha de realización de la prueba.
- Fecha de la extracción de sangre, dato que nos permitirá saber cuánto tiempo de latencia existe desde la reacción alérgica hasta la realización de todas las pruebas en sangre, siendo común a todas, dado que se realiza una única extracción.
- Resultado Ig E total en valor numérico.
- Resultado de la determinación de Ig E específica para ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.
- Resultado de BAT: positivo/ negativo/ dudoso/ no valorable/ no realizado. Se consideró dudoso cuando el porcentaje de basófilos activados no alcanzaba el doble del control negativo.

- Resultado de TPOC:

- positiva, en caso de no tolerar el fármaco; anotando el tipo de reacción,

- negativa, en caso de que la prueba haya cursado sin incidencias y el fármaco haya sido bien tolerado.

- **Diagnóstico final de alergia:** se consideraron alérgicos aquellos pacientes en los que concurría alguna de las 3 situaciones siguientes:

1. historia sugestiva de anafilaxia en relación con la administración del fármaco recogida en la consulta y valorada en informes de atención en urgencias / centro de salud con determinación ó no de triptasa (no siempre se realiza esta determinación).
2. positividad del prick test al fármaco implicado en la reacción, asimismo para la realización del estudio de reactividad cruzada, tampoco se realizaría test de provocación si resultase positivo el prick test con el fármaco a estudiar. No se consideraron alérgicos aquellos pacientes que presentaron la prueba intradérmica positiva, dado que es el motivo de análisis del estudio, y estas pruebas no están validadas a diferencia del prick test.
3. presencia de clínica sugestiva de reacción inmediata durante la realización del test de exposición oral simple ciego controlado con placebo.



## **RESULTADOS**



## ANALISIS ESTADISTICO

La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de chi cuadrado y en aquellas variables de tipo cuantitativo se aplicó el test de Mann Whitney.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 21.0.

Se consideraron estadísticamente significativos todos los valores de  $p < 0.05$ .

## ESTADISTICA DESCRIPTIVA

### VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE

#### SEXO

Sexo

		CONTROL	RAM CIPRO	RAM LEVO	RAM MOXI
SEXO	Mujer	13(61,9%)	19(65,5%)	21(70,0%)	11(84,6%)
	Hombre	8(38,1%)	10(34,5%)	9(30,0%)	2(15,4%)
Total	Recuento	21	29	30	13

En el grupo de pacientes que consultan por reacción alérgica en relación con la toma de moxifloxacino, se observa un mayor predominio de mujeres (84.6%), a diferencia de los grupos de pacientes que consultaron por reacción en relación con toma de ciprofloxacino ó levofloxacino, más similares en distribución de sexos al grupo control.

## EDAD

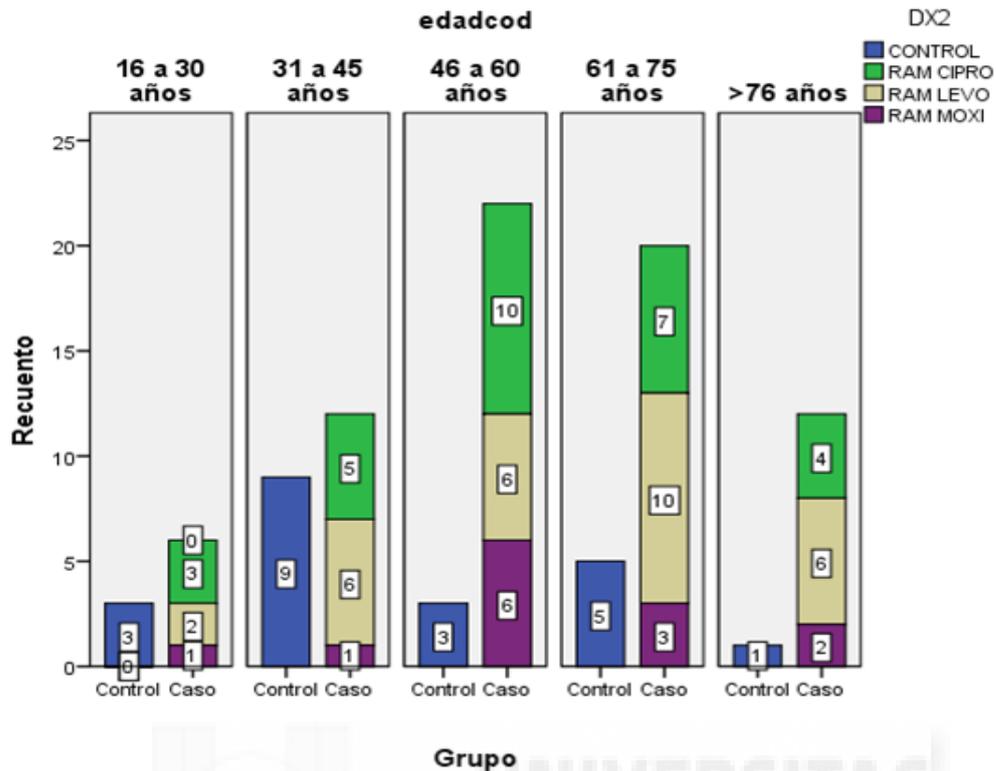


Figura 26. Representación por grupos de edad

La mayoría de los casos se encuentran en rango de edad de 46-60 años, siendo el grupo de edad predominante en las reacciones por ciprofloxacino y moxifloxacino, en cambio para levofloxacino el grupo de edad es mayoritario en el rango de 61-75 años.

## ATOPIA

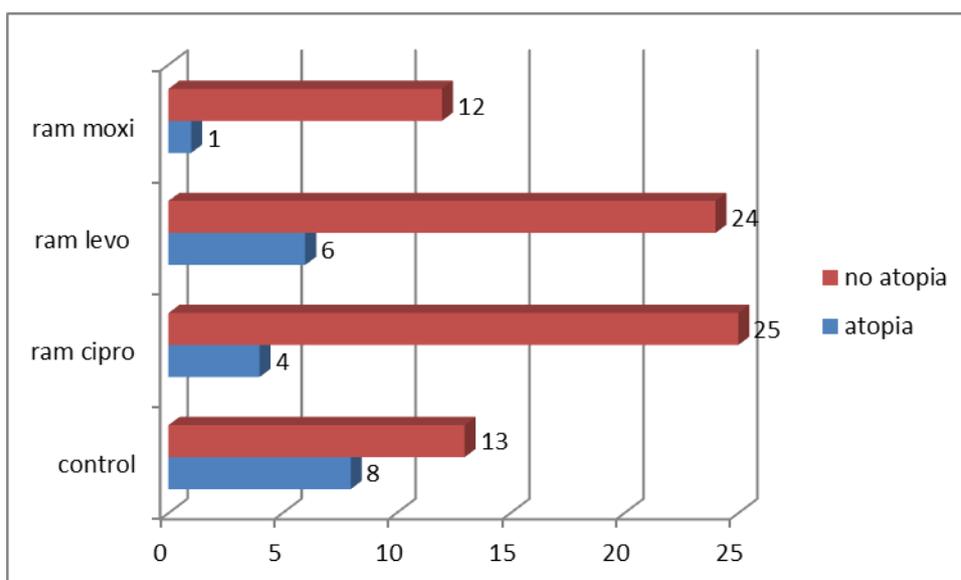
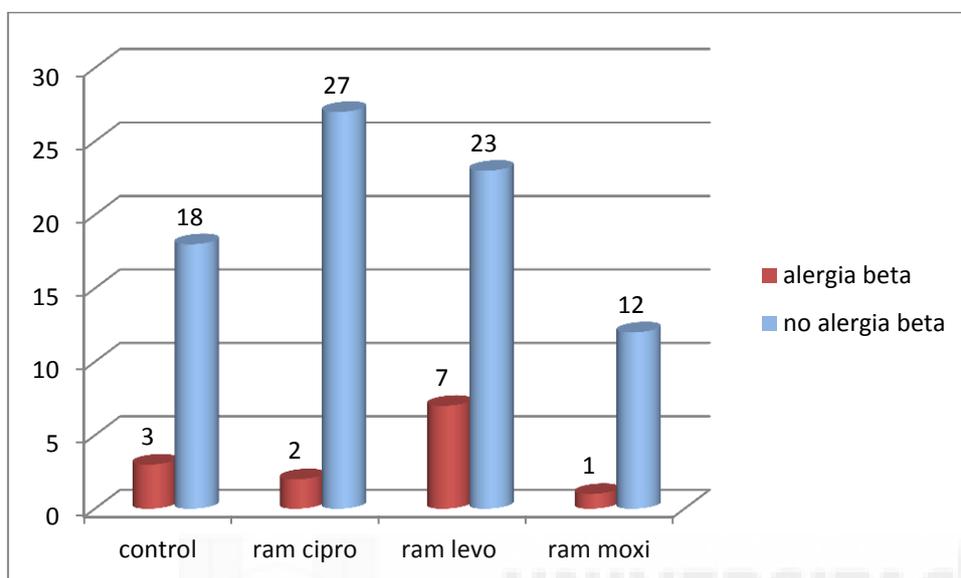


Figura 27. Presencia de atopia en cada uno de los grupos

Se recogieron los antecedentes de atopia tanto en casos como controles. En el análisis estadístico, a pesar de ser más prevalente la atopia en el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

### ALERGIA A BETALACTÁMICOS



p: 0.325

Figura 28. Alergia a betalactámicos (previa confirmación de alergia a quinolonas)

La sensibilización concomitante a betalactámicos no presentó diferencias entre el grupo de casos y el grupo control, analizada esta variable tanto al inicio del estudio como al finalizar el mismo. Entre los casos en los que se confirmó la alergia a quinolonas, la alergia a betalactámicos es 15.38%, y un 14.28 % en los controles.

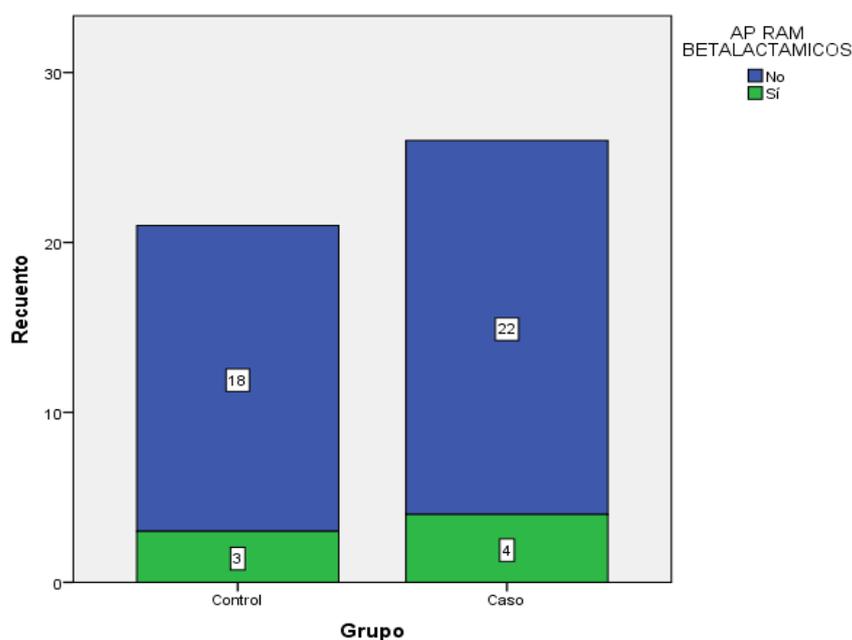


Figura 29. Alergia a betalactámicos tras estudio (confirmada la alergia a quinolonas)

## DETERMINACIÓN DE IG E TOTAL

		Grupo	
		control	caso
IgE Total	Mínimo	4	2
	Desv.Estandar	255	409
	Máximo	826	3198
	Media	219	169
	Recuento	21	72

Tabla 16. Valores de Ig E total (kU/L)

En cuanto a los valores de Ig E total no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupo control y casos.



## VARIABLES RELACIONADAS CON LA REACCIÓN

### TIPOS DE REACCIÓN

Se clasificaron las reacciones en:

**1:** solo presentaban clínica inmediata a nivel cutáneo: urticaria, edema en párpados...

**2:** otro tipo de reacciones, no 1 ni 3: disnea, afonía...

**3:** anafilaxia

La mayoría de los pacientes presentaban clínica cutánea: 45 (62.5%), en segundo lugar anafilaxia: 16 (22.2%) y otra clínica diferente sugestiva de reacción inmediata de forma aislada, tales como disfonía ó disnea ocurrió en 11 pacientes (15.3 %).

GRUPOS DE REACCIONES				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Cutánea	45	48,4	62,5
	Otros	11	11,8	77,8
	Anafilaxia	16	17,2	100
	Total	72	77,4	100
Controlless	21	22,6		
Total	93	100		

Tabla 17. Frecuencias según tipos de reacción

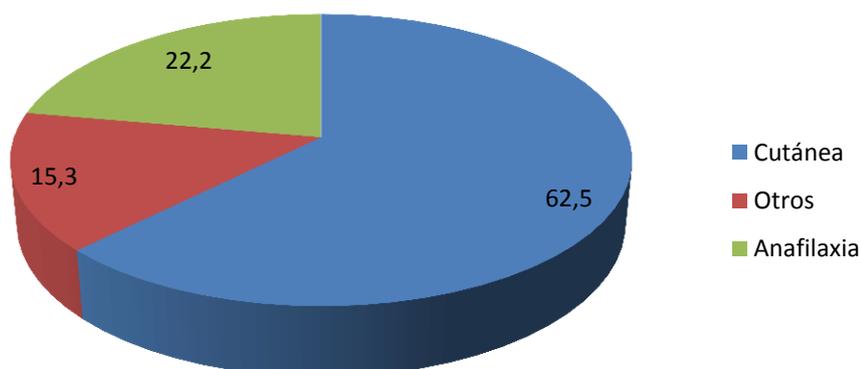


Figura 30. Representación según clínica de presentación de la reacción a quinolona

## FÁRMACO IMPLICADO

De los 72 pacientes incluidos en el estudio por presentar reacción inmediata en relación con la toma de quinolonas:

- 29 corresponden a ciprofloxacino: 40.27%
- 30 a levofloxacino : 41.66 % y
- 13 a moxifloxacino: 18.05%

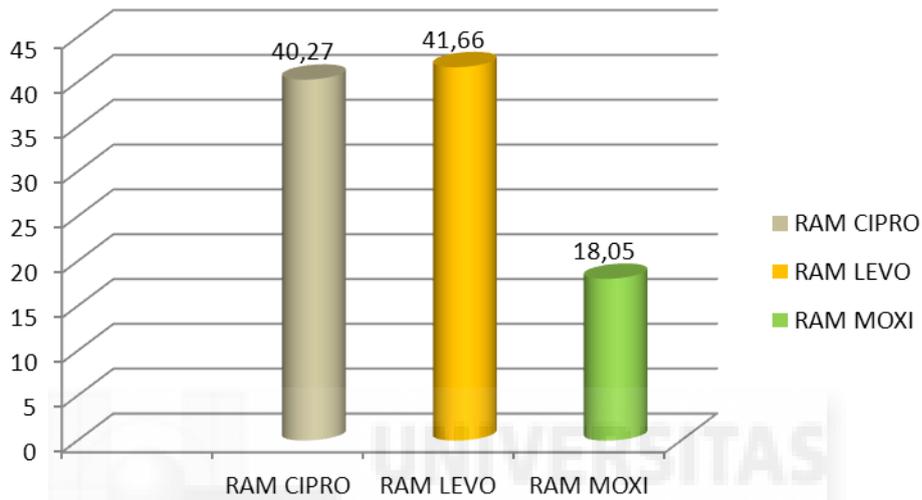


Tabla 18. Distribución de los pacientes según el fármaco que causó la reacción

## FRECUENCIAS POR FÁRMACO IMPLICADO EN LA REACCIÓN Y TIPO DE CLÍNICA:

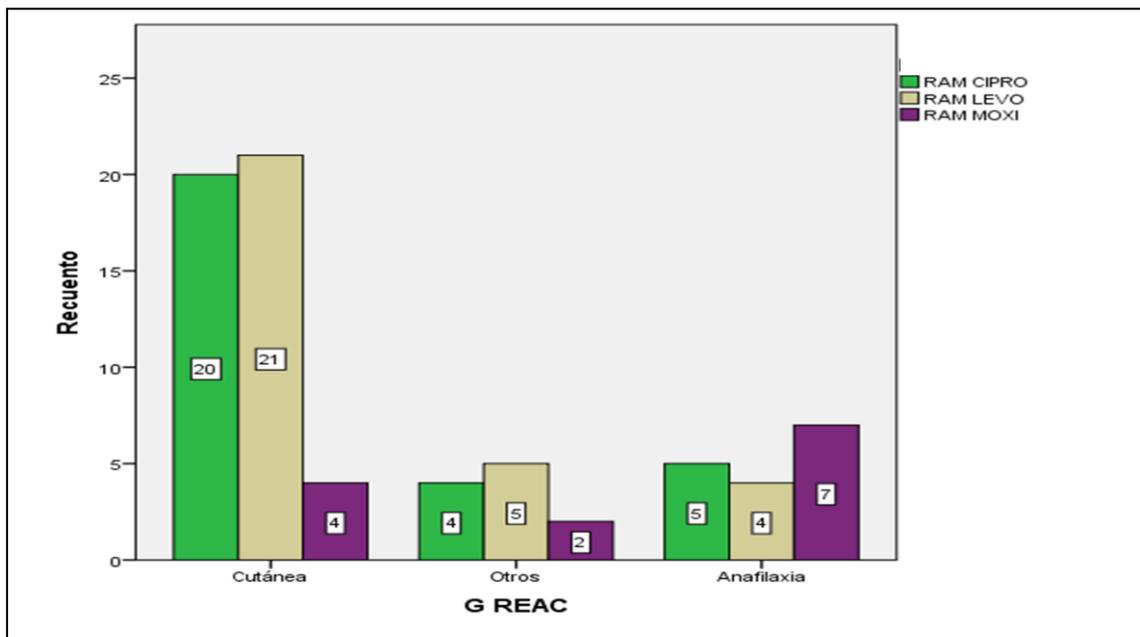


Figura 31. Frecuencias según fármaco implicado y clínica de presentación de la reacción

La forma más frecuente de presentación fue la reacción cutánea, tanto para ciprofloxacino como levofloxacino. El segundo tipo de reacción más frecuente fue la anafilaxia, siendo la forma de presentación principal para moxifloxacino, con más de la mitad del total de anafilaxias.

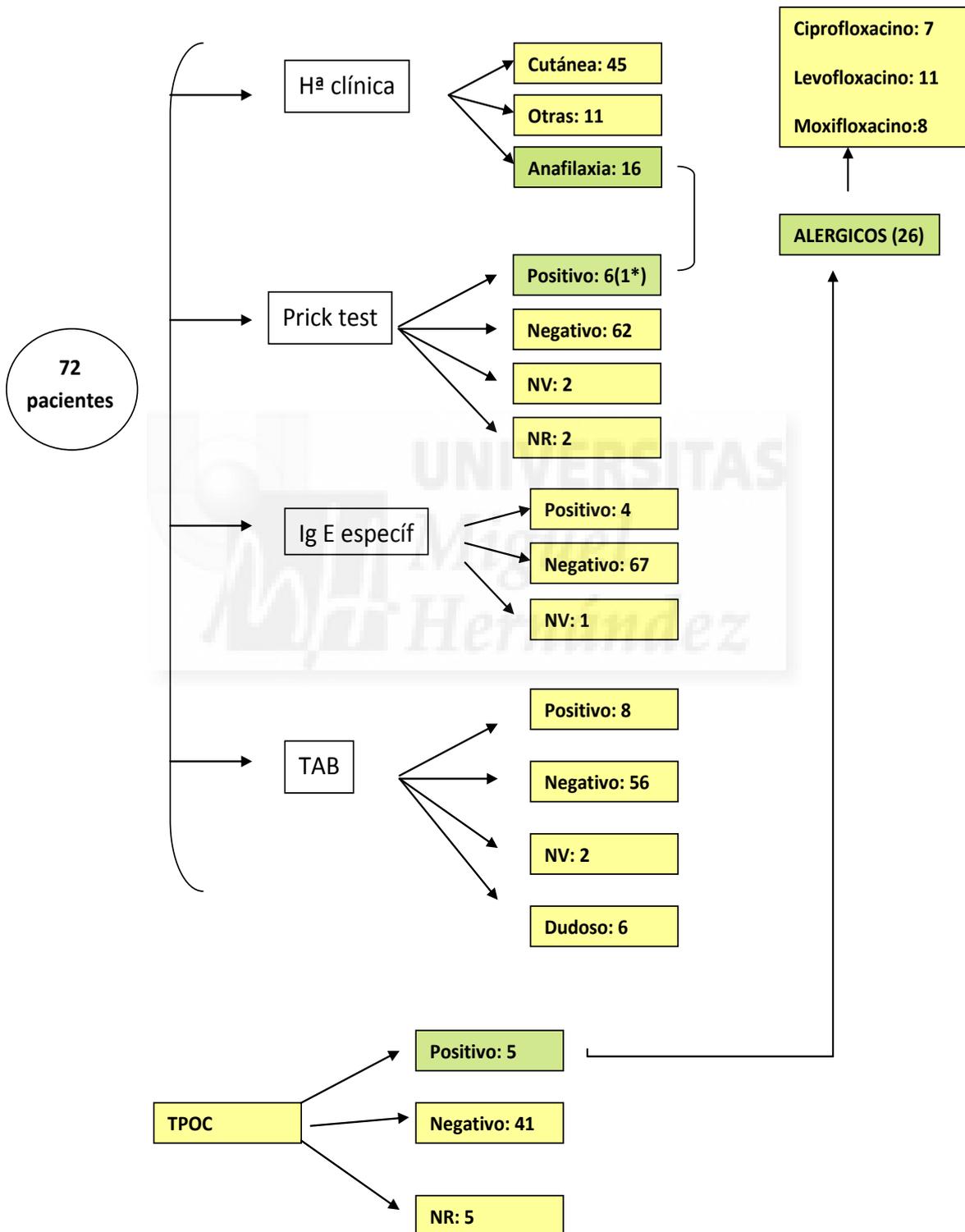


Fig 32. Esquema general de estudio en pacientes con RAM a quinolonas

Una vez efectuadas las pruebas tanto in vivo como in vitro a los 72 pacientes incluidos en el estudio, un total de 26 pacientes son diagnosticados de alergia a quinolonas. En este grupo de pacientes con alergia confirmada, se realizó el análisis estadístico comparado con el grupo control.

## VARIABLES RELACIONADAS CON LAS PRUEBAS REALIZADAS

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PRICK TEST A CIPROFLOXACINO EN PACIENTES ALÉRGICOS, EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL

De los 29 pacientes estudiados que acuden con historia de reacción inmediata a ciprofloxacino, 7 son diagnosticados de alergia al fármaco implicado. El análisis estadístico se realiza a partir de los casos confirmados, en relación con el grupo seleccionado como control.

<b>ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA</b>				
		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	1	0	1
	Negativo	6	21	27
	Total	7	21	28

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	25.00%	11.43%	45.22%
Pacientes correctamente diagnosticados	78.57%	58.54%	90.97%
Sensibilidad	14.29%	0.75%	57.99%
Especificidad	100.00%	80.76%	99.56%
Valor predictivo positivo	100.00%	5.46%	89.22%
Valor predictivo negativo	77.78%	57.27%	90.62%
Cociente de probabilidades positivo	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!
Cociente de probabilidades negativo	0.86	0.63	1.16

Tabla 19: Análisis estadístico del prick ciprofloxacino respecto a controles

El análisis estadístico del prick test a ciprofloxacino en pacientes alérgicos a este fármaco, en relación con controles, no obtiene resultados estadísticamente significativos (p: 0.25).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRICK TEST EN ALÉRGICOS A CF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN

PRICKCF: Prick test a ciprofloxacino

G REAC: Tipo de reacción

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
PRICKCF	Negativo	Recuento	0	1	5	6
		% de PRICKCF	,0%	16,7%	83,3%	100,0%
		% de G REAC	,0%	100,0%	100,0%	85,7%
	Positivo	Recuento	1	0	0	1
		% de PRICKCF	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	,0%	,0%	14,3%
Total		Recuento	1	1	5	7
		% de PRICKCF	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,000 <sup>a</sup>	2	,030
Razón de verosimilitudes	5,742	2	,057
Asociación lineal por lineal	4,654	1	,031
N de casos válidos	7		

a. 6 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,14.

A pesar de tratarse únicamente de 7 pacientes alérgicos a ciprofloxacino, 5 de ellos con clínica de presentación de anafilaxia, ninguno de ellos obtuvo positividad en el prick, siendo este hecho significativo (p: 0.03).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRICK TEST A LEVOFLOXACINO EN ALÉRGICOS A LF, EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL**

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA**

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	5	0	5
	Negativo	6	21	27
	Total	11	21	32

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	34.38%	19.17%	53.23%
Pacientes correctamente diagnosticados	81.25%	62.95%	92.14%
Sensibilidad	45.45%	18.14%	75.44%
Especificidad	100.00%	80.76%	99.56%
Valor predictivo positivo	100.00%	46.29%	98.13%
Valor predictivo negativo	77.78%	57.27%	90.62%
Cociente de probabilidades positivo	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!
Cociente de probabilidades negativo	0.55	0.32	0.94

Tabla 20: Análisis estadístico del prick test a levofloxacinio respecto a controles.

En 5 de los 11 pacientes alérgicos a levofloxacinio el prick test es positivo, siendo este resultado estadísticamente significativo; entre los controles ninguno presentó positividad (**p: 0.002**).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRICK TEST EN ALÉRGICOS A LEVOFLOXACINO SEGÚN TIPO DE REACCIÓN**

PRICKLF: Prick test a levofloxacinio

**Tabla de contingencia**

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
PRICKLF	Negativo	Recuento	2	1	3	6
		% de PRICKLF	33,3%	16,7%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	33,3%	100,0%	75,0%	54,5%
	Positivo	Recuento	4	0	1	5
		% de PRICKLF	80,0%	,0%	20,0%	100,0%
		% de G REAC	66,7%	,0%	25,0%	45,5%
Total	Recuento	6	1	4	11	
	% de PRICKLF	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,597 <sup>a</sup>	2	,273
Razón de verosimilitudes	3,021	2	,221
Asociación lineal por lineal	1,664	1	,197
N de casos válidos	11		

a. 6 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,45.

No se observaron diferencias en resultado de prick a levofloxacino en función de la presentación clínica de la reacción.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRICK TEST A MOXIFLOXACINO EN ALÉRGICOS, EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL

No es posible realizar el análisis estadístico, al no presentar positividad en dicha prueba ningún paciente, tampoco entre los controles hubo ninguna positividad.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRICK EN ALÉRGICOS A MF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN

PRICKMF: Prick test a moxifloxacino

Tabla de contingencia

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
PRICKMF	Negativo	Recuento	1	6	7
		% de PRICKMF	14,3%	85,7%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	85,7%	87,5%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de PRICKMF	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total		Recuento	1	7	8
		% de PRICKMF	12,5%	87,5%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,163 <sup>b</sup>	1	,686		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,287	1	,592		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,875
Asociación lineal por lineal	,143	1	,705		
N de casos válidos	8				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,13.

No es posible realizar el análisis estadístico al no presentar la prueba positiva ninguno de los pacientes alérgicos.

### ANÁLISIS GLOBAL DEL PRICK TEST EN TODOS LOS ALÉRGICOS, TENIENDO EN CUENTA LA CLÍNICA DE PRESENTACIÓN DE LA REACCIÓN

En las siguientes tablas, se puede observar que el prick test sería positivo en mayor porcentaje en pacientes con clínica cutánea respecto a los que presentan otros tipos de reacción, con una significación estadística (**p: 0.006**).

PRICKTR: prick test conjuntos (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino)

0: resultado negativo

1: resultado positivo

Tabla de contingencia

		G REAC			Total	
		Cutánea	Otros	Anafilaxia		
PRICKTR	,00	Recuento	3	2	15	20
		% de PRICKTR	15,0%	10,0%	75,0%	100,0%
		% de G REAC	37,5%	100,0%	93,8%	76,9%
1,00		Recuento	5	0	1	6
		% de PRICKTR	83,3%	,0%	16,7%	100,0%
		% de G REAC	62,5%	,0%	6,3%	23,1%
Total		Recuento	8	2	16	26
		% de PRICKTR	30,8%	7,7%	61,5%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,156 <sup>a</sup>	2	,006
Razón de verosimilitudes	10,024	2	,007
Asociación lineal por lineal	8,595	1	,003
N de casos válidos	26		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,46.

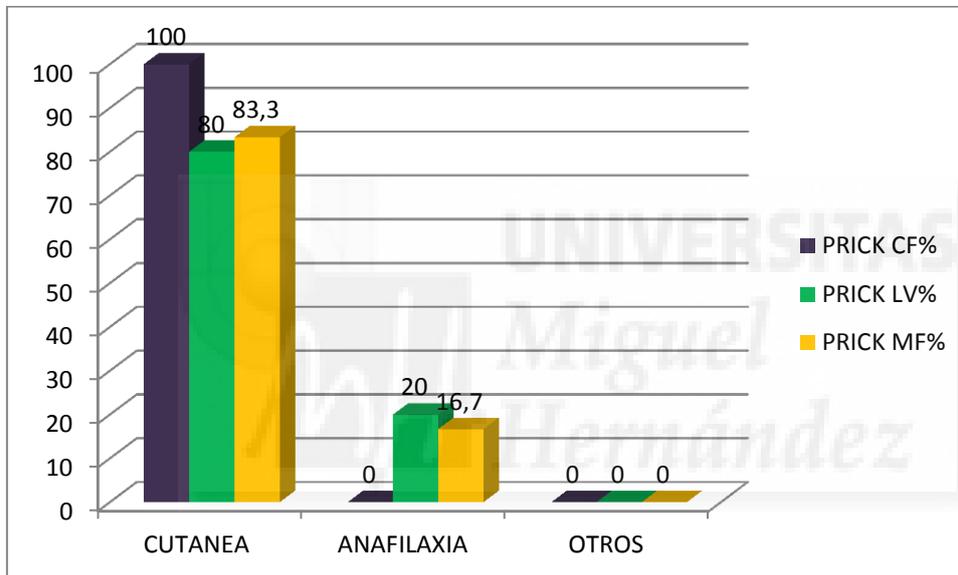


Figura 33. Positividad del prick para las diferentes quinolonas y tipo de reacción.

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TIEMPO DE LATENCIA EN LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

0: resultado negativo

1: resultado positivo

tiempodemoraPC: tiempo de latencia para pruebas cutáneas

### Estadísticos de grupo

	PRICKTR	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
tiempodemoraPC	,00	65	707,1077	1113,44835	138,10627
	1,00	6	363,1667	448,29339	183,01501

### Rangos

	PRICKTR	N	Rango promedio	Suma de rangos
tiempodemoraPC	,00	65	35,83	2329,00
	1,00	6	37,83	227,00
	Total	71		

A pesar de que el tiempo de latencia en la realización de pruebas cutáneas es menor en los pacientes en los que resultan positivas, esta diferencia no tiene significación estadística (p: 0.82).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PRUEBAS INTRADÉRMICAS (ID) EN ALÉRGICOS A CIPROFLOXACINO:

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID CF 0.0002 mg/ml RESPECTO A CONTROLES:

#### ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	1	0	1
	Negativo	5	21	26
	Total	6	21	27

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	22.22%	9.38%	42.73%
Pacientes correctamente diagnosticados	81.48%	61.25%	92.97%
Sensibilidad	16.67%	0.88%	63.52%
Especificidad	100.00%	80.76%	99.56%
Valor predictivo positivo	100.00%	5.46%	89.22%
Valor predictivo negativo	80.77%	60.02%	92.69%
Cociente de probabilidades positivo	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!
Cociente de probabilidades negativo	0.83	0.58	1.19

Tabla 21: Análisis estadístico de la prueba ID: 0.0002 mg/ml a ciprofloxacino respecto a controles.

No se ha encontrado significación estadística para la primera prueba ID (0.0002 mg/ml) a ciprofloxacino en pacientes alérgicos al fármaco respecto a controles (p: 0.222).

#### ANALISIS ESTADISTICO DE PRUEBA ID CF 0.0002 mg/ml SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:

INTRADCF1: Primera prueba intradérmica para ciprofloxacino (**0.0002 mg/ml**)

G REAC: Tipo de clínica

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
INTRADCF1	Negativo	Recuento	0	1	4	5
		% de INTRADCF1	,0%	20,0%	80,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	100,0%	80,0%	71,4%
	Positivo	Recuento	0	0	1	1
		% de INTRADCF1	,0%	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	,0%	20,0%	14,3%
	Prueba positiva anterior	Recuento	1	0	0	1
		% de INTRADCF1	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	,0%	,0%	14,3%
Total	Recuento	1	1	5	7	
	% de INTRADCF1	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,280 <sup>a</sup>	4	,122
Razón de verosimilitudes	6,144	4	,189
Asociación lineal por lineal	3,204	1	,073
N de casos válidos	7		

a. 9 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,14.

La prueba ID a ciprofloxacino (**0.0002 mg/ml**) analizada según el tipo de presentación clínica de la reacción en pacientes alérgicos, tampoco ha obtenido significación estadística (p: 0.122)

#### ANALISIS ESTADISTICO DE PRUEBA ID CF 0.002 mg/ml RESPECTO A CONTROLES:

No se ha podido realizar el análisis estadístico de esta prueba, al resultar negativo en todos, tanto en los casos como en los controles.

**ANALISIS ESTADISTICO DE PRUEBA ID CF 0.02 mg/ml EN ALERGICOS A CF:**

INTRACIPCO3: tercera prueba intradérmica a ciprofloxacino (0.02 mg/ml)

**Tabla de contingencia**

		ALERGICO		Total	
		No	Sí		
INTRACIPCO3	0,00	Recuento	14	2	16
		% de INTRACIPCO3	87,5%	12,5%	100,0%
		% de ALERGICO	66,7%	40,0%	61,5%
1,00		Recuento	7	3	10
		% de INTRACIPCO3	70,0%	30,0%	100,0%
		% de ALERGICO	33,3%	60,0%	38,5%
Total		Recuento	21	5	26
		% de INTRACIPCO3	80,8%	19,2%	100,0%
		% de ALERGICO	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,213 <sup>b</sup>	1	,271		
Corrección por continuidad	,348	1	,555		
Razón de verosimilitudes	1,183	1	,277		
Estadístico exacto de Fisher				,340	,274
Asociación lineal por lineal	1,167	1	,280		
N de casos válidos	26				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,92.

No se ha obtenido para la prueba intradérmica a esta concentración una significación estadística, al resultar positiva en 1/3 de los controles, pudiendo establecer que resulta irritativa y por ello no útil como prueba diagnóstica, por lo que tampoco resultarían útiles concentraciones superiores.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PRUEBA ID CF 0.2 mg/ml, EN ALÉRGICOS SEGÚN TIPO DE REACCIÓN**

INTRADCF4: cuarta prueba intradérmica a ciprofloxacino (0.2 mg/ml)

**Tabla de contingencia**

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
INTRADCF4	Positivo	Recuento	0	1	1	2
		% de INTRADCF4	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	100,0%	20,0%	28,6%
	Prueba positiva anterior	Recuento	1	0	4	5
		% de INTRADCF4	20,0%	,0%	80,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	,0%	80,0%	71,4%
Total	Recuento	1	1	5	7	
	% de INTRADCF4	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Como se describió en relación a los controles, la prueba ID para CF a 0.2 mg/ml no resultaría útil y por ello no se obtiene tampoco significación estadística al analizar el tipo de presentación clínica en los pacientes alérgicos (p: 0.21).

A continuación (Fig 32), se representan gráficamente los resultados de las pruebas cutáneas que se obtuvieron en los pacientes alérgicos a CF, tanto prick test como pruebas ID a diferentes concentraciones.

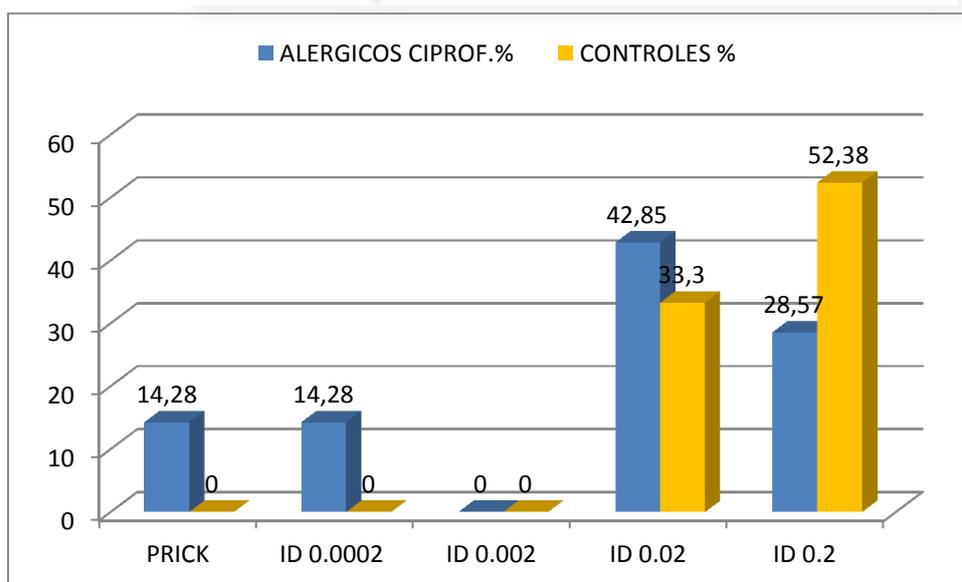


Figura 34. Positividad de las pruebas cutáneas en alérgicos a ciprofloxacino respecto a controles.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PRUEBAS INTRADÉRMICAS (ID) EN ALÉRGICOS A LEVOFLOXACINO:

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID LF 0.025 mg/ml, EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA				
		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	2	0	2
	Negativo	4	21	25
	Total	6	21	27

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	22.22%	9.38%	42.73%
Pacientes correctamente diagnosticados	85.19%	65.39%	95.14%
Sensibilidad	33.33%	6.00%	75.89%
Especificidad	100.00%	80.76%	99.56%
Valor predictivo positivo	100.00%	19.79%	95.11%
Valor predictivo negativo	84.00%	63.08%	94.75%
Cociente de probabilidades positivo	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!
Cociente de probabilidades negativo	0.67	0.38	1.17

Tabla 22: Análisis estadístico de la prueba ID:0.025 mg/ml a levofloxacin respecto a controles

La prueba intradérmica a 0.025 mg/ml analizada en alérgicos a levofloxacin respecto a controles, muestra significación estadística (**p: 0.043**).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO CONJUNTO DE P.INTRADÉRMICA LEVO 0.025 mg/ml Y PRICK 5 mg/ml

Nivel de confianza: 95,0%

Prueba diagnóstica	Enfermos	Sanos	Total
Positivo	7	0	7
Negativo	4	21	25
Total	11	21	32

	Med	Min	Max
Sensibilidad (%)	<b>63,64</b>	30,66	96,61
Especificidad (%)	<b>100,00</b>	97,62	100,00
Índice de validez (%)	87,50	74,48	100,00
<b>Valor predictivo + (%)</b>	<b>100,00</b>	92,86	100,00
<b>Valor predictivo - (%)</b>	<b>84,00</b>	67,63	100,00
Prevalencia (%)	34,38	16,36	52,39
Índice de Youden	0,64	0,35	0,92
Razón de verosimilitud +	-	-	-
Razón de verosimilitud -	0,36	0,17	0,79

Dado que el prick test para este fármaco obtuvo también una p significativa, se analizaron ambas conjuntamente, obteniendo una sensibilidad de un 63.64 %, con una **p: 0.0002**

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID LF 0.025 mg/ml EN ALÉRGICOS A LF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN

INTRADLF1: primera prueba intradérmica a levofloxacino

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
INTRADLF1	Negativo	Recuento	2	1	1	4
		% de INTRADLF1	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
		% de G REAC	33,3%	100,0%	25,0%	36,4%
	Positivo	Recuento	0	0	2	2
		% de INTRADLF1	,0%	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	,0%	50,0%	18,2%
	Prueba positiva anterior	Recuento	4	0	1	5
		% de INTRADLF1	80,0%	,0%	20,0%	100,0%
		% de G REAC	66,7%	,0%	25,0%	45,5%
Total		Recuento	6	1	4	11
		% de INTRADLF1	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Analizando la forma de presentación de la reacción, no se obtiene significación estadística (p: 0.18) para la prueba intradérmica a 0.025 mg/ml.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID LF 0.025 mg/ml EN ALÉRGICOS A LF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN

Sólo 2 de los 11 pacientes alérgicos a levofloxacino presentaron la prueba intradérmica a 0.025 mg/ml positiva. A continuación se muestran los resultados en los pacientes alérgicos según la clínica de la reacción, en cuyo análisis no se obtuvo significación estadística (p: 0.12).

INTRADLF2: segunda prueba intradérmica a levofloxacinó

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
INTRADLF2	Negativo	Recuento	2	0	0	2
		% de INTRADLF2	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	33,3%	,0%	,0%	18,2%
	Positivo	Recuento	0	1	1	2
		% de INTRADLF2	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	100,0%	25,0%	18,2%
	Prueba positiva anterior	Recuento	4	0	3	7
		% de INTRADLF2	57,1%	,0%	42,9%	100,0%
		% de G REAC	66,7%	,0%	75,0%	63,6%
Total	Recuento	6	1	4	11	
	% de INTRADLF2	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,268 <sup>a</sup>	4	,122
Razón de verosimilitudes	7,829	4	,098
Asociación lineal por lineal	,562	1	,453
N de casos válidos	11		

a. 9 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,18.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID LF 0.07 mg/ml EN ALÉRGICOS A LF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN

INTRADLF3: tercera prueba intradérmica a levofloxacinó (0.07 mg/ml)

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
INTRADLF3	Negativo	Recuento	1	0	0	1
		% de INTRADLF3	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	16,7%	,0%	,0%	9,1%
	Positivo	Recuento	1	0	0	1
		% de INTRADLF3	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	16,7%	,0%	,0%	9,1%
	Prueba positiva anterior	Recuento	4	1	4	9
		% de INTRADLF3	44,4%	11,1%	44,4%	100,0%
		% de G REAC	66,7%	100,0%	100,0%	81,8%
Total	Recuento	6	1	4	11	
	% de INTRADLF3	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,037 <sup>a</sup>	4	,729
Razón de verosimilitudes	2,793	4	,593
Asociación lineal por lineal	1,495	1	,221
N de casos válidos	11		

a. 9 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,09.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA INTRADÉRMICA 0.09 mg/ml EN ALÉRGICOS A LF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN

INTRADLF4: cuarta prueba intradérmica a levofloxacino (0.09 mg/ml)

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
INTRADLF4	Negativo	Recuento	1	0	0	1
		% de INTRADLF4	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	16,7%	,0%	,0%	9,1%
	Prueba positiva anterior	Recuento	5	1	4	10
		% de INTRADLF4	50,0%	10,0%	40,0%	100,0%
		% de G REAC	83,3%	100,0%	100,0%	90,9%
	Total	Recuento	6	1	4	11
		% de INTRADLF4	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Las pruebas intradérmicas a concentraciones de 0.07 mg/ml y 0.09 mg/ml no encuentran significación estadística en pacientes alérgicos a levofloxacin respecto a controles. Tampoco el análisis según la forma de presentación clínica muestra significación estadística, con una p: 0.72 y 0.63 respectivamente.

A continuación (Fig 35), se representan gráficamente los resultados de las pruebas cutáneas que se obtuvieron en los pacientes alérgicos a LF, tanto prick test como pruebas ID a diferentes concentraciones.

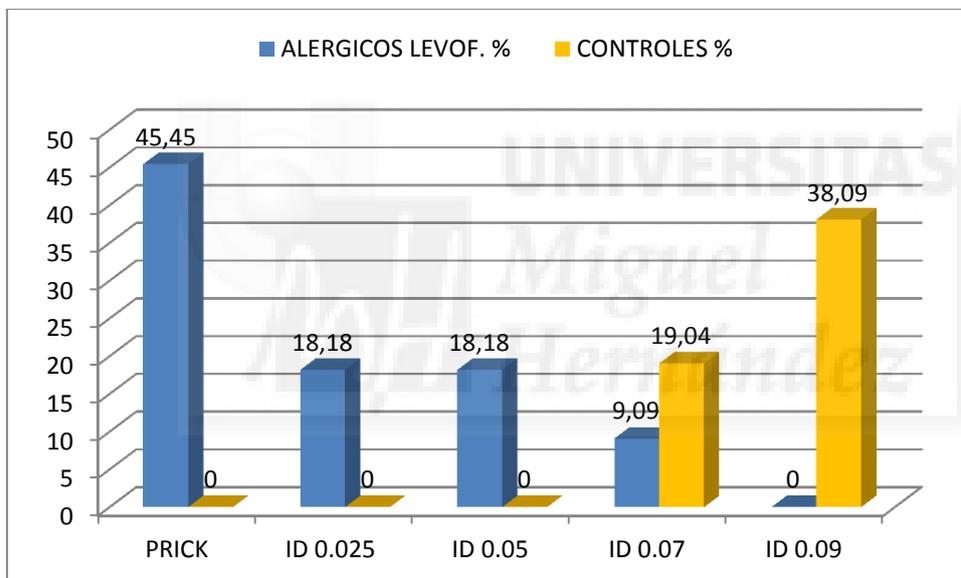


Figura 35. Positividad de las pruebas cutáneas en alérgicos a levofloxacin respecto a controles.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PRUEBAS INTRADÉRMICAS (ID) EN ALÉRGICOS A MOXIFLOXACINO

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID MF 0.008 mg/ml EN ALÉRGICOS A MF EN RELACIÓN CON CONTROLES

#### ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	1	0	1
	Negativo	6	21	27
	Total	7	21	28

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	25.00%	11.43%	45.22%
Pacientes correctamente diagnosticados	78.57%	58.54%	90.97%
Sensibilidad	14.29%	0.75%	57.99%
Especificidad	100.00%	80.76%	99.56%
Valor predictivo positivo	100.00%	5.46%	89.22%
Valor predictivo negativo	77.78%	57.27%	90.62%
Cociente de probabilidades positivo	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!
Cociente de probabilidades negativo	0.86	0.63	1.16

Se realizaron pruebas cutáneas en 7 de los 8 pacientes alérgicos a moxifloxacino y sólo uno de ellos presentó positividad en la prueba intradérmica a 0.008 mg/ml, siendo negativa en todos los controles, aunque no se encontró significación estadística (p: 0.25).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID MF 0.008 mg/ml EN ALÉRGICOS A MF SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:

INTRADMF 1: primera prueba intradérmica a moxifloxacino

Tabla de contingencia

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
INTRADMF1	Negativo	Recuento	1	5	6
		% de INTRADMF1	16,7%	83,3%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	71,4%	75,0%
	Positivo	Recuento	0	1	1
		% de INTRADMF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de INTRADMF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total	Recuento	1	7	8	
	% de INTRADMF1	12,5%	87,5%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	

El análisis estadístico de la prueba intradérmica a 0.008 mg/ml no moxifloxacino según la clínica de la reacción no encontró significación estadística (p: 0.82).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA ID MF 0.016 mg/ml EN ALÉRGICOS A MF EN RELACIÓN CON CONTROLES:**

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA**

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	4	5	9
	Negativo	2	16	18
	Total	6	21	27

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	22.22%	9.38%	42.73%
Pacientes correctamente diagnosticados	74.07%	53.41%	88.13%
Sensibilidad	66.67%	24.11%	94.00%
Especificidad	76.19%	52.45%	90.88%
Valor predictivo positivo	44.44%	15.34%	77.35%
Valor predictivo negativo	88.89%	63.93%	98.05%
Cociente de probabilidades positivo	2.80	1.08	7.25
Cociente de probabilidades negativo	0.44	0.14	1.39

La segunda prueba intradérmica para moxifloxacino a 0.016 mg/ml es positiva en 4 de 6 pacientes y en 5 de 21 controles, no presentando significación estadística (p: 0.136)

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA INTRADÉRMICA MF 0.016 mg/ml EN PACIENTES ALÉRGICOS, SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:**

INTRADMF 2: segunda prueba intradérmica a moxifloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
INTRADMF2	Negativo	Recuento	1	1	2
		% de INTRADMF2	50,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	14,3%	25,0%
	Positivo	Recuento	0	4	4
		% de INTRADMF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	57,1%	50,0%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	1	1
		% de INTRADMF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de INTRADMF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total		Recuento	1	7	8
		% de INTRADMF2	12,5%	87,5%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,429 <sup>a</sup>	3	,330
Razón de verosimilitudes	3,256	3	,354
Asociación lineal por lineal	1,473	1	,225
N de casos válidos	8		

a. 8 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,13.

La segunda prueba intradérmica para moxifloxacino a 0.016 mg/ml tampoco presenta significación estadística (p: 0.3) cuando se analiza la clínica de la reacción en los alérgicos a moxifloxacino.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA INTRADÉRMICA A MF: 0.08 mg/ml , EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL:**

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA**

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	2	8	10
	Negativo	0	8	8
	Total	2	16	18

				95 % I.C.	
				Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	11.11%	1.95%	36.07%		
Pacientes correctamente diagnosticados	55.56%	31.35%	77.60%		
Sensibilidad	100.00%	19.79%	95.11%		
Especificidad	50.00%	25.51%	74.49%		
Valor predictivo positivo	20.00%	3.54%	55.78%		
Valor predictivo negativo	100.00%	59.77%	98.84%		
Cociente de probabilidades positivo	2.00	1.23	3.26		
Cociente de probabilidades negativo	0.00	#¡NUM!	#¡NUM!		

p: 0.477

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA INTRADÉRMICA MF 0.08 mg/ml, SEGÚN TIPO DE REACCIÓN**

INTRADMF3: tercera prueba intradérmica a moxifloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
INTRADMF3	Positivo	Recuento	1	1	2
		% de INTRADMF3	50,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	14,3%	25,0%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	5	5
		% de INTRADMF3	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	71,4%	62,5%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de INTRADMF3	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total		Recuento	1	7	8
		% de INTRADMF3	12,5%	87,5%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%

p: 0.18

La tercera prueba intradérmica para moxifloxacino: 0.08 mg/ml no obtiene significación estadística en el análisis de pacientes alérgicos frente a controles ni en relación con la clínica de presentación de la reacción ( $p > 0.05$  en ambos casos).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA INTRADÉRMICA MOXIFLOXACINO 0.16 mg/ml, SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:**

INTRADMF 4: cuarta prueba intradérmica a moxifloxacino (0.16 mg/ml)

**Tabla de contingencia**

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
INTRADMF4	Prueba positiva anterior	Recuento	1	6	7
		% de INTRADMF4	14,3%	85,7%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	85,7%	87,5%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de INTRADMF4	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total	Recuento	1	7	8	
	% de INTRADMF4	12,5%	87,5%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,163 <sup>b</sup>	1	,686		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,287	1	,592		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,875
Asociación lineal por lineal	,143	1	,705		
N de casos válidos	8				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,13.

Al igual que las pruebas intradérmicas previas, para una concentración de 0.16 mg/ml tampoco se obtienen resultados significativos ( $p: 0.8$ ) en relación con los controles ni con la forma de presentación de la reacción.

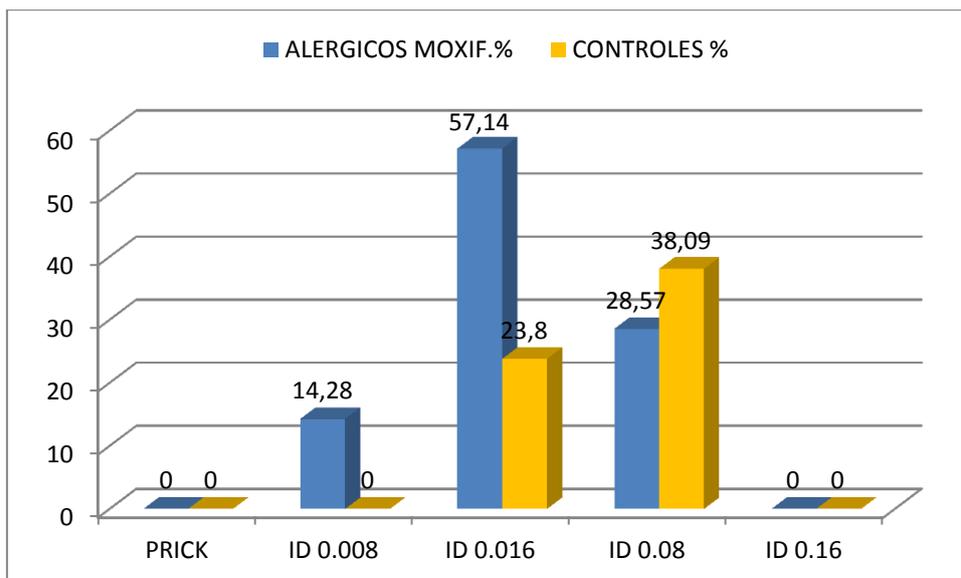


Figura 36. Positividad de las pruebas cutáneas en alérgicos a moxifloxacin respecto a controles.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS (TAB)

La concentración para cada fármaco se eligió en función de curvas dosis respuesta, realizando las siguientes concentraciones para cada fármaco, referidas a la concentración final (tras añadir tampón de estimulación y suero):

- ciprofloxacino: 0.45, 0.11, 0.03 y 0.008 mg/ml
- levofloxacino: 1.1, 0.3 y 0.08 mg/ml
- moxifloxacino: 0.36, 0.09, 0.02 y 0.005 mg/ml

Aquellos que mostraron resultados negativos al añadir los controles positivos (anti-Ig E) fueron considerados no respondedores; también en aquellos casos en los que el porcentaje de activación basal fuese menor del 5 %, la prueba se considera no valorable.

Las concentraciones descritas, fueron las que mostraron la mejor y mayor diferencia para discriminar entre pacientes y controles, la reactividad específica del basófilo; siendo la utilizada en todas las determinaciones tanto en casos como controles.

A continuación se desarrolla para cada una de las quinolonas el análisis de los resultados del TAB en pacientes alérgicos respecto a los controles, con el fin de determinar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. También se analizaron los resultados del TAB en función de las manifestaciones clínicas.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TAB A CIPROFLOXACINO EN RELACIÓN A GRUPO CONTROL**

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA**

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	3	1	4
	Negativo	4	19	23
	Total	7	20	27

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	25.93%	11.87%	46.59%
Pacientes correctamente diagnosticados	81.48%	61.25%	92.97%
Sensibilidad	42.86%	11.81%	79.76%
Especificidad	95.00%	73.06%	99.74%
Valor predictivo positivo	75.00%	21.94%	98.68%
Valor predictivo negativo	82.61%	60.45%	94.28%
Cociente de probabilidades positivo	8.57	1.06	69.52
Cociente de probabilidades negativo	0.60	0.31	1.15

El test de activación de basófilos obtiene una significación estadística (**p: 0.0419**) en pacientes alérgicos a ciprofloxacino respecto al grupo control.

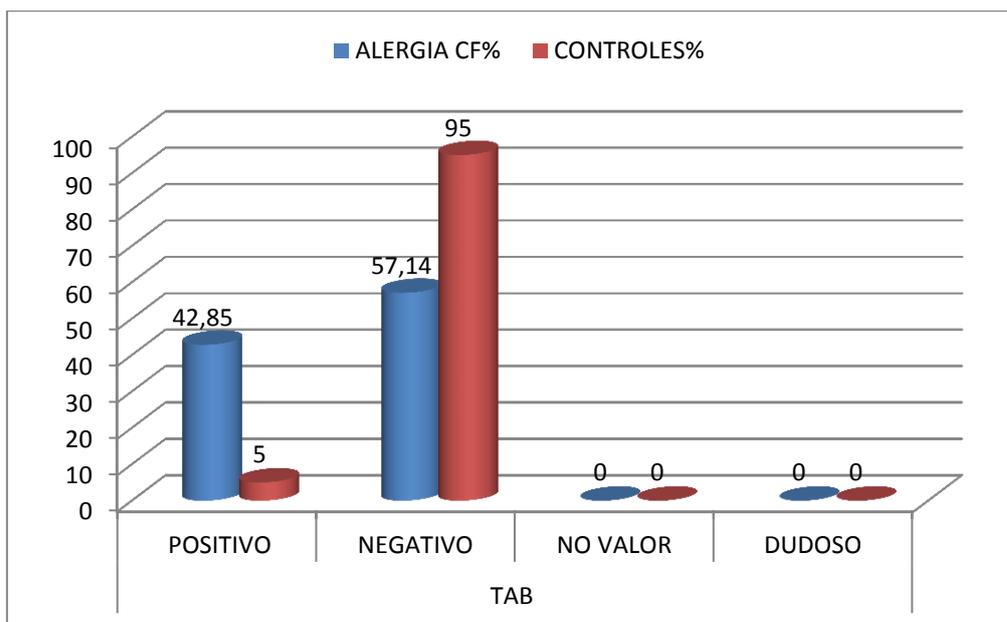


Figura 37. Resultados del TAB en alérgicos a ciprofloxacino respecto a controles

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TAB A CIPROFLOXACINO SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:

TABcf: test de activación de basófilos a ciprofloxacino

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
TABcf	Positivo	Recuento	0	0	3	3
		% de TABcf	,0%	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	,0%	60,0%	42,9%
	Negativo	Recuento	1	1	2	4
		% de TABcf	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	40,0%	57,1%
Total		Recuento	1	1	5	7
		% de TABcf	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

El análisis del TAB a ciprofloxacino según la forma de presentación clínica, no ofrece resultados significativos (p: 0.35)

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TAB A LEVOFLOXACINO EN RELACIÓN A GRUPO CONTROL

### ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	2	0	2
	Negativo	5	20	25
	Total	7	20	27

				95 % I.C.		
			Límite inferior	Límite superior		
Prevalencia de la enfermedad	25.93%		11.87%	46.59%		
Pacientes correctamente diagnosticados	81.48%		61.25%	92.97%		
Sensibilidad	28.57%		5.11%	69.74%		
Especificidad	100.00%		79.95%	99.54%		
Valor predictivo positivo	100.00%		19.79%	95.11%		
Valor predictivo negativo	80.00%		58.70%	92.39%		
Cociente de probabilidades positivo	#jDIV/0!		#jDIV/0!	#jDIV/0!		
Cociente de probabilidades negativo	0.71		0.45	1.14		

A pesar de ser positivo en 2 de 7 pacientes alérgicos a levofloxacin y en ninguno de los controles, el TAB no alcanzó significación estadística ( $p: 0.0598$ ).

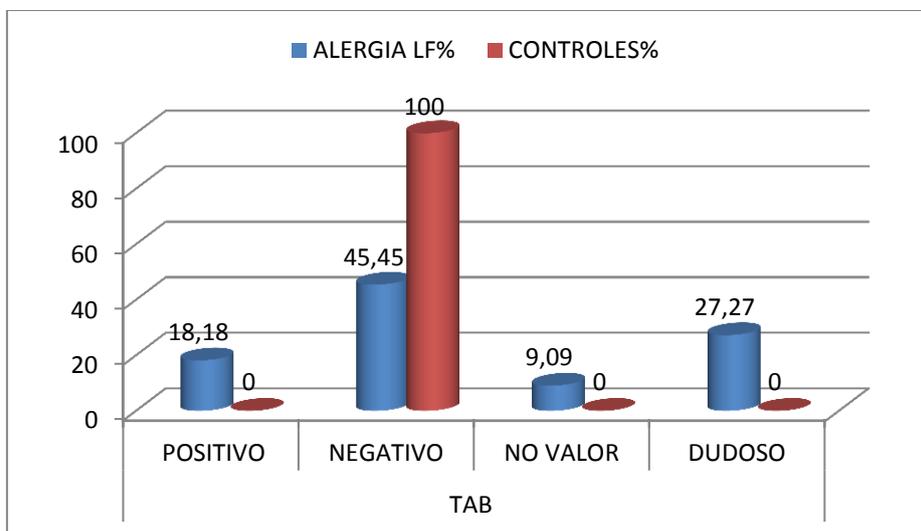


Figura 38. Resultados del TAB en alérgicos a levofloxacin respecto a controles.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TAB A LEVOFLOXACINO SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:

TAB If: test de activación de basófilos a levofloxacin

Tabla de contingencia

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
TABIf	Positivo	Recuento	1	0	1	2
		% de TABIf	50,0%	,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	16,7%	,0%	25,0%	18,2%
	Negativo	Recuento	3	0	2	5
		% de TABIf	60,0%	,0%	40,0%	100,0%
		% de G REAC	50,0%	,0%	50,0%	45,5%
	Dudoso	Recuento	1	1	1	3
		% de TABIf	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
		% de G REAC	16,7%	100,0%	25,0%	27,3%
No valorable	Recuento	1	0	0	1	
	% de TABIf	100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	% de G REAC	16,7%	,0%	,0%	9,1%	
Total		Recuento	6	1	4	11
		% de TABIf	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,819 <sup>a</sup>	6	,701
Razón de verosimilitudes	4,068	6	,667
Asociación lineal por lineal	,268	1	,604
N de casos válidos	11		

a. 12 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,09.

Los resultados del TAB levofloxacino no se relacionan con la forma de presentación clínica.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TAB A MOXIFLOXACINO EN RELACIÓN A GRUPO CONTROL

No se realiza el análisis estadístico, dado que no se obtuvo positividad en ningún paciente.

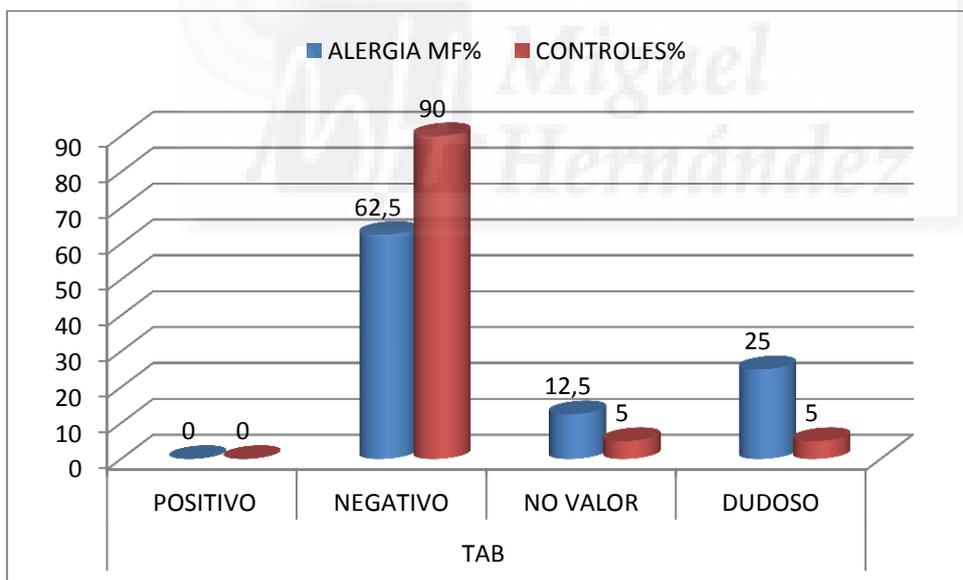


Figura 39. Resultados del TAB en alérgicos a moxifloxacino respecto a controles

## ANALISIS ESTADÍSTICO DEL TAB A MOXIFLOXACINO SEGÚN TIPO DE REACCIÓN:

TAB mf: test de activación de basófilos para moxifloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
TABmf	Negativo	Recuento	0	5	5
		% de TABmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	71,4%	62,5%
	Dudoso	Recuento	1	1	2
		% de TABmf	50,0%	50,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	14,3%	25,0%
	No valorable	Recuento	0	1	1
		% de TABmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total	Recuento	1	7	8	
	% de TABmf	12,5%	87,5%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	

Al igual que el análisis del TAB para moxifloxacino en alérgicos al fármaco respecto al grupo control, tampoco analizando la forma de presentación de la reacción, se encuentra significación estadística (p: 0.18).

## ANALISIS ESTADÍSTICO DEL TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS EN TODOS LOS ALÉRGICOS, SEGUN LA CLINICA DE PRESENTACIÓN DE LA REACCIÓN

0: resultado negativo

1: resultado positivo

TAB TR: test de activación de basófilos para las 3 quinolonas

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,052 <sup>a</sup>	2	,591
Razón de verosimilitudes	1,434	2	,488
Asociación lineal por lineal	,614	1	,433
N de casos válidos	26		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

En resumen, a través de esta técnica, sólo se demuestra significación estadística en el caso del TAB a ciprofloxacino ( $p: 0.0419$ ) como prueba diagnóstica; en cambio, en ninguno de los fármacos encontramos correlación entre el TAB y tipo de reacción.

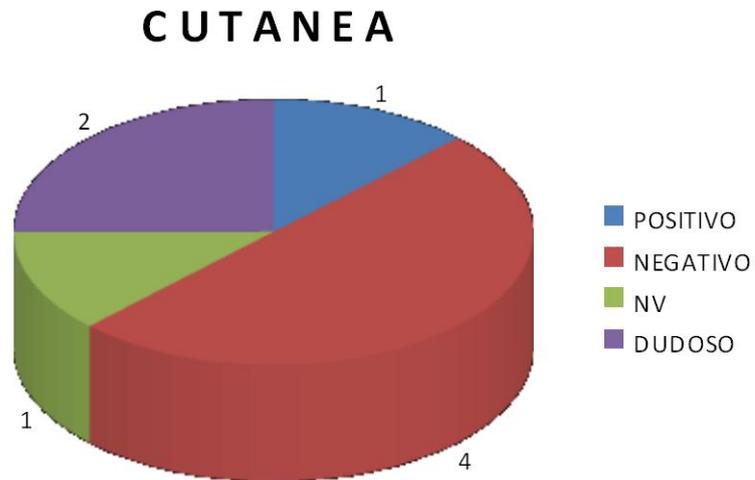


Figura 40. Resultados del TAB en todos los alérgicos con clínica cutánea.

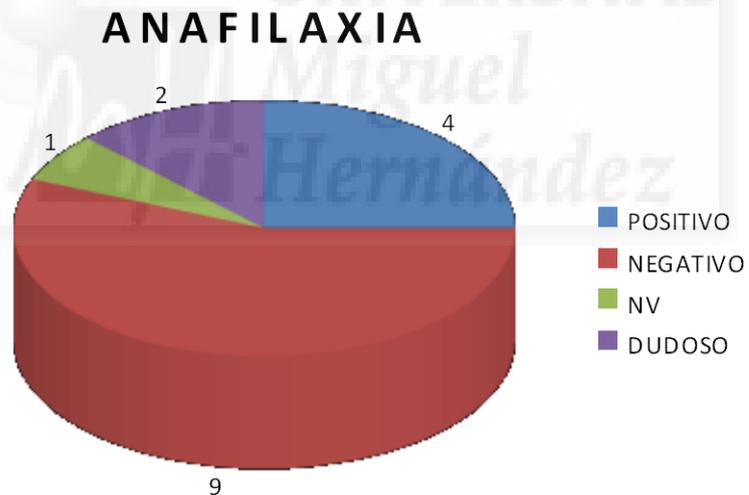


Figura 41. Resultados del TAB en todos los alérgicos con clínica de anafilaxia.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS IG E ESPECÍFICA:

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IG E A CIPROFLOXACINO EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL:

No se pudo realizar el análisis estadístico, ya que esta prueba no obtuvo ninguna positividad entre los pacientes con sensibilización a ciprofloxacino, no pudiendo analizar tampoco los resultados de la Ig E específica a CF según la forma de presentación clínica.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IG E A LEVOFLOXACINO EN ALÉRGICOS A LF EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL:

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA				
Resultado de la prueba diagnóstica		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
		Positivo	2	
Negativo	9	18	27	
Total	11	21	32	

95 % I.C.			
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	34.38%	19.17%	53.23%
Pacientes correctamente diagnosticados	62.50%	43.75%	78.34%
Sensibilidad	18.18%	3.21%	52.25%
Especificidad	85.71%	62.64%	96.24%
Valor predictivo positivo	40.00%	7.26%	82.96%
Valor predictivo negativo	66.67%	46.01%	82.76%
Cociente de probabilidades positivo	1.27	0.25	6.52
Cociente de probabilidades negativo	0.95	0.69	1.33

Se determinó la Ig E específica por el método sefarosa en todos los pacientes alérgicos a levofloxacino, siendo positiva esta determinación en 2 de los 11 pacientes y en 3 de 21 controles, sin encontrar una significación estadística ( $p > 0.99$ ).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IGE A LEVOFLOXACINO SEGUN EL TIPO DE REACCIÓN:

IGEIf: Ig E específica a levofloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
IGEIf	Negativo	Recuento	4	1	4	9
		% de IGEIf	44,4%	11,1%	44,4%	100,0%
		% de G REAC	66,7%	100,0%	100,0%	81,8%
	Positivo	Recuento	2	0	0	2
		% de IGEIf	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	33,3%	,0%	,0%	18,2%
Total	Recuento	6	1	4	11	
	% de IGEIf	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,037 <sup>a</sup>	2	,361
Razón de verosimilitudes	2,793	2	,247
Asociación lineal por lineal	1,698	1	,193
N de casos válidos	11		

a. 6 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,18.

En el análisis según la forma de presentación de la reacción en pacientes alérgicos a levofloxacino tampoco se encontró significación estadística (p: 0.36).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE Ig E A MOXIFLOXACINO EN ALÉRGICOS A MF EN RELACIÓN AL GRUPO CONTROL:**

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA**

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	0	3	3
	Negativo	7	18	25
	Total	7	21	28

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	25.00%	11.43%	45.22%
Pacientes correctamente diagnosticados	64.29%	44.11%	80.69%
Sensibilidad	0.00%	1.32%	43.91%
Especificidad	85.71%	62.64%	96.24%
Valor predictivo positivo	0.00%	3.18%	69.00%
Valor predictivo negativo	72.00%	50.40%	87.13%
Cociente de probabilidades positivo	0.00	#¡NUM!	#¡NUM!
Cociente de probabilidades negativo	1.17	0.98	1.39

La determinación de Ig E específica a moxifloxacino fue negativa en todos los pacientes alérgicos, en cambio 3 de los controles presentaron positividad; el análisis estadístico no encontró una p significativa (p: 0.55).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE Ig E A MOXIFLOXACINO SEGUN EL TIPO DE REACCIÓN:**

IGEmf: Ig E específica a moxifloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
IGEmf	Negativo	Recuento	1	6	7
		% de IGEmf	14,3%	85,7%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	85,7%	87,5%
No valorable		Recuento	0	1	1
		% de IGEmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	14,3%	12,5%
Total		Recuento	1	7	8
		% de IGEmf	12,5%	87,5%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,163 <sup>b</sup>	1	,686		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,287	1	,592		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,875
Asociación lineal por lineal	,143	1	,705		
N de casos válidos	8				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,13.

Al igual que el análisis anterior, si tenemos en cuenta la forma de presentación de la reacción, tampoco es susceptible de análisis, al no encontrar casos con positividad en la determinación de Ig E específica a moxifloxacino.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DEL TEST DE EXPOSICIÓN ORAL, SEGÚN LA CLÍNICA DE PRESENTACIÓN DE LA REACCIÓN:**

**CIPROFLOXACINO**

POCcf: provocación oral controlada con ciprofloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
POCcf	Positivo	Recuento	0	1	0	1
		% de POCcf	,0%	100,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	100,0%	,0%	14,3%
No realizado	No realizado	Recuento	1	0	5	6
		% de POCcf	16,7%	,0%	83,3%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	,0%	100,0%	85,7%
Total		Recuento	1	1	5	7
		% de POCcf	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,000 <sup>a</sup>	2	,030
Razón de verosimilitudes	5,742	2	,057
Asociación lineal por lineal	,615	1	,433
N de casos válidos	7		

a. 6 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,14.

Solo se realizó test de provocación oral con el ciprofloxacino en un paciente, dado que en 5 de ellos la forma de presentación fue anafilaxia.

## LEVOFLOXACINO

POC If: provocación oral controlada con levofloxacin

**Tabla de contingencia**

			G REAC			Total
			Cutánea	Otros	Anafilaxia	
POCIf	Positivo	Recuento	3	1	0	4
		% de POCIf	75,0%	25,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	50,0%	100,0%	,0%	36,4%
	No realizado	Recuento	3	0	4	7
		% de POCIf	42,9%	,0%	57,1%	100,0%
		% de G REAC	50,0%	,0%	100,0%	63,6%
Total		Recuento	6	1	4	11
		% de POCIf	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,518 <sup>a</sup>	2	,104
Razón de verosimilitudes	6,103	2	,047
Asociación lineal por lineal	2,106	1	,147
N de casos válidos	11		

a. 6 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,36.

Se realizaron un total de 4 provocaciones orales con levofloxacin, en otros 4 casos no se realizó por tratarse de anafilaxias.

## MOXIFLOXACINO

POC mf: provocación oral controlada con moxifloxacino

**Tabla de contingencia**

			G REAC		Total
			Cutánea	Anafilaxia	
POCmf	Positivo	Recuento	1	0	1
		% de POCmf	100,0%	,0%	100,0%
		% de G REAC	100,0%	,0%	12,5%
	No realizado	Recuento	0	7	7
		% de POCmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de G REAC	,0%	100,0%	87,5%
Total	Recuento	1	7	8	
	% de POCmf	12,5%	87,5%	100,0%	
	% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,000 <sup>b</sup>	1	,005		
Corrección por continuidad	1,469	1	,225		
Razón de verosimilitudes	6,028	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,125	,125
Asociación lineal por lineal	7,000	1	,008		
N de casos válidos	8				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,13.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TIEMPO DE LATENCIA EN LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS SEGÚN RESULTADO

### Prueba T

0: negativo, 1: positivo

Como se muestra a continuación, el tiempo transcurrido era menor cuando la prueba resultó positiva, aunque sin significación estadística.

#### Estadísticos de grupo

	PRICKTR	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
tiempodemoraPC	,00	20	630,0500	793,47175	177,42568
	1,00	6	363,1667	448,29339	183,01501

#### Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
tiempodemoraPC	Se han asumido varianzas iguales	1,663	,209	,780	24	,443	266,88333	342,14744	-439,274	973,04095
	No se han asumido varianzas iguales			1,047	15,266	,311	266,88333	254,90070	-275,600	809,36671

TiempodemoraPC: tiempo de latencia en realizar pruebas cutáneas.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TIEMPO DE LATENCIA EN LA REALIZACIÓN DEL TAB SEGÚN RESULTADO

0: negativo, 1: positivo

### Prueba T

#### Estadísticos de grupo

	TABTR	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
tiempodemoraTAB	,00	21	489,3333	708,97252	154,71049
	1,00	5	510,8000	470,11722	210,24281

No se encuentran diferencias en los resultados del basotest respecto al tiempo transcurrido desde la reacción.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error ttp. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
tiempodemoraTAB	Se han asumido varianzas iguales	,346	,562	-,064	24	,950	-21,46667	335,91791	-714,767	671,83382
	No se han asumido varianzas iguales			-,082	8,978	,936	-21,46667	261,03137	-612,178	569,24451

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	TABTR	N	Rango promedio	Suma de rangos
tiempodemoraTAB	,00	21	12,86	270,00
	1,00	5	16,20	81,00
	Total	26		

TiempodemoraTAB: tiempo de latencia en realizar test de activación de basófilos

Estadísticos de contraste<sup>b</sup>

	tiempodemoraTAB
U de Mann-Whitney	39,000
W de Wilcoxon	270,000
Z	-,878
Sig. asintót. (bilateral)	,380
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,409 <sup>a</sup>

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: TABTR

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TIEMPO DE LATENCIA EN LA REALIZACIÓN DE LA PROVOCACIÓN SEGÚN RESULTADO

0: negativo, 1: positivo

### Estadísticos de grupo

	PROVTR	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
tiempodemoraPROV	,00	15	917,0000	808,40840	208,73015
	1,00	6	614,3333	463,57078	189,25198

### Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
tiempodemoraPROV	Se han asumido varianzas iguales	1,661	,213	,854	19	,404	302,66667	354,33850	-438,972	1044,306
	No se han asumido varianzas iguales			1,074	16,070	,299	302,66667	281,75271	-294,410	899,74349

TiempodemoraPROV: tiempo de latencia en realizar test de exposición al fármaco

### Prueba de Mann-Whitney

#### Rangos

	PROVTR	N	Rango promedio	Suma de rangos
tiempodemoraPROV	,00	15	11,47	172,00
	1,00	6	9,83	59,00
	Total	21		

### Estadísticos de contraste<sup>b</sup>

	tiempodemoraPROV
U de Mann-Whitney	38,000
W de Wilcoxon	59,000
Z	-,545
Sig. asintót. (bilateral)	,586
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,622 <sup>a</sup>

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: PROVTR

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los resultados (positivo/ negativo), en relación con el tiempo de demora en la realización de las pruebas cutáneas, TAB/ slg E y provocación oral; aunque en el TAB el tiempo medio es algo mayor en aquellos con resultado positivo (510 días), respecto a los que presentaron resultado negativo (489 días).

En aquellos pacientes en los que el fármaco es tolerado (Test de provocación negativo), el tiempo de latencia es mayor, aunque no hay significación estadística.

## ANÁLISIS DEL TIEMPO DE LATENCIA EN LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS EN LOS ALÉRGICOS, SEGUN LA CLINICA

### CIPROFLOXACINO

En el caso de la provocación, al analizar el tipo de reacción, en anafilaxia los datos que aparecen no se refieren al fármaco implicado (no se realizó provocación en ningún paciente de este grupo), sino que se refiere al tiempo en que se realiza la exposición con las otras quinolonas.

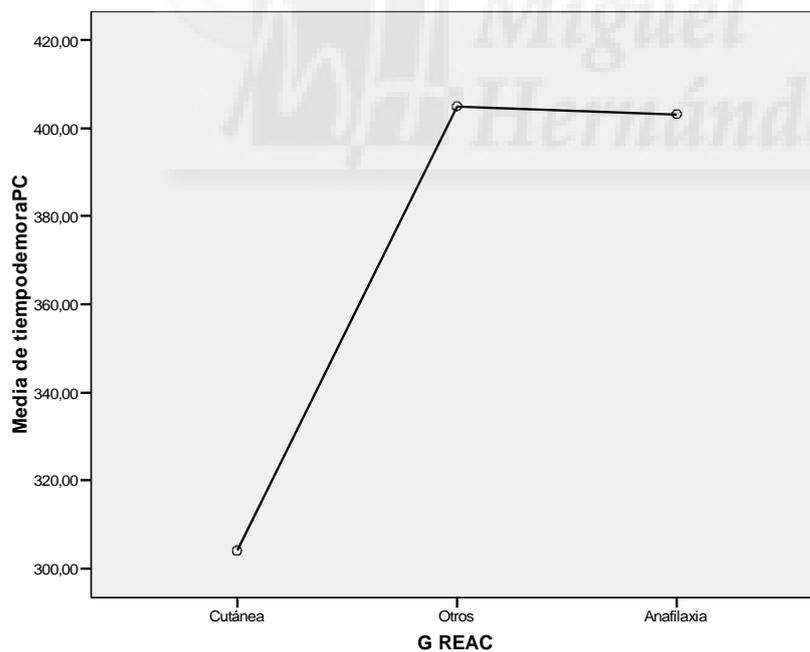
Descriptivos

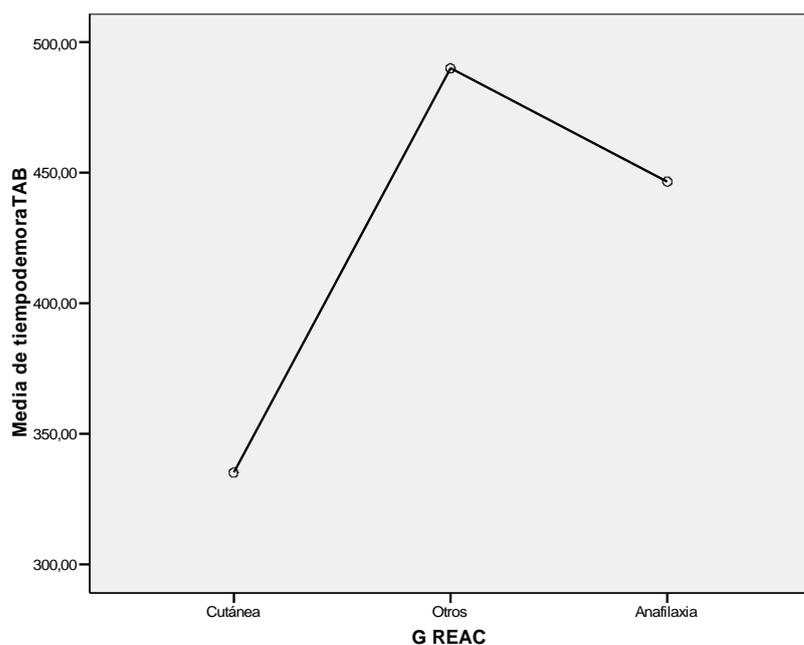
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
tiempodemoraPC	Cutánea	1	304,0000	.	.	.	.	304,00	304,00
	Otros	1	405,0000	.	.	.	.	405,00	405,00
	Anafilaxia	5	403,2000	490,55550	219,38309	-205,9051	1012,3051	70,00	1249,00
	Total	7	389,2857	402,29911	152,05477	17,2211	761,3503	70,00	1249,00
tiempodemoraTAB	Cutánea	1	335,0000	.	.	.	.	335,00	335,00
	Otros	1	490,0000	.	.	.	.	490,00	490,00
	Anafilaxia	5	446,6000	495,49803	221,59346	-168,6421	1061,8421	91,00	1306,00
	Total	7	436,8571	407,37920	153,97486	60,0942	813,6201	91,00	1306,00
tiempodemoraPROV	Cutánea	1	304,0000	.	.	.	.	304,00	304,00
	Otros	1	626,0000	.	.	.	.	626,00	626,00
	Anafilaxia	2	868,0000	779,23167	551,00000	-6133,1188	7869,1188	317,00	1419,00
	Total	4	666,5000	523,27590	261,63795	-166,1487	1499,1487	304,00	1419,00

## ANOVA

				Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
tiempodemoraPC	Inter-grupos	(Combinados)		8488,629	2	4244,314	,018	,983
		Término lineal	No ponderado	8200,533	1	8200,533	,034	,863
			Ponderado	6456,352	1	6456,352	,027	,878
			Desviación	2032,277	1	2032,277	,008	,931
	Intra-grupos			962578,800	4	240644,700		
	Total			971067,429	6			
tiempodemoraTAB	Inter-grupos	(Combinados)		13673,657	2	6836,829	,028	,973
		Término lineal	No ponderado	10378,800	1	10378,800	,042	,847
			Ponderado	6103,934	1	6103,934	,025	,882
			Desviación	7569,723	1	7569,723	,031	,869
	Intra-grupos			982073,200	4	245518,300		
	Total			995746,857	6			
tiempodemoraPROV	Inter-grupos	(Combinados)		214251,000	2	107125,500	,176	,860
		Término lineal	No ponderado	212064,000	1	212064,000	,349	,660
			Ponderado	213087,364	1	213087,364	,351	,660
			Desviación	1163,636	1	1163,636	,002	,972
	Intra-grupos			607202,000	1	607202,000		
	Total			821453,000	3			

Para ciprofloxacino, el tiempo de latencia de realización de todas las pruebas ha sido menor en aquellos con clínica cutánea, aunque no se objetivan diferencias estadísticamente significativas.





## LEVOFLOXACINO

### Descriptivos

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
tiempodemoraPC	Cutánea	6	328,0000	461,90951	188,57377	-156,7443	812,7443	76,00	1263,00
	Otros	1	454,0000	.	.	.	.	454,00	454,00
	Anafilaxia	4	186,2500	243,17124	121,58562	-200,6897	573,1897	40,00	550,00
	Total	11	287,9091	363,69863	109,65926	43,5730	532,2452	40,00	1263,00
tiempodemoraTAB	Cutánea	6	333,5000	466,36413	190,39236	-155,9191	822,9191	68,00	1277,00
	Otros	1	61,0000	.	.	.	.	61,00	61,00
	Anafilaxia	4	299,0000	212,51039	106,25520	-39,1515	637,1515	130,00	581,00
	Total	11	296,1818	358,70010	108,15215	55,2038	537,1598	61,00	1277,00
tiempodemoraPROV	Cutánea	5	490,6000	567,11842	253,62307	-213,5705	1194,7705	76,00	1278,00
	Otros	1	780,0000	.	.	.	.	780,00	780,00
	Anafilaxia	4	432,5000	198,93131	99,46566	115,9559	749,0441	181,00	596,00
	Total	10	496,3000	408,53996	129,19168	204,0481	788,5519	76,00	1278,00

## Prueba de Kruskal-Wallis

### Rangos

	G REAC	N	Rango promedio
TdemoraPCPCOD	Cutánea	6	6,17
	Otros	1	10,00
	Anafilaxia	4	4,75
	Total	11	
TdemoraTABCOD	Cutánea	6	5,67
	Otros	1	2,00
	Anafilaxia	4	7,50
	Total	11	
TdemoraPROVCOD	Cutánea	5	4,40
	Otros	1	8,00
	Anafilaxia	4	6,25
	Total	10	

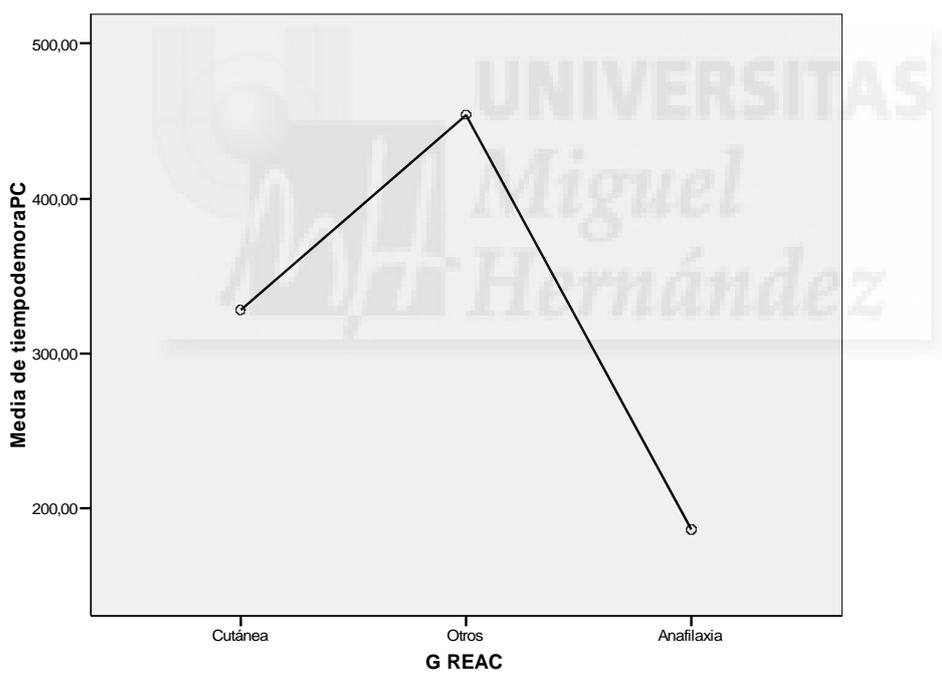
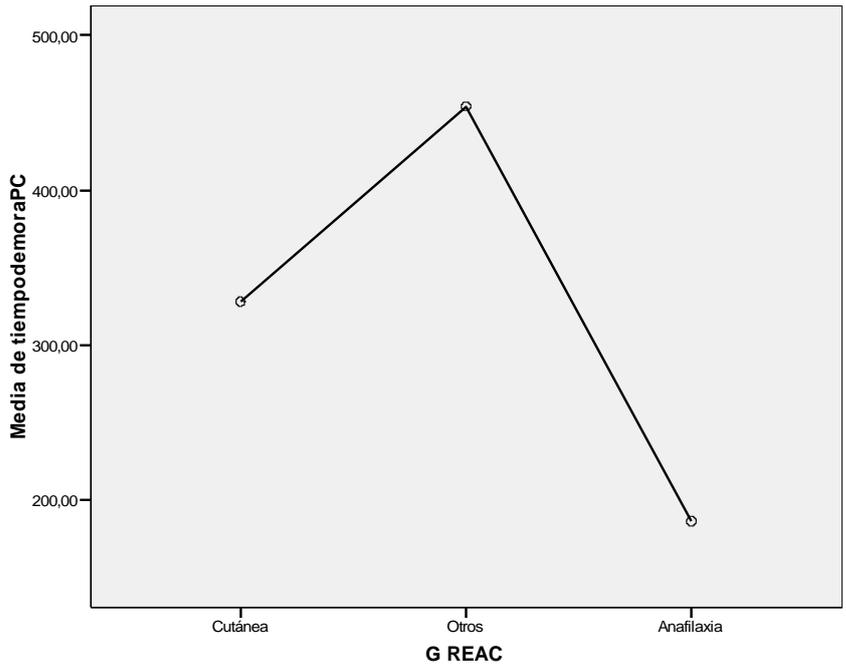
### Estadísticos de contraste<sup>a,b</sup>

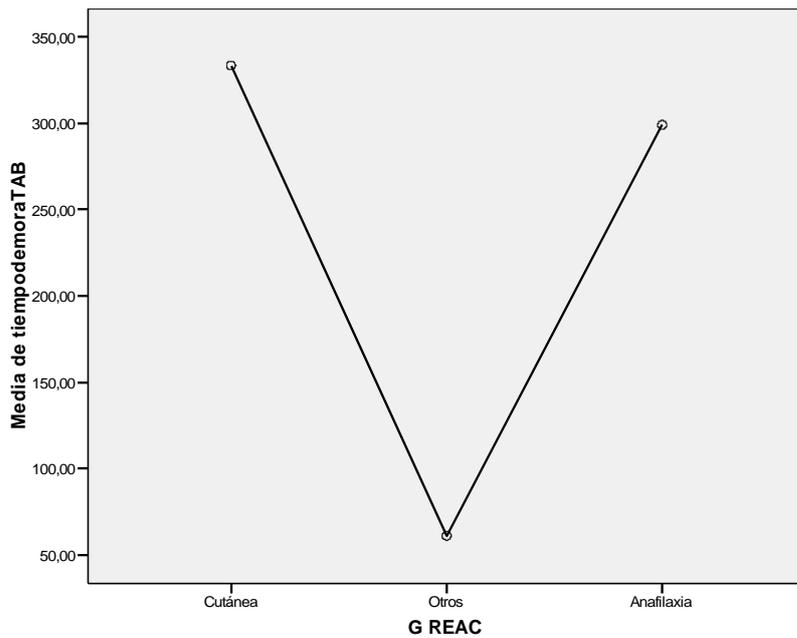
	Tdemora PCPCOD	Tdemora TABCOD	Tdemora PROVCOD
Chi-cuadrado	2,299	2,516	1,831
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,317	,284	,400

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: G REAC

En el caso del levofloxacino, el periodo de latencia para la realización de las pruebas cutáneas es menor en el grupo de pacientes con reacción grave y para otro tipo de clínica diferente a cutánea y anafilaxia en el caso de TAB, sin hallar diferencias significativas.





## MOXIFLOXACINO

### Descriptivos

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
tiempodemoraPC	Cutánea	1	75,0000	.	.	.	.	75,00	75,00
	Anafilaxia	7	1259,0000	1027,14394	388,22392	309,0503	2208,9497	100,00	2922,00
	Total	8	1111,0000	1039,00859	367,34501	242,3671	1979,6329	75,00	2922,00
tiempodemoraTAB	Cutánea	1	89,0000	.	.	.	.	89,00	89,00
	Anafilaxia	7	917,8571	1063,12643	401,82402	-65,3708	1901,0851	78,00	2972,00
	Total	8	814,2500	1026,96192	363,08587	-44,3117	1672,8117	78,00	2972,00
tiempodemoraPROV	Cutánea	1	831,0000	.	.	.	.	831,00	831,00
	Anafilaxia	6	1496,8333	938,54684	383,16014	511,8888	2481,7778	397,00	2887,00
	Total	7	1401,7143	892,96803	337,51019	575,8566	2227,5720	397,00	2887,00

Para moxifloxacino, el tiempo de latencia es menor para aquellos pacientes con clínica cutánea, tanto para la realización de pruebas cutáneas como para el TAB, sin hallar diferencias significativas.

**RESUMEN DE PRUEBAS REALIZADAS CON SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN Y P**

	S	E	VPP	VPN	p
<b>CIPROFLOXACINO</b>					
PRICK	14,29%	100%	100%	77,78%	0,25
ID1 (0,0002mg/ml)	16,67%	100%	100%	80,77%	0,222
TAB	42,86%	95%	75%	82,61%	<b>0,04</b>
<b>LEVOFLOXACINO</b>					
PRICK	45,45%	100%	100%	77,78%	<b>0,002</b>
ID1 (0.025mg/ml)	33,33%	100%	100%	84%	<b>0,043</b>
PRICK+ID 1	63.64%	100%	100%	84%	<b>0,0002</b>
TAB	28,57%	100%	100%	80%	0,059
slgE	18,18%	85,71%	40%	66,67%	>0,99
<b>MOXIFLOXACINO</b>					
ID1 (0.008 mg/ml)	14,29%	100%	100%	77,78%	0,25
ID2 (0.016 mg/ml)	66,67%	76,19%	44,44%	88,89%	0,136
ID3 (0.08 mg/ml)	100%	50%	20%	100%	0,47
slgE	0	85,71%	0	72%	0,55

Tabla 23. Resumen de pruebas realizadas y resultados S, E, VPP, VPN, p

## DIAGNOSTICO DE ALERGIA

De los 72 pacientes que acuden por clínica de reacción inmediata con quinolonas, a todos se les realizan pruebas cutáneas e in vitro, y posteriormente el test de exposición oral:

- 5 de los 72 pacientes, 4 de ellos con clínica cutánea, finalizan el estudio aunque no es concluyente, al no realizarse la provocación con el fármaco causante de la reacción; moxifloxacino en 3 casos, 1 levofloxacino y otro por ciprofloxacino. No obstante se les realizan provocaciones orales con las otras quinolonas y 4 de ellos toleran las otras 2 y el 5º paciente sólo se le realiza TPOC con una de ellas y la tolera.

- En un total de 41 pacientes, se descarta alergia a quinolonas mediante test de exposición, tolerando el fármaco implicado.

- 26 pacientes (36 %) son diagnosticados de alergia tras realizar todas las pruebas indicadas:

- 7 resultaron ser alérgicos a ciprofloxacino,
- 11 resultaron ser alérgicos a levofloxacino,
- 8 resultaron ser alérgicos a moxifloxacino.

Tabla de contingencia DX2 \* ALERGICO

Recuento		ALERGICO			Total
		No	Sí	No concluyente	
DX2	CONTROL	21	0	0	21
	RAM CIPRO	21	7	1	29
	RAM LEVO	18	11	1	30
	RAM MOXI	2	8	3	13
Total		62	26	5	93

Tabla 20. Alérgicos con cada quinolona

## COMO SE LLEGA AL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA Y ESTUDIO DE REACTIVIDAD CRUZADA UNA VEZ CONFIRMADA LA ALERGIA

### CIPROFLOXACINO

Se realizaron un total de 31 provocaciones orales al grupo de 29 pacientes que consultan por reacción inmediata a ciprofloxacino :

- 21 toleraron el ciprofloxacino a dosis terapéuticas ( 500 mg)
- 1 caso no fue concluyente, al no llevarse a cabo el test de exposición oral con ciprofloxacino, aunque sí toleró las otras 2 quinolonas
- 7 son diagnosticados de alergia a ciprofloxacino:

- 5 de ellos presentaban historia clínica sugestiva de anafilaxia ; aunque sólo se determinó triptasa ( 66) en un paciente al que no se le realizó estudio de reactividad cruzada dada la edad avanzada y la positividad en la primera prueba intradérmica para levofloxacino y el basotest positivo a moxifloxacino.
- 1 presentó prick positivo + historia de reacción cutánea inmediata
- 1 presentó clínica durante el test de exposición con ciprofloxacino

Se realiza estudio de reactividad cruzada en 4 pacientes, para levofloxacino y moxifloxacino, tolerando 2 de ellos ambos fármacos; otro paciente presentó clínica con ambos, no siendo útiles ni el TAB ni la Ig E específica para predecir esta reactividad cruzada , ya que ambas pruebas resultaron negativas . En el cuarto paciente sólo se realizó test de exposición con levofloxacino, siendo positivo y no se llegó a realizar con moxifloxacino.

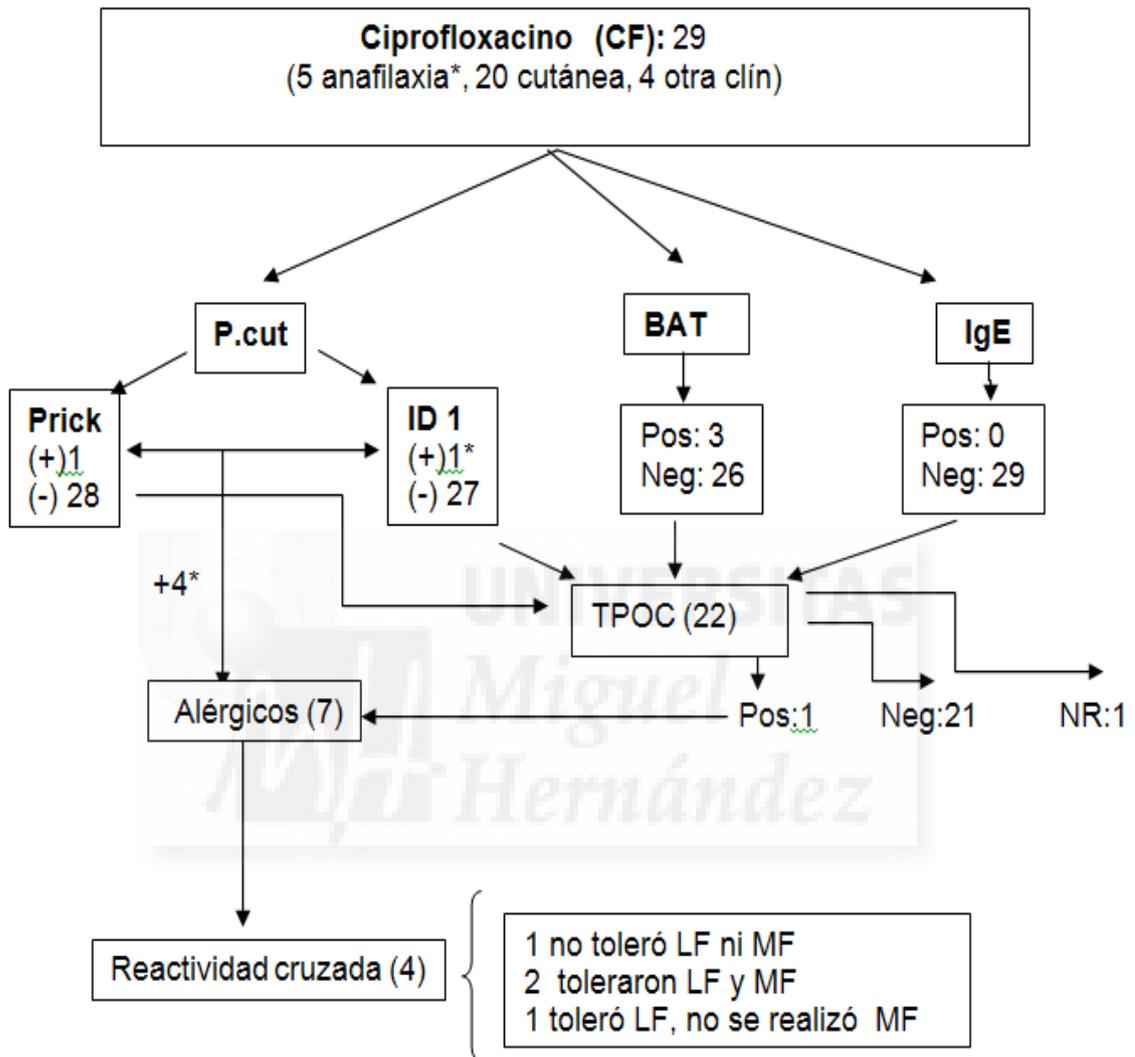
#### ALERGIA LEVOF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	2	28,6	28,6	28,6
	Sí	2	28,6	28,6	57,1
	No realizado	3	42,9	42,9	100,0
	Total	7	100,0	100,0	

#### ALERGIA MOXIF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	2	28,6	28,6	28,6
	Sí	1	14,3	14,3	42,9
	No realizado	4	57,1	57,1	100,0
	Total	7	100,0	100,0	

Mediante el siguiente esquema se representa cómo se ha llegado al diagnóstico de alergia a ciprofloxacino, así como el estudio de reactividad cruzada:



N R	VIA ADMON	SEX	EDAD	APATOPIA	APRAMBETALACTAMICOS	APRAMANESTESICOS GEN	PRICKCF	INTRADC F1	INTRADC F2	INTRADC F3	INTRADCF4	IGE total	TABcf	IGEcf	POCcf	COFAC	G REAC	F RAM	LATP C	LAT_IN_VTIR	LAT_PRO	ALERGIA CIPROF	ALERGIA LEVOF	ALERGIA MOXIF
8	Oral	Mujer	65	No	No	No	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		13	Negativo	Negativo	No realizada	No	3	01/09/2014	102	231	317	Si	Si	Si
12	IV	Hombre	70	No	No	No	Negativo	Positivo				339	Positivo	Negativo	No realizada	Toma concomitante	3	01/11/2013	70	91		Si	No realizado	No realizado
15	Oral	Mujer	48	Si	No	No	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	3198	Negativo	Negativo	Positivo	No	2	01/05/2014	405	490	626	Si	No	No
30	Oral	Hombre	57	No	No	No	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		26	Positivo	Negativo	No realizada	No	3	01/06/2013	405	423		Si	No realizado	No realizado
33	Oral	Mujer	29	No	No	No	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		325	Positivo	Negativo	No realizada	No	3	01/09/2011	190	182		Si	No realizado	No realizado
51	Oral	Mujer	75	No	Si	No	Positivo					10	Negativo	Negativo	No realizada	No	1	01/10/2012	304	335	304	Si	Si	No realizado
66	Oral	Mujer	23	Si	Si	No	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	894	Negativo	Negativo	No realizada	No	3	01/09/2012	1249	1306	1419	Si	No	No

RANGO TIEMPO LATENCIA P. CUTÁNEAS: 70-1249 días, MEDIA: 389 días

RANGO TIEMPO LATENCIA P.IN VITRO: 91-1306 días, MEDIA: 437 días

RANGO TIEMPO LATENCIA PROVOCACIÓN: 304-1419 días, MEDIA: 666.5 días

Tabla 24: Pacientes alérgicos a ciprofloxacino y pruebas realizadas

ID	CONS PREV Cipro	CONS PREV Levo	CONS PREV Moxi	PRICK LF	INTRAD LF1	INTRAD LF2	INTRAD LF3	INTRA DLF4	TABI f	IGEIf	POCIf	PRICKM F	INTRADMF 1	INTRADMF 2	INTRADMF 3	INTRAD MF4	TABmf	IGEmf	POCmf	GREAC	ALER GIA LEVO F	ALER GIA MOXI F
8	01/09/2014			negativo	negativo	positivo			-	negativo	positivo	negativo	negativo	positivo			negativo	negativo	positivo	anafilaxia	si	si
12			01/10/2010	negativo	positivo				-	negativo	NR	negativo	negativo	negativo	positivo		positivo	negativo	NR	anafilaxia	NR	NR
15	01/02/2014			negativo	negativo	negativo	positivo		-	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo			negativo	negativo	negativo	otros	no	no
30	01/06/2012	01/04/2013		negativo	positivo				+	negativo	NR	negativo	negativo	positivo			positivo	negativo	NR	anafilaxia	NR	NR
33				negativo	negativo	positivo			+	positivo	NR	negativo	negativo	positivo			5	positivo	NR	anafilaxia	NR	NR
51	01/10/2012			negativo	negativo	negativo	positivo		-	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	positivo		negativo	positivo	NR	cutanea	si	NR
66				negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	-	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	anafilaxia	no	no

Tabla 25: Reactividad cruzada en alérgicos a ciprofloxacino

## LEVOFLOXACINO

Se llevaron a cabo 39 provocaciones orales en el grupo de los 30 pacientes que consultan por reacción inmediata a levofloxacin:

- 18 toleraron levofloxacin a dosis terapéuticas (500 mg)
- 1 de los pacientes con clínica cutánea, no concluyó el estudio con el test de exposición a levofloxacin, presentaba TAB dudoso y positiva la segunda prueba ID; aunque toleró ciprofloxacino y moxifloxacino.
- 11 pacientes son diagnosticados de alergia a levofloxacin:
  - 4 presentaron clínica de anafilaxia; uno de estos pacientes presentó prick test positivo y 2 presentaron positiva la primera de las pruebas intradérmicas, siendo el TAB dudoso en un paciente y positivo en otro. En uno de los pacientes se determinó triptasa (52) Todos ellos toleraron ciprofloxacino y moxifloxacino.
  - 3 presentaron provocación oral positiva, uno de ellos presentaba TAB dudoso y otro presentaba slg E positiva para levofloxacin. Uno de ellos realizó estudio de reactividad cruzada, tolerando todos ellos ciprofloxacino como moxifloxacino.
  - 4 pacientes que acudieron por reacción a levofloxacin con clínica cutánea, tuvieron prick positivo, por lo que no se realizó test de exposición con levofloxacin. Uno de ellos presentó además positividad para TAB e Ig E específica. En 3 de ellos se realizó provocación con las otras 2 quinolonas y presentaron buena tolerancia, a pesar de que uno de ellos presentó TAB positivo para moxifloxacino.

### ALERGIA CIPROF

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	8	72,7	72,7	72,7
No realizado	3	27,3	27,3	100,0
Total	11	100,0	100,0	

### ALERGIA MOXIF

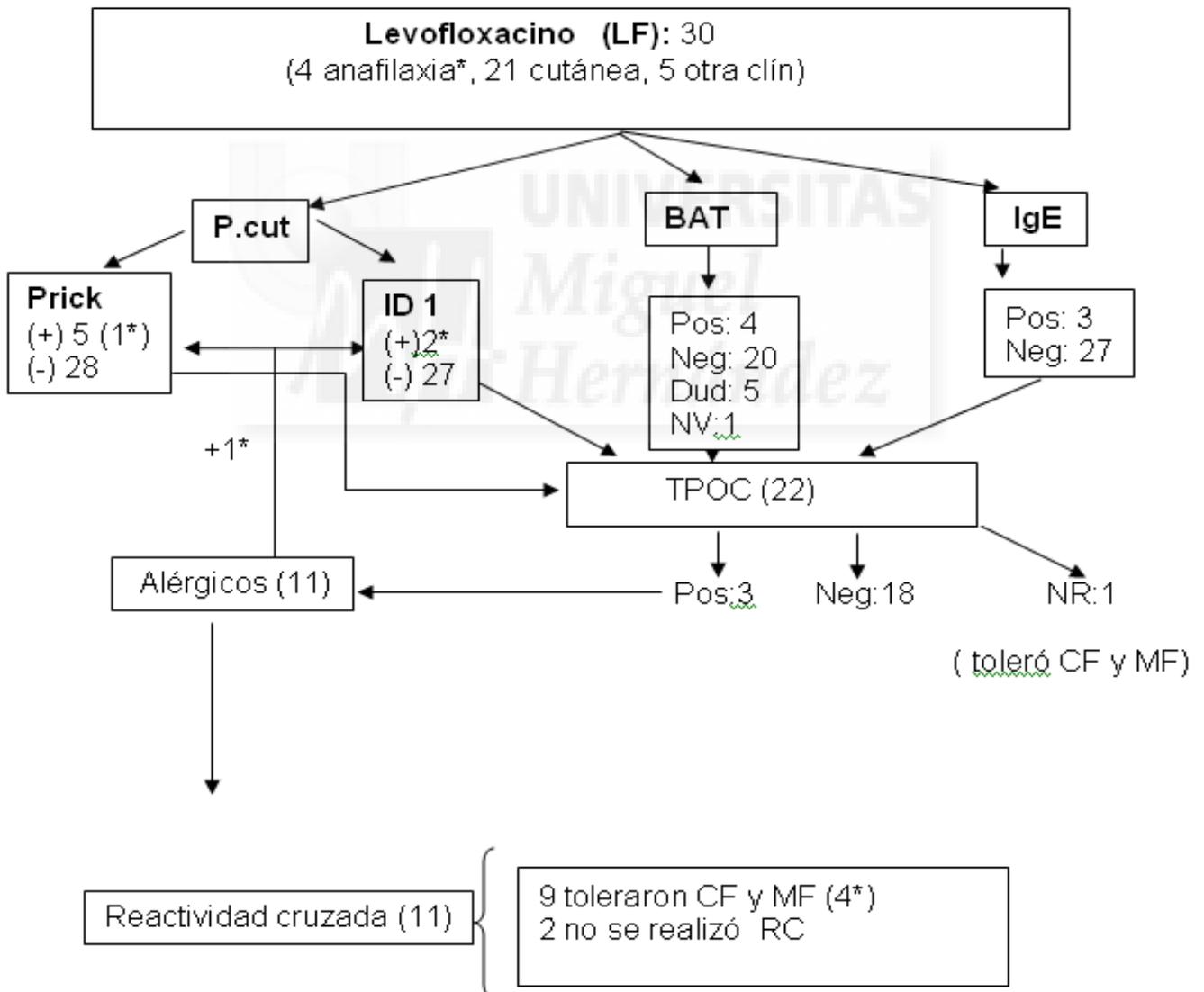
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	8	72,7	72,7	72,7
No realizado	3	27,3	27,3	100,0
Total	11	100,0	100,0	

**Tabla de contingencia ALERGIA CIPROF \* ALERGIA MOXIF**

Recuento

		ALERGIA MOXIF		Total
		No	No realizado	
ALERGIA	No	8	0	8
CIPROF	No realizado	0	3	3
Total		8	3	11

Se muestra de forma esquemática cómo se ha llegado al diagnóstico de alergia a levofloxacino y estudio de reactividad cruzada:



NR	VIA ADMON	EDAD	SEX	APATOPIA	APRAMBETALACTAMICOS	APRAMANESTESICOSGEN	IGE total	PRICK LF	INTRADL F1	INTRADL F2	INTRADL F3	INTRADL F4	TABif	IGEif	POCif	COFAC	G REAC	F RAM	LATP C	LAT_IN_VTIR	LAT_P RO	ALERGIA CIPROF	ALERGIA LEVOF	ALERGIA MOXIF
13	IV	85	Mujer	No	No	No	21	Positivo					Negativo	Negativo	No realizada	Toma concomitante	1	01/06/2014	150	153		No realizado	Si	No realizado
24	Oral	41	Mujer	No	No	No	26	Negativo	Negativo	Positivo			Dudoso	Negativo	No realizada	No	3	01/05/2014	82	140	588	No	Si	No
26	Oral	66	Mujer	No	Si	No	42	Negativo	Positivo				Negativo	Negativo	No realizada	No	3	27/03/2015	40	130	181	No	Si	No
27	Oral	53	Mujer	No	No	No	26	Negativo	Negativo	Positivo			Dudoso	Negativo	Positivo	No	2	01/04/2013	454	61	780	No	Si	No
47	Oral	89	Hombre	No	No	No	35	Positivo					Dudoso	Negativo	No realizada	No	1	01/04/2013	144	170	913	No	Si	No
57	Oral	69	Mujer	No	No	No	75	Positivo					Negativo	Negativo	No realizada	No	1	01/09/2015	245	243	91	No	Si	No
58	Oral	52	Mujer	No	No	No	79	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	No	1	01/02/2016	90	90	95	No realizado	Si	No realizado
61	Oral	52	Hombre	Si	Si	No	989	Positivo					Negativo	Negativo	No realizada	No	3	01/03/2016	73	345	365	No	Si	No
68	Oral	64	Mujer	No	No	No	47	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		NV	Positivo	Positivo	No	1	16/09/2016	76	72	76	No realizado	Si	No realizado
72	Oral	56	Mujer	No	No	No	2	Negativo	Positivo				Positivo	Negativo	No realizada	No	3	01/07/2015	550	581	596	No	Si	No
73	Oral	73	Hombre	No	No	No	183	Positivo					Positivo	Positivo	No realizada	No	1	01/09/2013	1263	1277	1278	No	Si	No

Tabla 26: Pacientes alérgicos levofloxacino y pruebas realizadas

RANGO LATENCIA P. CUTÁNEAS: 40-1263 días; MEDIA 288 días

RANGO LATENCIA P. IN VITRO: 61-1277 días; MEDIA: 297 días, RANGO LATENCIA PROV: 76- 1278 días; MEDIA: 496 días

NR	CONS PREV Cipro	CONS PREV Levo	CONS PREV Moxi	PRIC KCF	INTRA DCF1	INTRA DCF2	INTRA DCF3	INTRA DCF4	TABcf	IGEc	POCcf	PRIC KMF	INTRAD MF1	INTRAD MF2	INTRAD MF3	INTRAD MF4	TABmf	IGEmf	POCmf	LAT PC	LAT_IN_VTIR	LAT_PRO	ALERGIA CIPROF	ALERGIA MOXIF
13	01/06/2012	01/04/2014		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	No realizada	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	No realizada	150	153		No realizado	No realizado	
24		01/03/2014		Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo			Dudos	Negativo	Negativo	82	140	588	No	No
26	01/11/2014	01/05/2014		Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo				Negativo	Negativo	Negativo	40	130	181	No	No
27		01/01/2013		Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Dudos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo	454	61	780	No	No
47		01/03/2013	01/12/2011	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		NR	Negativo	Negativo	144	170	913	No	No
57	01/10/2014	01/05/2015		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	245	243	91	No	No
58				Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	No realizada	No realizada	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	No realizado	90	90	95	No realizado	No realizado	
61		01/03/2015		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	73	345	365	No	No
68		01/03/2016		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	NV	Negativo	No realizada	Negativo	Negativo	Positivo			NV	Negativo	No realizada	76	-20386	76	No realizado	No realizado
72				Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo			Negativo	Negativo	Negativo	550	581	596	No	No
73				Negativo	Positivo				Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	1263	1277	1278	No	No

Tabla 27. Reactividad cruzada levofloxacino

## MOXIFLOXACINO

13 pacientes consultaron por clínica de reacción inmediata en relación con la toma de moxifloxacino, 7 de ellos con síntomas de anafilaxia. Tras realizar todas las pruebas pertinentes:

- 2 pacientes toleraron el fármaco
- 3 pacientes, 2 de ellos con clínica cutánea, no recibieron el fármaco implicado en el TPOC, por lo que no se pudo concluir el diagnóstico, aunque en los 3 casos se realizó el estudio de reactividad cruzada y 2 de ellos toleraron ciprofloxacino y levofloxacino y el otro paciente toleró levofloxacino.
- 8 pacientes fueron diagnosticados de alergia a moxifloxacino:
  - Uno de ellos presentó test de exposición positivo y 7 acudieron por clínica sugestiva de reacción anafiláctica, por lo que no se les realizó test de exposición con moxifloxacino.

Se realizó estudio de reactividad cruzada a 7 de ellos:

- 6 pacientes presentaron buena tolerancia a ciprofloxacino en el test de exposición, 4 pacientes toleraron también levofloxacino. En los otros 2 pacientes, uno presentó clínica con levofloxacino y el sexto presentó prick positivo a levofloxacino, motivo por el que no se le provocó con este fármaco

- Uno de ellos no toleró ninguna de las 2 quinolonas,

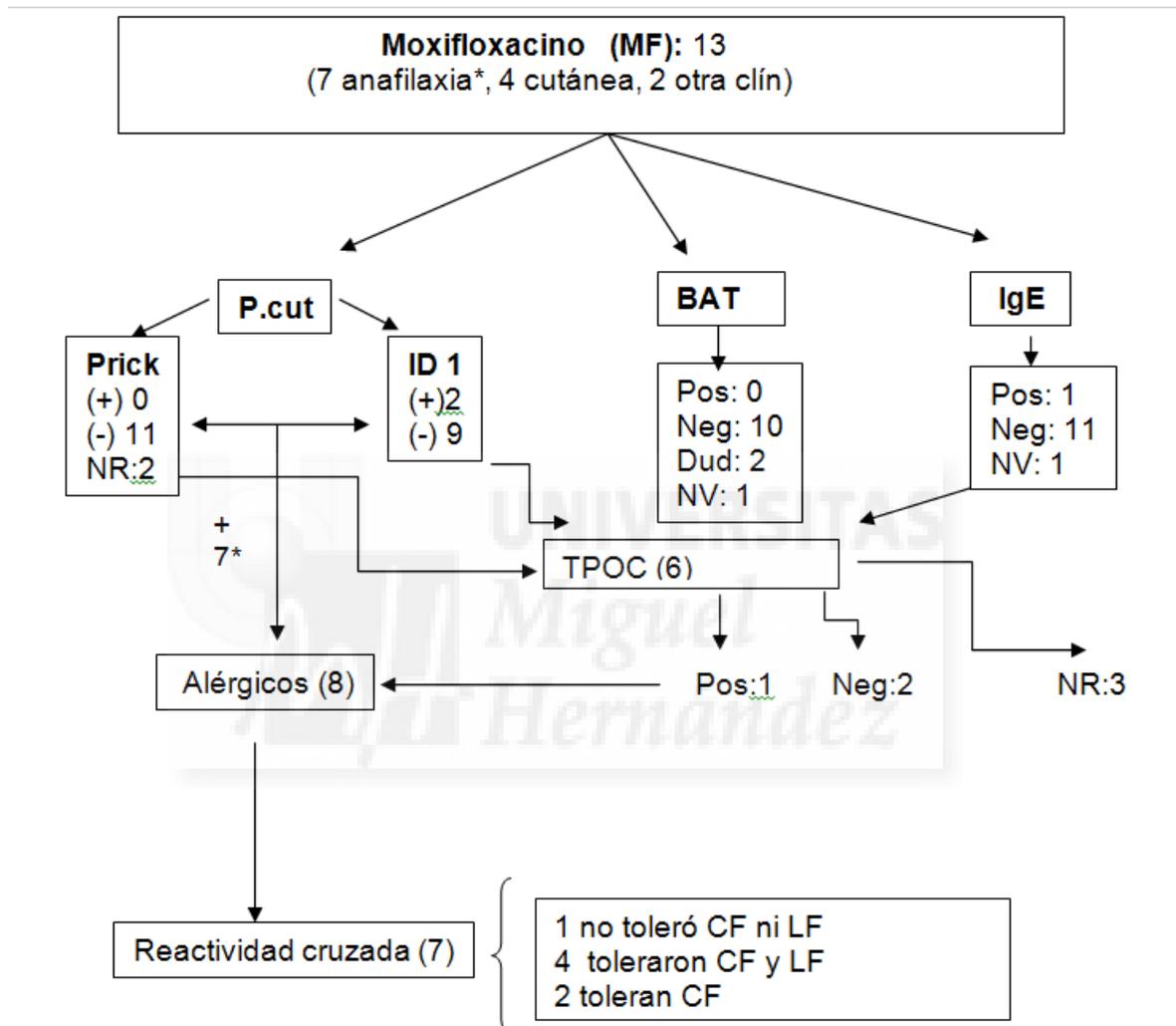
### ALERGIA CIPROF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	6	75,0	75,0	75,0
	Sí	1	12,5	12,5	87,5
	No realizado	1	12,5	12,5	100,0
	Total	8	100,0	100,0	

### ALERGIA LEVOF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	4	50,0	50,0	50,0
	Sí	3	37,5	37,5	87,5
	No realizado	1	12,5	12,5	100,0
	Total	8	100,0	100,0	

A continuación, mediante un diagrama se muestra cómo se llega al diagnóstico de alergia a moxifloxacino y el estudio de reactividad cruzada.



RANGO LATENCIA P. CUTÁNEAS: 75-2922; MEDIA:1111 días

RANGO LATENCIA P. IN VITRO: 78-2972; MEDIA: 814 días

RANGO LATENCIA PROV: 397-2887; MEDIA: 1402 días

N R	VIA ADM ON	ED AD	SEX	AP ATO PIA	AP RAM BETALAC TAMICOS	AP RAM ANESTESIC OS GEN	IG E total	PRICK MF	INTRAD MF1	INTRAD MF2	INTRAD MF3	INTRAD MF4	TAB mf	IGEm f	POC mf	COF AC	G RE AC	F RAM	LAT PC	LAT_IN_VTIR	LAT_P RO	ALER GIA MOXI F	ALERGI CO
5	Oral	54	Muje r	No	No	No	34	Negati vo	Negativ o	Positivo			Negat ivo	Negat ivo	No realiz ada		3	01/11/2 014	100	142	397	Si	Si
14	Oral	56	Muje r	No	No	No	16	Negati vo	Negativ o	Positivo			Negat ivo	Negat ivo	No realiz ada	No	3	01/12/2 007	2922	2972	2887	Si	Si
18	Oral	49	Muje r	No	No	No	89	Negati vo	Negativ o	Positivo			Negat ivo	No valor able	No realiz ada	Infec ción vírica	3	01/01/2 014	560	463	734	Si	Si
22	Oral	58	Hom bre	No	No	No	37	No realiza do	No realizad o	No realizad o	No realizad o	No realizad o	Dudo so	Negat ivo	No realiz ada	No	3	01/04/2 013	374	78		Si	Si
32	Oral	58	Muje r	No	No	No	75	Negati vo	Negativ o	Negativ o	Positivo		Dudo so	Negat ivo	Positi vo	No	1	01/02/2 014	75	89	831	Si	Si
63	Oral	28	Muje r	Si	No	No	54	Negati vo	Negativ o	Positivo			NV	Negat ivo	No realiz ada	No	3	01/05/2 010	2223	92	2284	Si	Si
65	Oral	45	Muje r	No	No	No	45	Negati vo	Negativ o	Negativ o	Positivo		Negat ivo	Negat ivo	No realiz ada	No	3	13/01/2 013	1235	1265	1265	Si	Si
75	Oral	61	Muje r	No	No	No	58	Negati vo	Positivo				Negat ivo	Negat ivo	No realiz ada	No	3	01/05/2 013	1399	1413	1414	Si	Si

Tabla 28: Pacientes alérgicos a moxifloxacino y pruebas realizadas.

NR	VIADMON	SEX	APATOPIA	APRAMBETALACTAMICOS	APRAMANESTESICOSGEN	CONSPREVCipro	CONSPREVLevo	CONSPREVMoxi	PRICKCF	INTRADCF1	INTRADCF2	INTRADCF3	INTRADCF4	IGEtotal	TABcf	IGEcf	POCcf	PRICKLF	INTRADLF1	INTRADLF2	INTRADLF3	INTRADLF4	TABIf	IGEIf	POCIf	COFAC	GREAC	FRAM	LATPC	LAT_IN_VTIR	LAT_PURO	ALERGIA CIPROF	ALERGIA LEVOF	ALERICO
5	Oral	Mujer	No	No	No			01/01/2014	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	346	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo		3	01/11/2014	100	142	397	No	No	Si
14	Oral	Mujer	No	No	No				Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	163	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	No	3	01/12/2007	2922	2972	2887	No	No	Si
18	Oral	Mujer	No	No	No			01/11/2013	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		89	Negativo		Negativo	Negativo	Negativo	Positivo			Negativo	No valorable	Negativo	Infección vírica	3	01/01/2014	560	463	734	No	No	Si
22	Oral	Hombr	No	No	No				Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	374	Negativo	Negativo	No consiente	No realizado	Negativo	Negativo	No consiente	No	3	01/04/2013	374	78		No realizado	No realizado	Si				
32	Oral	Mujer	No	No	No	01/10/2013			Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		75	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo				Negativo	Negativo	Positivo	No	1	01/02/2014	75	89	831	No	Si	Si
63	Oral	Mujer	Si	No	No			01/05/2009	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		545	NV	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo			NV	Positivo	Positivo	No	3	01/05/2010	2223	92	2284	Si	Si	Si
65	Oral	Mujer	No	No	No			01/03/2012	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		45	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo	No	3	13/01/2013	1235	1265	1265	No	No	Si
75	Oral	Mujer	No	No	No				Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		58	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo					Negativo	Negativo	No realizada	No	3	01/05/2013	1399	1413	1414	No	Si	Si

Tabla 29: Reactividad cruzada moxifloxacino

### **Resumen reactividad cruzada**

Tras confirmar hipersensibilidad inmediata a la quinolona implicada en 26 de los 72 pacientes incluidos en el estudio, se analizó la reactividad cruzada en 20 de ellos. Se realizaron test de exposición con las otras 2 quinolonas, excepto en aquellos casos en los que el prick fué positivo; los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 15 pacientes toleraron las otras 2 quinolonas (75 %)
- 3 pacientes sólo toleraron uno de ellos,
- 2 pacientes no toleraron ninguno de los otros dos fármacos (10 %)



**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CONSUMO DE QUINOLONAS EN LOS 5 AÑOS PREVIOS A LA REACCIÓN**

**ALERGICOS A CIPROFLOXACINO**

**consumoprevf**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Cipro	3	42,9	42,9	42,9
Cipro+levo	1	14,3	14,3	57,1
Moxi	1	14,3	14,3	71,4
No consumo	2	28,6	28,6	100,0
Total	7	100,0	100,0	

**Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
tconsumoprevcipro	4	,00	365,00	113,5000	172,83615
tconsumoprevlevo	1	61,00	61,00	61,0000	.
tconsumoprevmoxi	1	1127,00	1127,00	1127,0000	.
N válido (según lista)	0				

El 57.1 % había tomado previamente ciprofloxacino, una media de 113 días previo a la reacción y levofloxacino 61 días antes.

**ALERGICOS A LEVOFLOXACINO**

**consumoprevf**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Cipro+levo	3	27,3	27,3	27,3
Levo	4	36,4	36,4	63,6
Levo+moxi	1	9,1	9,1	72,7
No consumo	3	27,3	27,3	100,0
Total	11	100,0	100,0	

### Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
tconsumoprevcipro	3	146,00	730,00	403,6667	297,99385
tconsumoprevevo	8	31,00	366,00	157,6250	128,35435
tconsumoprevmoxi	1	487,00	487,00	487,0000	.
N válido (según lista)	0				

Un 72.7 % había tomado levofloxacino previamente, con una media de 157 días previo a la reacción.

### ALERGICOS A MOXIFLOXACINO

#### consumoprevf

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Cipro	1	12,5	12,5	12,5
	Moxi	4	50,0	50,0	62,5
	No consumo	3	37,5	37,5	100,0
	Total	8	100,0	100,0	

### Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
tconsumoprevcipro	1	123,00	123,00	123,0000	.
tconsumoprevevo	0				
tconsumoprevmoxi	4	61,00	365,00	262,0000	136,51618
N válido (según lista)	0				

De los 8 alérgicos a moxifloxacino, 4 habían tomado previamente este fármaco, una media de 262 días antes y otro de los pacientes había tomado ciprofloxacino 123 días antes.

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CONSUMO PREVIO DE QUINOLONAS y TIPO DE REACCIÓN

En la siguiente tabla se muestra el consumo previo del fármaco implicado en la reacción u otra de las quinolonas estudiadas, en los pacientes alérgicos, según el tipo de reacción.

Tabla de contingencia consumoprevf \* G REAC \* TIPOALERGICO

TIPOALERGICO				G REAC			Total
				Cutánea	Otros	Anafilaxia	
ALERGIA CIPRO	consumoprevf	Cipro	Recuento	1	1	1	3
			% de consumoprevf	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
			% de G REAC	100,0%	100,0%	20,0%	42,9%
	Cipro+levo	Recuento	0	0	1	1	
		% de consumoprevf	,0%	,0%	100,0%	100,0%	
		% de G REAC	,0%	,0%	20,0%	14,3%	
	Moxi	Recuento	0	0	1	1	
		% de consumoprevf	,0%	,0%	100,0%	100,0%	
		% de G REAC	,0%	,0%	20,0%	14,3%	
	No consumo	Recuento	0	0	2	2	
		% de consumoprevf	,0%	,0%	100,0%	100,0%	
		% de G REAC	,0%	,0%	40,0%	28,6%	
Total			Recuento	1	1	5	7
			% de consumoprevf	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%
			% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
ALERGIA LEVO	consumoprevf	Cipro+levo	Recuento	2	0	1	3
			% de consumoprevf	66,7%	,0%	33,3%	100,0%
			% de G REAC	33,3%	,0%	25,0%	27,3%
	Levo	Recuento	1	1	2	4	
		% de consumoprevf	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%	
		% de G REAC	16,7%	100,0%	50,0%	36,4%	
	Levo+moxi	Recuento	1	0	0	1	
		% de consumoprevf	100,0%	,0%	,0%	100,0%	
		% de G REAC	16,7%	,0%	,0%	9,1%	
	No consumo	Recuento	2	0	1	3	
		% de consumoprevf	66,7%	,0%	33,3%	100,0%	
		% de G REAC	33,3%	,0%	25,0%	27,3%	
Total			Recuento	6	1	4	11
			% de consumoprevf	54,5%	9,1%	36,4%	100,0%
			% de G REAC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
ALERGIA MOXI	consumoprevf	Cipro	Recuento	1		0	1
			% de consumoprevf	100,0%		,0%	100,0%
			% de G REAC	100,0%		,0%	12,5%
	Moxi	Recuento	0		4	4	
		% de consumoprevf	,0%		100,0%	100,0%	
		% de G REAC	,0%		57,1%	50,0%	
	No consumo	Recuento	0		3	3	
		% de consumoprevf	,0%		100,0%	100,0%	
		% de G REAC	,0%		42,9%	37,5%	
Total			Recuento	1		7	8
			% de consumoprevf	12,5%		87,5%	100,0%
			% de G REAC	100,0%		100,0%	100,0%

Tabla 30. Relación entre el consumo de quinolonas previo a la reacción y tipo de reacción

**Ciprofloxacino:** 4 de los 7 pacientes alérgicos habían tomado previamente el fármaco, 2 de ellos presentaron anafilaxia como reacción, aunque en otros 3 casos de anafilaxia no se encontró antecedente de haber tomado ciprofloxacino, en uno de ellos había tomado moxifloxacino.

**Levofloxacino:** de los 11 alérgicos a este fármaco, en 8 se encontró que habían tomado el fármaco previamente, asimismo en 4 de ellos se encontró

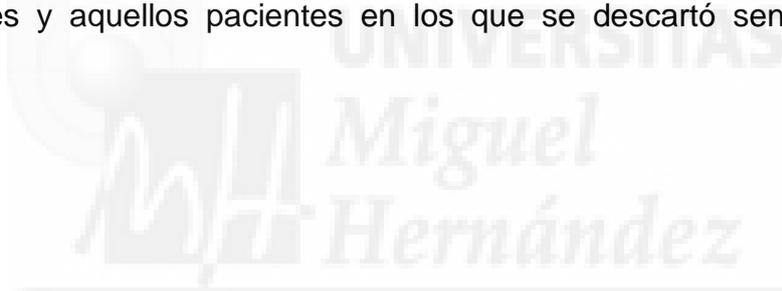
que habían tomado otra quinolona además de levofloxacin. De ellos, 4 presentaron clínica cutánea, 3 anafilaxia y otro clínica diferente a las anteriores.

**Moxifloxacin:** de los 8 pacientes alérgicos, en 4 de ellos, que presentaron anafilaxia habían tomado previamente el fármaco, en otros 3 con anafilaxia o se encontró este antecedente. Un paciente con clínica cutánea había tomado antes ciprofloxacino.

## **ANALISIS ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE CONTROLES Y NO ALÉRGICOS**

En ninguna de las pruebas, cutáneas ó in vitro (slg E, TAB) para ciprofloxacino, levofloxacin y moxifloxacin, se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de pacientes que toleraron el fármaco.

En el **ANEXO VII** se muestra el análisis estadístico de las pruebas realizadas en controles y aquellos pacientes en los que se descartó sensibilización a quinolonas







## **DISCUSSION**



A pesar del gran avance en el campo de la alergia en las últimas décadas, el diagnóstico de las reacciones alérgicas a medicamentos sigue siendo un reto para el alergólogo en muchas ocasiones.

El diagnóstico basado en la historia clínica y pruebas cutáneas, es el procedimiento más habitual, dado que no siempre disponemos de determinación de Ig E específica ó no es posible realizar de rutina el test de activación de basófilos. Aún con todas las pruebas diagnósticas disponibles, no son pocas las situaciones en las que se debe recurrir al test de provocación controlada con el fármaco para confirmar el diagnóstico.

Las pruebas, tanto cutáneas como in vitro para algunos fármacos, como ocurre con las quinolonas, no ofrecen la adecuada sensibilidad, a pesar de que las reacciones sean de tipo inmediato y sugieran la existencia de un mecanismo inmunológico subyacente, como se ha demostrado en trabajos publicados previamente (135, 136).

Por otro lado, es conocido el aumento exponencial en la utilización de quinolonas, a nivel ambulatorio y en medio hospitalario, utilizado tanto como fármaco de primera línea en el tratamiento de las infecciones respiratorias (7), como en profilaxis en intervenciones de abdomen (182) y como alternativa en los casos de hipersensibilidad a betalactámicos (183), superando a los macrólidos en cuanto a prescripciones (184). Estos hechos implican que cada vez son más las consultas referentes a reacciones de tipo alérgico, si bien la prevalencia exacta aún desconocida; se estima que se sitúa en torno a 0.1 % de los tratamientos administrados (115), aunque es posible que esté subestimada debido a la limitación de las declaraciones espontáneas, en función de los servicios de farmacovigilancia ó publicaciones científicas (116). Las reacciones de tipo inmediato, son las que se presentan con mayor frecuencia, así suponen el tipo de notificación de causa inmunológica más común (185).

Del total de las reacciones alérgicas graves desencadenadas por fármacos, las quinolonas son causantes en un 3 % de los casos (186). En España, la frecuencia de diagnóstico de alergia a quinolonas en relación con otros medicamentos varía del 1.9% (120) al 0.56 % (121).

Diferentes autores ofrecen datos acerca de la incidencia de anafilaxia con quinolonas, así en EEUU para ciprofloxacino se estima en 1.2 por cada 100.000 prescripciones (122). Aranda y col (71) para levofloxacino estiman la anafilaxia en 1 por cada millón de pacientes, basándose en 130 millones de prescripciones. Moxifloxacino sería el fármaco implicado con mayor frecuencia en reacciones anafilácticas según diversos estudios (124,130) y levofloxacino el de menor frecuencia (71). Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestra serie de 72 pacientes: 16 pacientes (22.2 %) presentaron anafilaxia, siendo la quinolona responsable moxifloxacino en un 43.75 % de los casos, seguido por ciprofloxacino con un 31.25% y levofloxacino un 25 %.

Nuestra serie consta de 72 pacientes que consultan por clínica de reacción inmediata tras la administración de una de las siguientes quinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino ó moxifloxacino, de 2ª, 3ª y 4ª generación

respectivamente, siendo la frecuencia de los citados fármacos: levofloxacino: 41.6 %, ciprofloxacino: 40.2% y moxifloxacino: 18.05%. Ninguno de los pacientes había presentado clínica con más de una quinolona, a pesar de haber tomado diferentes quinolonas previamente.

El diagnóstico de alergia a quinolonas en la mayoría de las ocasiones referidas en la literatura, se basa en los datos recogidos en la historia clínica, dado el cuestionable valor de las pruebas cutáneas (157,187), consideradas por diversos autores como inespecíficas (170,188) , si bien otros autores defienden su valor diagnóstico (189,190). En este sentido, Sanchez-Morillas y col (176), al igual que Gea- Banaloché y col (199) concluyen que las pruebas cutáneas no ofrecen resultados consistentes, no superando el 50 % tanto en especificidad como en VPP. Para Venturini, los TC sólo tienen un valor predictivo de un 50% (117).

En cambio, otros autores (151) encuentran para las pruebas cutáneas, una sensibilidad del 71 % y un 86 % de especificidad, con un VPP: 50 % y un VPN: 94 %.

Respecto a las diferentes concentraciones para su uso en los test cutáneos, en el caso del prick test, existe consenso respecto a las concentraciones que no demuestran ser irritativas.

Nuestro estudio se realiza con las concentraciones consensuadas para el prick de ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino (2 mg/ml, 5 mg/ml y 1.6 mg/ml respectivamente) y 4 diluciones en las pruebas intradérmicas. Se incluyen 21 controles, algunos con tolerancia reciente a quinolonas, con el objetivo de excluir aquellas concentraciones que resulten irritantes en este grupo, y encontrar cual es la concentración más alta que pueda ser empleada en prueba cutánea sin resultar irritativa.

En cuanto a las pruebas intradérmicas no existen concentraciones consensuadas; así para ciprofloxacino, Barbaud (191) propone 0.02 mg/ ml como dilución no irritante, para otros sería 0.002 mg/ ml (145), 0.004 mg/ml (125), 0.0067 mg/ml (153) e incluso algunos autores no encuentran una concentración con valor diagnóstico (149).

En nuestro caso ni el prick test (2 mg/ml) ni la primera prueba intradérmica (0.0002 mg/ml) a ciprofloxacino resultaron irritantes en los 21 controles; aunque la sensibilidad encontrada para ambas pruebas es muy baja (14.29 % y 16.6% respectivamente). A mayor concentración, las pruebas intradérmicas a ciprofloxacino, no ofrecen mejores resultados, al comportarse de forma similar en los pacientes que en el grupo control.

En el caso de levofloxacino, diversos autores (137,149) coinciden en determinar la concentración de 0.025 mg/ ml en intradermorreacción como no irritante, este dato se ratifica en nuestro estudio, así como sucede con el prick, con una sensibilidad del 33.3 % y 45.45 % respectivamente, siendo ambos valores estadísticamente significativos. La especificidad es del 100% para ambas pruebas cutáneas y el VPN: 77.28 % para prick test y 84 % para la prueba intradérmica.

Se analizaron conjuntamente ambas pruebas cutáneas, aumentando la sensibilidad hasta el 63.64%. Estos datos difieren algo de los encontrados por Seitz, en un estudio sobre 101 pacientes (146), determinando para el prick test una sensibilidad del 50%, con un 93% de especificidad y 93% de VPN.

En el caso del moxifloxacino, la concentración no irritante estaría en 0.0016 (154), encontrando falsos positivos con la dilución de 0.016 según artículos publicados. Ninguno de los 21 controles de nuestro estudio presentó positividad en prick test (1.6 mg/ml) ni en la primera prueba intradérmica (0.008 mg/ml), por lo que podría asumirse que estas concentraciones no serían irritativas, aunque en el caso del prick no se obtuvo ninguna positividad en alérgicos, no siendo posible realizar el análisis estadístico. La primera prueba intradérmica para moxifloxacino presenta una sensibilidad muy baja: 14.29 %, y a mayor concentración resultan irritativas, con positividades en los controles, así con 0.016 mg/ml el VPP desciende a 44.4% y con la concentración de 0.08 mg/ml el VPP es del 20 %.

La existencia de falsos positivos en la piel ha sido demostrada en experimentos animales por autores como Kurata (138) debido al potencial liberador de histamina que poseen estos fármacos.

Por otra parte, se han comunicado reacciones de tipo anafilactoide en relación con fluorquinolonas (145,192, 193), en las que se manifiestan síntomas similares a las anafilácticas, debido a la liberación inespecífica de histamina por los mastocitos, si bien no estaría implicada Ig E, por tanto pueden ocurrir con la primera dosis del fármaco y tendrían el mismo manejo terapéutico, al considerarse también reacciones de tipo inmediato.

Han sido varios los autores que han estudiado la presencia de Ig E específica, utilizando test de sefarosa - RIA (71, 135), si bien la sensibilidad encontrada puede estar influenciada por factores como los niveles de Ig E total y el tiempo transcurrido desde la reacción, oscilando entre un 31 - 54 %. Manfredi y col (135) detecta Ig E a pesar de que las reacciones habían transcurrido en los 48 meses previos, siendo la media de 9.7 meses.

Se recogió en todos los casos el consumo previo de quinolonas en los 5 años anteriores a la reacción; la mayoría de los enfermos había tomado la misma quinolona previamente, aunque en 8 pacientes que finalmente son diagnosticados de alergia a quinolonas, no se encontró este antecedente siendo el tiempo medio de consumo previo a la reacción de 113 días para ciprofloxacino, 157 días para levofloxacino y 262 días en el caso de moxifloxacino.

Se analizó la prevalencia de atopia tanto en el grupo de pacientes, como en los controles sin hallar diferencias significativas.

A diferencia de otros estudios (130), no se ha encontrado un mayor porcentaje de alérgicos a betalactámicos entre el grupo de pacientes, ni al inicio ni tras finalizar el estudio, una vez confirmada la alergia a quinolonas.

Ante la necesidad de mejorar los test in vitro existentes y el descubrimiento en 1991 del CD 63 como marcador de activación de basófilos, se incorpora como herramienta diagnóstica en alergia, el test de activación de basófilos (72) Esta técnica es segura para el paciente, ya que trata de emular ex vivo, una reacción in vivo y es posible aplicarla siempre que se disponga del medicamento en fase líquida. Confirmaría si la activación del basófilo es debida a un mecanismo inmunológico, es decir mediada por Ig E, aunque en algunos casos podría ocurrir que la activación se produjese de forma inespecífica

El TAB se comenzó a realizar con diversos fármacos, si bien no tiene buena sensibilidad y la especificidad es variable, influyendo factores tales como aquellos que pueden afectar a la degradación del fármaco: luz, temperatura, PH., la posible presencia de excipientes , capacidad citotóxica del fármaco.. En el caso de los antibióticos betalactámicos, la sensibilidad estaría en torno al 50 % (196,197), por tanto, el test de activación de basófilos se considera complementario a los test cutáneos.

Del total de TAB realizados, encontramos positividad en 20 determinaciones, no siempre en relación con el fármaco implicado. En 7 pacientes con TAB positivo a otro fármaco diferente del causante de la reacción, se realizó test de exposición oral controlada, tolerando el fármaco positivo en el TAB.

El test de activación de basófilos sólo mostró positividad al fármaco implicado en 5 pacientes de los 26 con diagnóstico de sensibilización a quinolonas, en otros 5 casos el resultado fue dudoso (al no alcanzar los criterios de positividad de la prueba) y no valorable en otros 2, al ser no respondedores al control positivo.

En el caso de levofloxacino, la sensibilidad del TAB sería de un 28.57 %.

El mejor resultado, en cuanto a sensibilidad, es para el ciprofloxacino, con un 42.86 %, único fármaco para el que se encuentra significación estadística.

Estos hallazgos difieren de los resultados encontrados previamente en la literatura; así para Aranda y col. (71) la positividad del TAB está en un 71 % ó en un 50% para Rouzaire (131). Otros autores, Blanca-López (167) confirman sensibilización en un 36 % de casos mediante esta técnica, si bien las concentraciones que emplean ( ciprofloxacino: 2 y 0.2 mg/ml, levofloxacino:4 y 2 mg/ ml y para moxifloxacino: 0.2 y 0.1 mg/ ml) son superiores a las empleadas en nuestro estudio (ciprofloxacino: 0.45, 0.11, 0.03 y 0.008 mg/ml; levofloxacino: 1.1, 0.3 y 0.08 mg/ml y moxifloxacino:0.36, 0.09, 0.02 y 0.005 mg/ml) las cuales fueron elegidas mediante curvas dosis-respuesta y estudios de citotoxicidad.

Al igual que ocurre con la determinación de Ig E específica mediante sefarosa-RIA, en el TAB, no encontramos relación entre la gravedad de la reacción y la positividad.

- Con ciprofloxacino, ninguno de los 7 alérgicos presentó Ig E específica frente al fármaco, en cambio 3 pacientes con clínica de anafilaxia tuvieron TAB positivo, resultado sin significación estadística.

- Para levofloxacin, de los 11 pacientes alérgicos, en 2 de ellos, ambos con clínica cutánea, presentaron Ig E positiva y sólo 2: uno con clínica cutánea y otro con anafilaxia presentaban TAB positivo.
- En el caso de moxifloxacin, ninguno de los 8 alérgicos presentó ni Ig E específica ni BAT positivo.

Por otra parte, el tiempo transcurrido entre la reacción y la realización de las pruebas in vitro, no parece ser un factor determinante en relación con los resultados (positividad / negatividad), a diferencia de los estudios publicados (135) que encuentran una media de 9.7 meses en los positivos, frente a 15.6 meses en los negativos. Para el TAB, incluso aquellos en los que obtienen resultado positivo, el tiempo de latencia es algo mayor, con una media de 510 días; aunque no se encuentran diferencias significativas.

Hasta la fecha, la prueba de provocación, se considera el patrón oro para el diagnóstico de alergia a quinolonas (194, 195). En aquellos casos de reacción grave, se recomienda prohibir todo el grupo farmacológico; esto es debido, por un lado a que las pruebas cutáneas tampoco están exentas de riesgos, aunque la posibilidad de que se produzcan efectos sistémicos es baja. Por otra parte, los estudios disponibles hasta la actualidad, estiman que la reactividad cruzada es del 50 % (169,173,175,187,194); si bien los estudios con TPOC son escasos, y la mayoría se basan en la detección de la presencia de Ig E. Manfredi (135), considera que existe una alta reactividad cruzada debido a la similitud estructural de las diferentes quinolonas, aunque los fármacos que valora en su estudio son todas quinolonas de 2ª generación (ofloxacin, norfloxacin y ciprofloxacino).

La presencia de reactividad cruzada detectada a través en las diversas pruebas in vitro (Ig E específica, TAB), como consideran algunos autores (71) que alcanzan cifras del 63.6% y 48.2% a través del TAB, no es confirmada posteriormente en los test de exposición oral.

Así, en nuestro estudio, la positividad de las pruebas in vitro no se consideró un factor de exclusión a la hora de realizar el test de exposición oral, pero sí la gravedad de la reacción previa ó la positividad del prick; por lo que a pesar de resultar positivas en algunos casos, en ausencia de reacciones graves, se realizó el test de provocación controlada.

En general, en nuestro estudio las pruebas in vitro han sido de poca utilidad para predecir reacciones en el test de provocación. Sólo en 2 pacientes con test de provocación positivo se detectó la presencia de Ig E específica al fármaco causante de la reacción, ambos para levofloxacin; no pudiendo establecer si los pacientes que habían tomado previamente quinolonas tenían niveles de Ig E específica más altos en comparación con los no expuestos, como se indica en el estudio de Manfredi y col (135). Tampoco fue posible establecer una correlación entre la positividad del TAB a ciprofloxacino entre los alérgicos a moxifloxacin, ya que de los 8 alérgicos a moxifloxacin, 7 presentaron TAB negativo a ciprofloxacino y en un caso la prueba no fue valorable al no alcanzar el porcentaje mínimo de basófilos activados con el control positivo.

En cambio, se obtuvieron gran número de falsos positivos en el TAB, tanto entre los controles como entre el grupo de pacientes que toleraron el fármaco.

Una vez realizadas tanto las pruebas cutáneas como las pruebas in vitro y valorando cada caso en función de la historia clínica, se realizó el test de exposición oral (TPOC). Un total de 97 provocaciones orales fueron realizadas siguiendo el protocolo descrito tras recoger el consentimiento informado; de los 72 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 41 toleraron el fármaco implicado, por tanto se excluyeron como casos. En estos 41 pacientes a los que se descartó sensibilización a quinolonas, se les realiza un análisis estadístico comparando con el grupo control, para observar si existían diferencias tanto de las pruebas cutáneas a las diferentes concentraciones, como del TAB e Ig E específica; sin que se encontrasen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

En cinco de los 72 pacientes, no se llegó a concluir si estaban sensibilizados al fármaco implicado, al no realizarse el test de provocación con éste, a pesar de no tratarse de reacciones graves, siendo los motivos la negativa del paciente en 4 de ellos por temor a presentar de nuevo reacción y en el 5º paciente por la dificultad para realizar test cutáneos (presentó histamina inhibida en probable relación con tratamiento habitual con antidepresivos). No obstante a todos ellos se les ofreció la posibilidad de realizar la provocación con otra quinolona, aceptando todos; 4 de ellos toleraron las otras 2 quinolonas y en el caso de un paciente de edad avanzada que fue remitido por presentar clínica cutánea en relación con moxifloxacino, toleró levofloxacino a dosis terapéuticas.

Respecto al TPOC, obtuvimos un total de 11 provocaciones positivas; siendo el fármaco responsable levofloxacino en 7 de ellas, en 2 casos fue moxifloxacino y otros 2 con ciprofloxacino. La clínica de la reacción fué similar a la que habían presentado previamente. Ninguno de los pacientes presentó clínica grave que requiriese tratamiento con adrenalina, siendo necesario únicamente el empleo de antihistamínicos y corticoides orales, con buena respuesta en todos ellos.

Las reacciones se produjeron con la primera ó segunda dosis en todas ellas, excepto en un paciente que presentó urticaria a los 20 minutos de la dosis acumulada de 500 mg de ciprofloxacino.

De los 72 pacientes incluidos en el estudio, un total de 15 pacientes había presentado reacciones por administración de quinolonas intravenosas, siendo el fármaco implicado en 11 de ellos ciprofloxacino y en los otros 4 levofloxacino. Se realizó provocación oral en 14 pacientes y 12 de ellos presentaron buena tolerancia, lo que sugiere un mecanismo no Ig E mediado, de liberación inespecífica de mediadores debido a diversos factores, tales como la velocidad de infusión, las propias características del fármaco, las altas concentraciones que se pueden alcanzar en poco tiempo...que favorecen la implicación en reacciones pseudoalérgicas.

Un total de 26 pacientes (36.11%) fueron diagnosticados de alergia al fármaco implicado en la reacción, en 7 de ellos el responsable fue ciprofloxacino, 11 por levofloxacino y 8 por moxifloxacino. Nuestros resultados son algo superiores a

los obtenidos por Messaad y col (162) que utiliza únicamente el test de provocación; en una serie de 33 pacientes, 9 resultaron positivos (27.3%).

Respecto a la existencia de reactividad cruzada, Dávila fue el primero en evaluar la existencia de reactividad cruzada entre quinolonas de 1ª y 2ª generación (150) mediante provocación oral, concluyendo que no siempre existe.

Con el objetivo de conocer la existencia de reactividad cruzada en 20 de los 26 sensibilizados a quinolonas, realizamos test de exposición con las otras 2 quinolonas no implicadas en la reacción, excepto en aquellos casos en los que el prick test fue positivo; obteniéndose los siguientes resultados:

- 15 pacientes toleraron las otras 2 quinolonas,
- 3 pacientes sólo toleraron uno de ellos,
- 2 pacientes no toleraron ninguno de los otros dos fármacos.

- En el grupo de pacientes alérgicos a ciprofloxacino (7), se estudió la reactividad cruzada en 4, tolerando 2 de ellos ambos fármacos; otro paciente presentó clínica con ambos, no siendo útiles ni el TAB ni la Ig E específica para predecir esta reactividad cruzada, resultando ambas pruebas negativas. En un cuarto paciente sólo se realizó test de exposición con levofloxacino, siendo positivo y no se llegó a realizar con moxifloxacino.

En cuatro pacientes alérgicos a ciprofloxacino, no se realizó provocación oral con moxifloxacino, 2 presentaban TAB positivo a moxifloxacino, en uno, no se constató que lo hubiese tomado previamente y otros 2 tenían Ig E específica positiva para moxifloxacino, sin que ninguno de ellos tuviese el antecedente de consumo de este fármaco. No podemos descartar ó afirmar en estos cuatro pacientes tolerancia a moxifloxacino; podría ocurrir que se tratase de una reactividad cruzada ó bien que se hubiese producido una falsa positividad en el BAT por liberación inespecífica de histamina no IgE mediada.

- En el grupo de pacientes alérgicos a levofloxacino (11), se estudió la reactividad cruzada en 9, tolerando todos ellos tanto ciprofloxacino como moxifloxacino, incluso a pesar de presentar TAB positivo para moxifloxacino en uno de ellos.

- Entre los alérgicos a moxifloxacino (8), se estudió la reactividad cruzada en 7 de ellos, 6 pacientes presentaron buena tolerancia a ciprofloxacino, de los cuales 4 pacientes toleraron también levofloxacino. Los otros 2 pacientes, uno presentó clínica con levofloxacino y el sexto presentó prick positivo a levofloxacino, motivo por el que no se realizó el test de provocación.

Uno de los 7 pacientes en los que se hizo estudio de reactividad cruzada, no toleró ninguna de las 2 quinolonas.

De los datos obtenidos, podemos concluir que la reactividad cruzada no alcanza los valores descritos en publicaciones previas, ya que únicamente 10 % de los sensibilizados a una quinolona, no tolera ninguna de las otras 2 y un 75 % toleró los dos. Esta conclusión está limitada por el tamaño de la serie; se completó el estudio de reactividad cruzada en 20 pacientes, si lo comparamos con series de otros autores, así Manfredi (135) estudia 55 pacientes y determina un 54.5% de reactividad cruzada, si bien las series que incluyen mayor número de pacientes basan el estudio de reactividad cruzada en los test in vitro. Nuestra serie se asemeja más a la utilizada por Lobera y col (174), primer autor que estudia la reactividad cruzada con levofloxacin; en su estudio sobre 12 pacientes, realiza test cutáneos y provocación oral empleando los mismos fármacos utilizados en nuestra serie, y concluye que levofloxacin es una buena alternativa en caso de alergia a otras quinolonas. También el mismo autor afirma, que es posible, al igual que se presupone con las reacciones tardías, que existan diferentes patrones de sensibilización.

Algunos autores responsabilizan al ciprofloxacino como causante de la sensibilización a moxifloxacino, debido a que se encontró mayor número de positividad en el TAB a ciprofloxacino aun siendo el moxifloxacino el fármaco implicado en la reacción (71, 165). En nuestra serie no fue posible establecer una correlación entre la positividad del TAB a ciprofloxacino entre los alérgicos a moxifloxacino, ya que de los 8 alérgicos a moxifloxacino, 7 presentaron TAB negativo a ciprofloxacino y en un caso la prueba no fue valorable.

En cambio, otros autores (118) no encuentran una reactividad cruzada entre ciprofloxacino y moxifloxacino (175); sería la presencia de cadenas laterales diferentes entre ambos fármacos (al igual que ocurriría con los antibióticos betalactámicos) lo que justificaría esta falta de reactividad cruzada; ambos fármacos tienen en común un anillo bicíclico y un grupo ciclopropil en posición 1, pero difieren en la posición 7 y 8:

- ciprofloxacino consta de un anillo piperacílico en posición 7 que le confiere actividad frente a gran negativos.
- moxifloxacino presenta un grupo metoxi en posición 8, que le confiere actividad frente anaerobios y reduce la fotosensibilidad; esta cadena lateral no existe en el ciprofloxacino.

En los casos en los que se confirma la reactividad cruzada, se trataría de una hipersensibilidad a la estructura común a las fluorquinolonas, consistente en un esqueleto bicíclico formado por un anillo aromático con un átomo de flúor en posición 6 y una piridona.

Limitaciones del estudio:

- Una de las limitaciones del estudio, fue conseguir un número suficiente de pacientes sensibilizados para poder establecer conclusiones, a pesar de ampliar el tamaño muestral calculado inicialmente, lo que motivó que se prolongase en el tiempo; hecho que se relaciona directamente con la baja prevalencia de alergia a quinolonas en la población.

- La tardía remisión a las consultas de Alergología tras presentar la reacción, así como la realización del estudio en el contexto de la práctica clínica habitual, ha supuesto que las pruebas no se hayan podido realizar mas cercanas a la reacción; hecho que podría explicar una pérdida de sensibilización según establecen algunos autores, a pesar de que en nuestro caso, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de demora y el resultado de las pruebas.
- La disparidad entre las manifestaciones clínicas y los test in vitro, se puede deber a varias razones:

- los síntomas se deben a una reacción pseudoalérgica, (de ahí la ausencia de Ig E), que tendría lugar por actuar el fármaco sobre el mastocito, en concreto sobre los receptores MRGPRX2 (144), produciendo liberación de diversos mediadores, entre ellos histamina, mecanismo posible en fármacos de tipo catiónico, como se ha reproducido en modelos animales con fluorquinolonas ó bien a través de metabolitos que funcionen como intermediarios reactivos al reaccionar con proteínas y formar conjugados covalentes hapteno-proteína, capaces de interactuar sobre el sistema inmune (196).

La falta de exposición previa en muchos casos al fármaco implicado, incluso en reacciones con clínica de anafilaxia, podría sugerir que puedan tratarse de reacciones pseudoalérgicas en algunos casos.

- que los síntomas referidos por el enfermo no sean de tipo inmediato (hasta 3% de pacientes tratados pueden presentar un exantema maculopapular, se trata de la manifestación cutánea más frecuente, en cuya patogenia están implicados los linfocitos T)

- el potencial de producción de fotosensibilidad por parte de este grupo farmacológico podría justificar algunas de las reacciones.

- la interacción con algunos fármacos, que pudiesen actuar como cofactores, explicaría que en ausencia de los mismos, el fármaco podría ser tolerado.





## **CONCLUSIONES**



**1.-** En nuestro medio, el levofloxacinó es el fármaco más frecuentemente implicado en reacciones alérgicas: 41.6 %, seguido de cerca por ciprofloxacino: 40.2%. El mayor consumo tanto a nivel ambulatorio como hospitalario podría justificar este hecho.

En cambio, la frecuencia de reacciones alérgicas a moxifloxacino es inferior: 18.05%, probablemente debido a que no se encuentra disponible en formulación intravenosa como medicación hospitalaria habitual.

**2.-** La sensibilización a moxifloxacino sería la más difícil de diagnosticar, así como predecir con las pruebas, tanto cutáneas como in vitro, qué pacientes presentarán clínica en el test de exposición, dada la baja sensibilidad de todas las pruebas. Sería el fármaco más irritante, dado que en los test cutáneos intradérmicos, concentraciones de 0.016 (1/100) ya resultan positivas en un 23.8 % en el grupo control.

**3.-** Únicamente en el caso del levofloxacino, los test cutáneos tienen valor diagnóstico, con una sensibilidad para el prick a 5 mg/ ml del 45.5 % y para la prueba intradérmica a una concentración de 0.025 mg/ ml, la sensibilidad es del 33.3%. Si se realizan ambas, la sensibilidad aumenta al 63.64 %.

**4.-** En el caso del ciprofloxacino, el TAB es la prueba que muestra mayor sensibilidad: 42,86 % presentando significación estadística, si bien el número de pacientes en este grupo es bajo.

**5.-** En la mayoría de las reacciones ocurridas tras administración intravenosa, el fármaco fue tolerado posteriormente, lo que sugiere la implicación de un probable mecanismo pseudoalérgico (por liberación inespecífica de mediadores), este hecho explicaría la ausencia de detección de Ig E, así como la falta de exposición previa.

**6.-** La reactividad cruzada entre quinolonas estudiada con test de provocación oral no alcanza las cifras estimadas en estudios previos, basados en pruebas diagnósticas in vitro ó test cutáneos únicamente, debido probablemente a la falta de concordancia entre dichas pruebas y el test de exposición.

**7.-** La existencia de reactividad cruzada no se relaciona con la gravedad de la reacción previa, por este motivo antes de realizar una desensibilización en el caso de que el enfermo no disponga de otra opción terapéutica, proponemos realizar una provocación con otra quinolona alternativa incluso en casos de reacción grave.

**8.-** Serían preciso disponer de series más amplias de enfermos para estudiar tanto la utilidad de las pruebas diagnósticas con quinolonas como para determinar la existencia de reactividad cruzada; debido al tamaño limitado de la serie con hipersensibilidad, no hemos podido determinar un patrón de reactividad cruzada entre las distintas quinolonas

**9.-** No se ha podido comprobar si la atopia se relaciona con niveles más elevados de Ig E específica a quinolonas, dado que sólo 2 pacientes atópicos

sensibilizados presentaron positividad en dicha prueba con el fármaco implicado.

**10.-** No se ha encontrado mayor prevalencia de alergia a betalactámicos en el grupo de sensibilizados a quinolonas frente a controles.





**ANEXOS**



# ANEXO I



## FICHA TÉCNICA

### CIPROFLOXACINO WINTHROP 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIPROFLOXACINO WINTHROP 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CIPROFLOXACINO WINTHROP 500 mg  
comprimidos recubiertos con película EFG

##### Por comprimido:

Clorhidrato de Ciprofloxacino 500 mg  
(expresado en forma de  
Ciprofloxacino base)  
Excipientes, c.s.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

**Infecciones de las vías respiratorias:** Bronconeumonía y neumonía lobar, bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica y fibrosis quística, bronquiectasia, empiema; causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella*, *Legionella* y *Staphylococcus*.

**Infecciones del tracto genito-urinario:** Uretritis complicadas y no complicadas, cistitis, anexitis, pielonefritis, prostatitis, epididimitis, gonorrea; causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Serratia marcescens* y *Streptococcus faecalis*.

**Infecciones gastrointestinales:** Fiebre entérica, diarrea infecciosa; causadas por *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

##### CORREO ELECTRÓNICO

[Sugerencias\\_ft@aemps.es](mailto:Sugerencias_ft@aemps.es)

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<http://www.aemps.gob.es/cima>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



**Infecciones osteoarticulares:** Osteomielitis, artritis séptica; causadas por *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

**Infecciones de la piel y tejidos blandos:** Úlceras infectadas, quemaduras infectadas, causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pyogenes*.

**Infecciones sistémicas graves:** Septicemia, bacteriemia, peritonitis, infecciones en pacientes inmunodeprimidos con tumores hemáticos o sólidos y en pacientes en unidades de cuidados intensivos con problemas específicos, tales como quemaduras infectadas.

**Infecciones de las vías biliares:** Colangitis, colecistitis, empiema de la vesícula biliar.

**Infecciones intra-abdominales:** Peritonitis, abscesos intra-abdominales.

**Infecciones pélvicas:** Salpingitis, endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica.

**Infecciones otorrinolaringológicas:** otitis media, sinusitis, mastoiditis.

Entre los gérmenes sensibles a ciprofloxacino pero cuya sensibilidad deberá ser comprobada antes del inicio del tratamiento, se encuentran *Serratia marcescens*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Micobacterium* y los anaerobios. *Pseudomonas aeruginosa* puede desarrollar una resistencia durante el tratamiento con ciprofloxacino, por lo que durante la terapia se realizarán controles para detectar esta posibilidad. Son generalmente resistentes *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides* y *Streptococcus faecium*. No hay datos fiables sobre la eficacia del ciprofloxacino sobre el *Treponema pallidum*.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La dosificación de ciprofloxacino se determina por la gravedad y el tipo de infección, la sensibilidad de los microorganismos causales y por la edad, peso y función renal del paciente.

**Dosis media diaria por vía oral en adultos:**

**Infecciones del tracto urinario:** 250-500 mg cada 12 horas, según la gravedad de la infección. Cistitis aguda no complicada: 250 mg cada 12 horas durante 3 días. En infecciones causadas por *Chlamydia* y en caso necesario, la dosis diaria podrá aumentarse a 2x750 mg.

**Infecciones de las vías respiratorias, infecciones osteoarticulares e infecciones de la piel y tejidos blandos:** 250 a 500 mg cada 12 horas. Esta dosis puede elevarse a 750 mg cada 12 horas en los casos de mayor gravedad. En el caso de infecciones osteoarticulares, la terapia puede prolongarse hasta 4 ó 6 semanas.

**Infecciones gastrointestinales:** La media del tratamiento para la diarrea infecciosa es de 500 mg cada 12 horas durante 5 a 7 días.

**Fibrosis quística en adultos con infecciones por *Pseudomonas* en el tracto respiratorio inferior:** la dosis normal es 750 mg dos veces al día. Aunque en pacientes con fibrosis quística la farmacocinética de ciprofloxacino permanece inalterada, debería considerarse el bajo peso corporal de estos pacientes al determinar la dosis.

La administración simultánea de ciprofloxacino y warfarina puede intensificar el efecto de ésta.

En casos particulares, la administración conjunta con glibenclamida puede aumentar su efecto hipoglucemiante.

La administración conjunta de probenecid interfiere en la secreción renal de ciprofloxacino, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de ciprofloxacino.

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino de manera que las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan con mayor rapidez. Sin embargo, no se ha observado ningún efecto sobre la biodisponibilidad del ciprofloxacino.

#### 4.6. Embarazo y lactancia

Los estudios de reproducción realizados en ratones, ratas y conejos con administración oral y parenteral no revelaron evidencia alguna de teratogenicidad, deterioro de la fertilidad o del desarrollo peri o post-natal. Sin embargo, como otras quinolonas, ciprofloxacino ha demostrado causar artropatías en animales inmaduros y, por lo tanto, no es recomendable su empleo durante el embarazo. Los estudios realizados en ratas han demostrado que ciprofloxacino es excretado con la leche materna; por ello, no se recomienda su empleo durante la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La administración de ciprofloxacino puede alterar la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas. Esta alteración se incrementa con la ingestión simultánea de alcohol.

#### 4.8. Reacciones adversas

Se han observado ocasionalmente las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal. La aparición de diarreas graves y persistentes pueden disimular una enfermedad intestinal (colitis pseudomembranosa). Estos episodios deben ser tratados inmediatamente. Se interrumpirá el tratamiento con ciprofloxacino, implantando una terapia adecuada.
- Alteraciones del sistema nervioso: vértigo, cefaleas, cansancio, insomnio, agitación, temblor; muy raramente: paralgia periférica, sudoración, marcha inestable, convulsiones, estados de ansiedad, pesadillas, confusión, depresiones, alucinaciones y, en *casos excepcionales*, reacciones psicóticas (llegando incluso a autodañarse).

A veces, estas reacciones se producen desde la primera administración del preparado. En estos casos, se suspenderá su administración y se informará inmediatamente al facultativo.

- Alteraciones sensoriales: muy raramente, del gusto y del olfato. Trastornos visuales (visión doble, color), *tinnitus* y, transitoriamente, trastornos de la audición, especialmente para frecuencias altas.

- Efectos sobre el sistema cardiovascular: taquicardia y, muy raramente, oleadas de calor, migra a y debilidad.
- Reacciones de hipersensibilidad, erupciones cutáneas (*rash*) y, muy raramente:
  - prurito, fiebre medicamentosa.
  - reacciones anafilácticas-anafilactoides (edema facial, vascular, laríngeo, *shock* anafiláctico); en estos casos se interrumpirá la administración de ciprofloxacino y se instaurará un tratamiento adecuado.
  - petequias, ampollas, pápulas, vasculitis, eritema (p.e. *nodosum*, exudativo, multiforme menor), síndrome de Stevens-Johnson, nefritis intersticial, hepatitis; muy excepcionalmente: necrosis hepática muy raramente evolutiva a fallo hepático con riesgo para la vida del paciente.
- Pueden aparecer aumentos pasajeros de los valores de las enzimas hepáticas, particularmente en pacientes con lesión hepática previa.
- Fórmula sanguínea: muy excepcionalmente, eosinofilia, granulocitopenia, leucocitopenia, leucocitosis, anemia, trombocitopenia, trombocitosis, niveles de protrombina alterados.
- Varios: muy raramente, dolores musculares y articulares, inflamación articular, tenosinovitis, fotosensibilidad moderada, alteración pasajera de la función renal. En algún caso aislado, durante la administración de ciprofloxacino se ha observado aquilotendinitis con rotura total o parcial del tendón de Aquiles, principalmente en ancianos tratados previamente con glucocorticoides. Por tanto, ante cualquier caso de aquilotendinitis (por ejemplo, tumefacción dolorosa) deberá suspenderse la administración de ciprofloxacino.

#### 4.9. Sobredosis

En algunos casos de sobredosis aguda o accidental se ha registrado toxicidad renal reversible. Consecuentemente, aparte de las medidas de emergencia rutinarias se recomienda monitorizar la función renal y administrar antiácidos con magnesio o calcio que reducen la absorción de ciprofloxacino. Sólo una pequeña cantidad de ciprofloxacino (<10%) se elimina con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Ciprofloxacino es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro de administración oral y endovenosa.

Es un antibiótico quimioterápico de los derivados de las quinolonas que actúan por inhibición de las girasas bacterianas, interfiriendo en la replicación del ADN.

Los gérmenes sensibles son los citados en el apartado “indicaciones terapéuticas”. Como ocurre con otros antibióticos inhibidores de la girasa, ciprofloxacino puede presentar resistencia paralela; sin embargo, debido a la alta sensibilidad de la mayoría de los microorganismos a ciprofloxacino,

es a menudo eficaz frente a patógenos resistentes a otros antibióticos del grupo. Asimismo, es totalmente eficaz frente a gérmenes productores de betalactamasas.

Ciprofloxacino puede utilizarse en combinación con otros antibióticos, resultando en un efecto aditivo o indiferente, pero raramente mostró un efecto antagónico. Las posibles combinaciones incluyen:

para pseudomonas:	azlocilina, ceftazicima.
para estreptococos:	mezlocilina, azlocilina, otros antibióticos beta-lactámicos efectivos
para estafilococos:	beta-lactámicos, particularmente, isoxazolilpenicilinas; vancomicina.
para anaerobios:	metronidazol, clindamicina.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de una dosis única de 250 mg, 500 mg y 750 mg en comprimidos, ciprofloxacino se absorbe rápida y ampliamente en el intestino delgado, alcanzando las concentraciones séricas máximas 1-2 horas más tarde.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70-80%. Las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) y el área total bajo las curvas concentración vs. tiempo (AUC) aumentaron en proporción a la dosis.

Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar por la orina en un 44,7% y en un 25% por heces.

El 1% de la dosis se excreta por vía biliar. Ciprofloxacino se encuentra en la bilis a elevadas concentraciones.

El aclaramiento renal se encuentra entre 0,18-0,3 L/h kg y el aclaramiento total corporal entre 0,48-0,60 L/h kg. Ciprofloxacino se elimina tanto por filtración glomerular como mediante secreción tubular. El aclaramiento no renal de ciprofloxacino se debe principalmente a la secreción transintestinal activa más que a la metabolización.

Se han notificado pequeñas concentraciones de cuatro metabolitos. Han sido identificados como desetilciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) y formilciprofloxacino (M4). M1, M2 y M3 poseen una actividad antibacteriana comparable o inferior al ácido nalidíxico. M4, en la menor cantidad, es ampliamente equivalente a norfloxacino en su actividad antimicrobiana. Estos metabolitos se eliminan en un 11,3% por orina y en un 7,5% por heces.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

### Estudios de tolerancia subaguda durante 4 semanas

Administración oral: En perros se observaron reacciones pseudoalérgicas debido a liberación de histamina.



**7. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS WINTHROP PHARMA ESPAÑA, S.A.U.  
Josep Plá 2  
08019-Barcelona  
España

**8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ciprofloxacino winthrop 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 63.263

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Junio 2000

**10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2008



MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

CORREO ELECTRÓNICO [Sugerencias\\_ft@aemps.es](mailto:Sugerencias_ft@aemps.es) Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<http://www.aemps.gob.es/cima>) C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8 28022 MADRID

## **FICHA TÉCNICA**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levofloxacin STADA 5 mg/ml solución para perfusión frasco EFG

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 ml contiene 5 mg de levofloxacin (como hemidrato)

Cada frasco de 100 ml contiene 500 mg de levofloxacin.

Excipientes:

1 ml contiene 9 mg de cloruro de sodio

Cada frasco de 100 ml contiene 900 mg de cloruro de sodio

Ácido clorhídrico\*

Hidróxido sódico\*

\*: Se añade ácido clorhídrico 1 N (ó hidróxido sódico 1 N) para ajustar el pH

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para perfusión.

Levofloxacin STADA 5 mg/ml es una solución amarillo-verdosa.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Levofloxacin STADA solución para perfusión está indicado, en adultos, para los cuales la terapia intravenosa se considera adecuada, para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son debidas a microorganismos sensibles al levofloxacin:

Neumonía adquirida en la comunidad.

Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis.

Prostatitis bacteriana crónica.

Infecciones de piel y tejidos blandos.

Antes de recetar Levofloxacin STADA, deben tomarse en consideración las recomendaciones nacionales y/o locales sobre el uso adecuado de fluorquinolonas.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

Levofloxacin STADA solución para perfusión se administra mediante perfusión intravenosa lenta una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y de la gravedad de la infección y de la sensibilidad del probable agente patógeno causal. Generalmente, y según el estado del paciente, se puede pasar del tratamiento intravenoso inicial a la vía oral después de pocos días.

#### **Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad. Al igual que con otros antibióticos, la administración de Levofloxacin STADA solución para perfusión deberá continuarse durante un mínimo de 48 a 72 horas después de que el paciente permanezca sin fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana.

#### **Forma de administración**

Levofloxacin STADA solución para perfusión sólo está indicado para perfusión intravenosa lenta; se administra una o dos veces al día. El tiempo de perfusión deberá ser **como mínimo de 60 minutos** (ver MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD **Agencia española de medicamentos y productos sanitarios**)

## **FICHA TÉCNICA**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Moxifloxacinó cínfa 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de moxifloxacinó (en forma de moxifloxacinó hidroclicloruro, 436,80 mg).

#### **2.2.1 Excipiente(s) con efecto conocido**

El comprimido recubierto con película contiene 24,4 mg de aceite de ricino hidrogenado (ver sección 4.4) Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos). Comprimidos recubiertos con película oblongos de color rosa.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Moxifloxacinó cínfa está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacinó (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Moxifloxacinó debe utilizarse solamente cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando éstos han fracasado en la resolución de la infección:

Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada).

Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves.

Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (p ej. infecciones de tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados. moxifloxacinó cínfa no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacinó, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacinó (ver secciones 4.4 y 5.1) moxifloxacinó cínfa también puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacinó intravenoso para las siguientes indicaciones:

- Neumonía adquirida en la comunidad.

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos moxifloxacinó cínfa no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

##### **4.2.1 Posología**

Dosificación (adultos) Un comprimido de 400 mg una vez al día. 2 de 16

Insuficiencia renal/hepática No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica (p. ej. hemodiálisis) ni a diálisis peritoneal ambulatoria continua (Para más información ver sección 5.2). Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos (ver sección 4.3). Otras poblaciones especiales No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal. Niños y adolescentes Moxifloxacino está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas (ver sección 4.3).

#### 4.2.2 Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas. Duración de la administración Moxifloxacino cinfa debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica 5-10 días.

Neumonía adquirida en la comunidad 10 días.

Sinusitis bacteriana aguda 7 días.

Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada 14 días.

Moxifloxacino cinfa ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días. No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

#### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a moxifloxacino, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociada al tratamiento con quinolonas. En investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, particularmente hipocalcemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas.

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.5). Debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad. 3 de 16

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo. Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionadas con la prolongación del intervalo QTc Se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. En el análisis de los ECGs obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue  $6 \text{ mseg} \pm 26 \text{ mseg}$ , 1,4% comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT. En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio. Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca (ver sección 4.3). El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada. En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG. Hipersensibilidad / reacciones alérgicas Se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock que ponga en peligro la vida, incluso tras la primera administración. En estos casos, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e instaurar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock). Trastornos hepáticos graves Con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales) (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática. Reacciones cutáneas bullosas graves Se han notificado con moxifloxacino casos de reacciones cutáneas bullosas, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrolisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Si se producen reacciones cutáneas o de mucosas, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento. Pacientes predispuestos a convulsiones El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC o en presencia de otros factores de riesgo que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Neuropatía periférica Se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora resultando en parestesias, hipoestésias, disestésias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas. Se debe aconsejar a los pacientes

bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad (ver sección 4.8). Reacciones psiquiátricas Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio (ver sección 4.8). En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos incluido colitis Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (AAD) y colitis asociada a antibióticos (AAC), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile* en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma AAD o AAC, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave. Pacientes con miastenia gravis Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse. Inflamación de tendones, rotura de tendones El tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir inflamación y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), a veces bilateral. Se han reportado casos desde 48 horas después de haber empezado el tratamiento hasta varios meses después de haber interrumpido el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacino, guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s) y consultar inmediatamente con su médico para iniciar el tratamiento adecuado del tendón afectado (por ejemplo, inmovilización) (ver secciones 4.3 y 4.8). Pacientes con insuficiencia renal Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal. Trastornos oculares Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si se presenta alguna alteración en la visión o se experimenta cualquier síntoma ocular. Prevención de las reacciones de fotosensibilidad Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes para que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino. Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe usarse con

precaución en estos pacientes. Pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), en el que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película La enfermedad inflamatoria pélvica puede ser causada por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p. ej. cefalosporina) a no ser que puedan excluirse las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse. Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos especiales No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones de pie diabético con osteomielitis. Interferencias con pruebas biológicas La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de *Mycobacterium* spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos. Pacientes con infección por SARM Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado (ver sección 5.1). Advertencias sobre excipientes: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado

#### 4.4.1 Población pediátrica

Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros (ver sección 5.3) el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado (ver sección 4.3)

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con medicamentos No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT entre moxifloxacino y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por lo tanto, la co-administración de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada (ver también sección 4.3):

antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)

antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)

antipsicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida)

antidepresivos tricíclicos

determinados agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacin, eritromicina IV, pentamidina, antipalúdicos en especial halofantrina)

determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)

fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).

## ANEXO II

### Consentimiento informado.

**Proyecto:** Estandarización de pruebas cutáneas para el diagnóstico de alergia a quinolonas; uso complementario de test in vitro. Estudio de reactividad cruzada.

## INTRODUCCIÓN

En el servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante en colaboración con el Hospital Regional Universitario de Málaga, dentro de un proyecto Nacional, se está desarrollando un estudio que pretende mejorar los conocimientos acerca de las reacciones alérgicas a antibióticos quinolonas.

- Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quién crea necesario y pregunte cualquier duda.
- Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.

## ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El mecanismo inmunológico implicado en las reacciones alérgicas a antibióticos quinolonas, no es del todo conocido. El hecho de que la mayoría de los individuos puedan tomar el fármaco sin problemas y que los individuos alérgicos desarrollen un tipo específico de manifestación clínica con diferente gravedad y con un intervalo de tiempo definido hace pensar en la posibilidad de que algunos mecanismos inmunológicos de los pacientes no funcionen de una forma totalmente adecuada. El estudio de estos mecanismos nos puede ayudar a un mejor entendimiento del porqué ocurren estas patologías y a desarrollar nuevos métodos diagnósticos de utilidad para el paciente. Es un trabajo de carácter científico y no tiene fines lucrativos. Su participación en él va a contribuir a mejorar el conocimiento del proceso que se analiza.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio precisa la realización de pruebas cutáneas en el antebrazo con el fármaco implicado en la reacción y otros 2 de la misma familia, así como la obtención de una muestra de sangre que es el protocolo que se lleva a cabo habitualmente, aunque para llevar a cabo estas investigaciones, parte de la muestra sanguínea será remitida al Hospital Regional de Málaga donde realizarán una determinación específica.

El paciente estará supervisado en todo momento durante la realización tanto de las pruebas cutáneas como durante el test de exposición con el fármaco.

En el estudio no pueden participar los pacientes de especial riesgo, que ofrezcan dificultades para su exploración y/o que tengan otras patologías como enfermedades autoinmunes, cutáneas y hematológicas.

## **RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS**

El estudio de alergia a medicamentos consistirá en la realización de pruebas cutáneas, con productos comerciales ya utilizados habitualmente en su Hospital, que consiste en la aplicación de cantidades mínimas de fármaco por vía intradérmica, para ver si se producen pequeñas reacciones cutáneas. Estas pruebas no están libres de riesgo y raramente pueden aparecer complicaciones que son generalmente menores. Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido continuamente con asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.

En el caso de que usted sepa que ha tomado los fármacos de estudio y ha presentado reacción alérgica de carácter leve, se lo administraremos a dosis crecientes para confirmar la reacción bajo vigilancia médica en el caso en que las pruebas cutáneas e in vitro nos indiquen que tiene poca probabilidad de presentar una reacción grave.

Una vez finalizado el estudio, la tolerancia a un determinado medicamento no quiere decir que, en un futuro más o menos lejano, no pueda sensibilizarse al mismo.

Para la toma de muestras, los riesgos a los que se exponen los pacientes son leves, ya que la extracción de sangre es una práctica habitual que no suele producir complicaciones, salvo ligeros hematomas, ó reacción vagal cuando se realiza por el personal técnico adecuado.

## **PARTICIPACIÓN / RETIRADA VOLUNTARIA DEL ESTUDIO**

La participación en el estudio es voluntaria y, en el caso de que se decida suspender, no va a suponer ningún tipo de penalización. Asimismo, se le podrá retirar del estudio, sin su consentimiento, si el investigador considera que es preferible para su salud o bienestar.

No obstante, en el caso de no querer participar, esta es una decisión libre que no afectará a las posteriores decisiones médicas que el paciente precise.

## **PREGUNTAS E INFORMACIÓN**

Cualquier nueva información referente a este proyecto que se descubra durante su realización, le será comunicada y se le dará la oportunidad de interrumpir el estudio.

Si de los resultados del estudio se derivase cualquier beneficio directo e individual para su patología, lógicamente le será comunicado.

En caso de necesitar más información, o una vez comenzado el estudio, para cualquier consulta, puede contactar con el investigador responsable, en el teléfono 965913770.

## **PERMISO DE REVISIÓN DE HISTORIA CLÍNICA, CONFIDENCIALIDAD Y ACCESO DE DATOS**

Se garantizará la confidencialidad de los datos que se obtengan y el anonimato de los pacientes, procediendo a la codificación de las muestras de sangre, con acceso único por los investigadores participantes en el estudio, por el Comité Ético de Investigación Clínica o por las autoridades sanitarias. No obstante, los datos podrán ser facilitados al paciente y a los médicos que lo traten si son requeridos para facilitar una mejor evaluación y tratamiento del caso. Los datos resultantes de este estudio pueden ser publicados o expuestos en congresos y reuniones científicas, garantizándose la confidencialidad de los datos personales.

## **REVISIÓN ÉTICA**

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético para la Investigación del Hospital General Universitario de Alicante.

## DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que:

He sido informado de forma comprensible de la naturaleza y riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.

Estoy satisfecho con la información recibida, habiendo podido formular todas las preguntas que he creído conveniente, siendo aclaradas todas mis dudas.

En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento para la realización del estudio pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento.

En caso de no aceptar el estudio, se me deberá suspender el medicamento sospechoso y aquellos pertenecientes a la misma familia farmacológica para evitar reacciones cruzadas, procediendo en este caso a darme medicación alternativa.



Firma del Paciente

Por el Equipo Investigador

Nombre

Dr/a.

Fecha:

Fecha:

## ANEXO III

### INSTRUCCIONES PARA REALIZAR PRUEBAS CUTANEAS EN LA CONSULTA DE ALERGIA.

En la Consulta Externa de Alergia de este Hospital, le van a realizar Técnicas de Diagnóstico mediante Pruebas Cutáneas con extractos alérgicos, venenos de himenópteros o medicamentos. Hay una serie de factores que afectan a la reactividad cutánea, principalmente unos medicamentos denominados **ANTIISTAMÍNICOS**. Por ello debe suprimir la toma de estos fármacos unos días antes de acudir a la Consulta. Algunos **ANTIDEPRESIVOS** también tienen acción supresora de la reactividad cutánea.

Le especificamos una relación de estos fármacos con los días de supresión:

Clorfeniramina (3 días): *Cocicidin, Desenfriol D, Couldina, Frenadol.*

Deslorfeniramina (3 días): *Polaramine.*

Difenhidramina (3 días): *Biodramina, Benadryl expectorante.*

Mequitazina (3 días): *Mircol.*

Ciproheptadina (7 días): *Periactin.*

Hidroxicina (5 días): *Atarax.*

Ketotifeno (7 días): *Zasten, Ketasma.*

Tripolidina (3 días): *Proactidil.*

Azatadina (3 días): *Lergocil, Atiramin, Idulanex.*

Clemastina (3 días): *Tavegil, Dexatavegil.*

Oxatamida (7 días): *Tanzal, Oxatokey, Oxleti.*

Terfenadina (3 días): *Triludan, Cyater, Rapidal, Terfenadina normon.*

Astemizol (8 semanas): *Hismanal, Paralergin, Histaminos, Retolen, Hubermizol, Urdrin, Rifedot.*

Cetirizina (3 días): *Zyrtec, Virlix, Alerlisin.*

Loratadina (3 días): *Clarytine, Optimin, Velodan, Civeran, Narine, Logradin.*

Ebastina (3 días): *Ebastel, Rinoebastel, Ebastel forte, Ebastel flas, Bactil, Bactil forte, Rinobactil.*

Fexofenadina (3 días): **Telfast**

Desloratadina (3 días) **Aerius, Azomir**

Levocetiricina (3 días): *Xazal, Muntel.*

Rupatadina (3 días): *Rupafin, Rinialer, Alergoliber.*

Bilastina (3 días): **Bilaxten, Ibis, Obadix**

Antidepresivos (7 días): *Tryptizol, Anafranil, Sinequan.*

- **NO RETIRAR EL TRATAMIENTO HABITUAL DE INHALADORES.**
- **NO PRECISA VENIR EN AYUNAS.**
- **NO APLICAR CREMAS EN BRAZOS 48 HORAS ANTES DE LA CONSULTA.**



**ANEXO IV**



**Sección de Alergología**

Etiqueta del paciente

Fecha:

**QUINOLONAS**

	<b>PRICK</b>		<b>ID</b>		
	<b>concentración (mg/mL)</b>				
<b>Ciprofloxacino</b>	<b>2</b>	<b>0.0002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.02</b>	<b>0.2</b>
<b>Levofloxacino</b>	<b>5</b>	<b>0.025</b>	<b>0.05</b>	<b>0.07</b>	<b>0.09</b>
<b>Moxifloxacino</b>	<b>1.6</b>	<b>0.008</b>	<b>0.016</b>	<b>0.08</b>	<b>0.16</b>
<b>Control (-)</b>					
<b>Control (+)</b>					

## **ANEXO V**

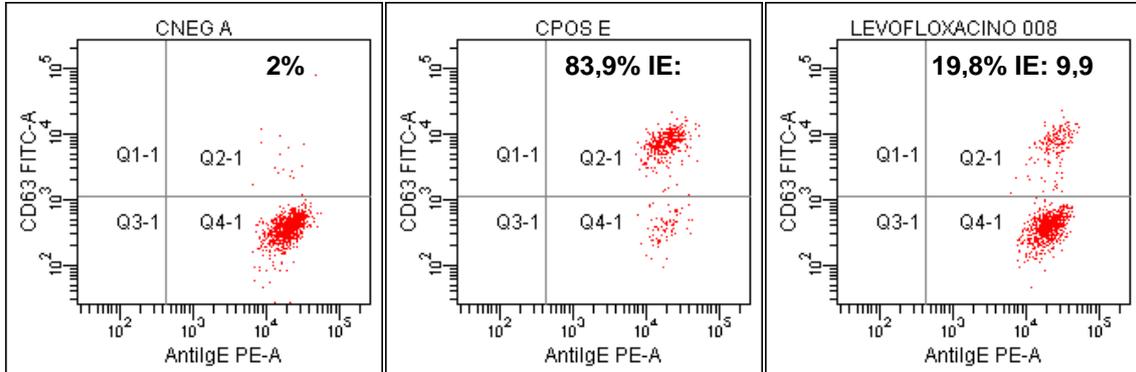
**El paciente acudirá el día \_\_\_\_\_ a las 9.45h al servicio de Admisión (planta 0 del Hospital de Alicante, entrada principal por c/ Pintor Baeza).**

### **APORTANDO:**

- Hoja de ingreso que se le habrá proporcionado en la consulta y que entregará en el Servicio de admisión anunciando su llegada.**
  
- Tarjeta Sanitaria.**
  
- D.N.I**
  
- Venga desayunado (los pacientes diabéticos tomarán su medicación para la diabetes, tanto oral como insulina si precisan).**
  
- Puede tomar su medicación habitual, excepto antibióticos, corticoides, antiinflamatorios, antihistamínicos, betabloqueantes como bisoprolol, atenolol...**
  
- Por las características de la prueba permanecerá varias horas en el Hospital, prácticamente toda la mañana (recuerde traer material de distracción si lo cree oportuno).**

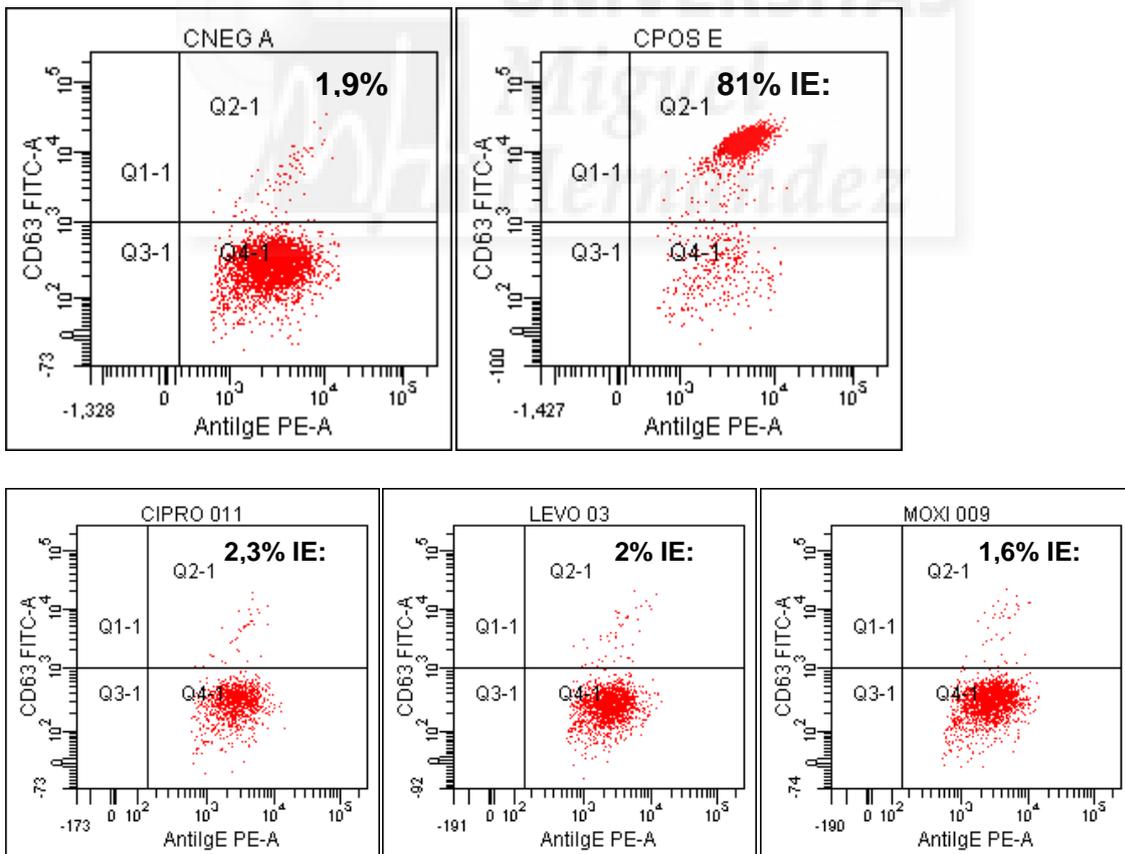
## ANEXO VI

Paciente con BAT positivo a quinolonas:



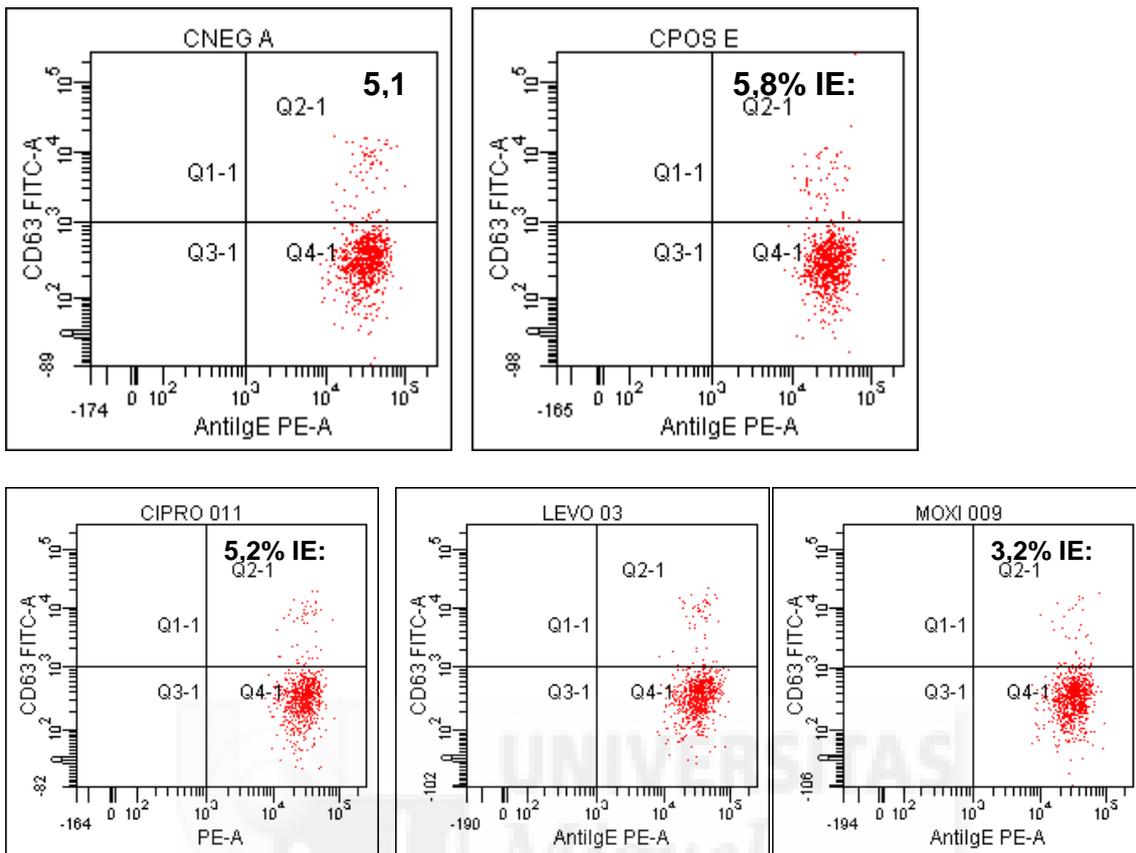
En las figuras anteriores se muestra un paciente con prueba positiva a levofloxacino, dado que hay una activación de basófilos del 19.8 %.

Paciente con BAT negativo a quinolonas:



En este paciente no se alcanza un porcentaje de basófilos activados superior al 5 % con ninguna de las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino).

Paciente no respondedor:



Este último paciente, el test de activación de basófilos no presenta diferencias con el control positivo y negativo que se realizan para poder valorar dicha prueba, apenas hay estimulación con el control positivo, por lo que aunque exista > 5 % con ciprofloxacino, no alcanza el doble del valor del control positivo.

## ANEXO VII

Análisis estadístico de pruebas en casos no alérgicos respecto a controles.

### CIPROFLOXACINO

#### PRICK

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
PRICKCF	Negativo	Recuento	21	39	60
		% de PRICKCF	35,0%	65,0%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	95,1%	96,8%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de PRICKCF	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de PRICKCF	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,059 <sup>b</sup>	1	,304		
Corrección por continuidad	,073	1	,788		
Razón de verosimilitudes	1,688	1	,194		
Estadístico exacto de Fisher				,545	,434
Asociación lineal por lineal	1,041	1	,307		
N de casos válidos	62				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,68.

## PRIMERA PRUEBA INTRADÉRMICA

Tabla de contingencia

			contrmocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADCF1	Negativo	Recuento	21	38	59
		% de INTRADCF1	35,6%	64,4%	100,0%
		% de contrmocaso	100,0%	92,7%	95,2%
	Positivo	Recuento	0	1	1
		% de INTRADCF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrmocaso	,0%	2,4%	1,6%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADCF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrmocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADCF1	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrmocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,615 <sup>a</sup>	2	,446
Razón de verosimilitudes	2,559	2	,278
Asociación lineal por lineal	1,288	1	,256
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,34.

## SEGUNDA PRUEBA INTRADÉRMICA

**Tabla de contingencia**

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADCF2	Negativo	Recuento	21	35	56
		% de INTRADCF2	37,5%	62,5%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	85,4%	90,3%
	Positivo	Recuento	0	3	3
		% de INTRADCF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	7,3%	4,8%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	1	1
		% de INTRADCF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADCF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total		Recuento	21	41	62
		% de INTRADCF2	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,402 <sup>a</sup>	3	,334
Razón de verosimilitudes	5,287	3	,152
Asociación lineal por lineal	2,348	1	,125
N de casos válidos	62		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,34.

### TERCERA PRUEBA INTRADÉRMICA

**Tabla de contingencia**

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADCF3	Negativo	Recuento	14	16	30
		% de INTRADCF3	46,7%	53,3%	100,0%
		% de contrnocaso	66,7%	39,0%	48,4%
	Positivo	Recuento	7	19	26
		% de INTRADCF3	26,9%	73,1%	100,0%
		% de contrnocaso	33,3%	46,3%	41,9%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	4	4
		% de INTRADCF3	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	9,8%	6,5%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADCF3	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADCF3	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,826 <sup>a</sup>	3	,120
Razón de verosimilitudes	7,637	3	,054
Asociación lineal por lineal	5,035	1	,025
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,68.

**CUARTA PRUEBA INTRADÉRMICA**

**Tabla de contingencia**

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADCF4	Negativo	Recuento	3	2	5
		% de INTRADCF4	60,0%	40,0%	100,0%
		% de contrnocaso	14,3%	4,9%	8,1%
	Positivo	Recuento	11	14	25
		% de INTRADCF4	44,0%	56,0%	100,0%
		% de contrnocaso	52,4%	34,1%	40,3%
	Prueba positiva anterior	Recuento	7	23	30
		% de INTRADCF4	23,3%	76,7%	100,0%
		% de contrnocaso	33,3%	56,1%	48,4%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADCF4	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADCF4	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,181 <sup>a</sup>	3	,159
Razón de verosimilitudes	5,759	3	,124
Asociación lineal por lineal	4,949	1	,026
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,68.

### TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS

#### Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
TABcf	Positivo	Recuento	1	2	3
		% de TABcf	33,3%	66,7%	100,0%
		% de contrnocaso	4,8%	4,9%	4,8%
	Negativo	Recuento	19	39	58
		% de TABcf	32,8%	67,2%	100,0%
		% de contrnocaso	90,5%	95,1%	93,5%
	No valorable	Recuento	1	0	1
		% de TABcf	100,0%	,0%	100,0%
		% de contrnocaso	4,8%	,0%	1,6%
Total		Recuento	21	41	62
		% de TABcf	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,985 <sup>a</sup>	2	,371
Razón de verosimilitudes	2,198	2	,333
Asociación lineal por lineal	1,127	1	,288
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,34.

## DETERMINACIÓN IG E ESPECIFICA

Tabla de contingencia

			contrmocaso		Total
			Control	No caso	
IGEcf	Negativo	Recuento	21	40	61
		% de IGEcf	34,4%	65,6%	100,0%
		% de contrmocaso	100,0%	97,6%	98,4%
	Positivo	Recuento	0	1	1
		% de IGEcf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrmocaso	,0%	2,4%	1,6%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de IGEcf	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrmocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,521 <sup>b</sup>	1	,471		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,835	1	,361		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,661
Asociación lineal por lineal	,512	1	,474		
N de casos válidos	62				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,34.

En ninguna de las pruebas, cutáneas ó in vitro ( slg E, TAB) para ciprofloxacino se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de pacientes que toleraron el fármaco.

## LEVOFLOXACINO

### PRICK

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
PRICKLF	Negativo	Recuento	21	38	59
		% de PRICKLF	35,6%	64,4%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	92,7%	95,2%
	Positivo	Recuento	0	1	1
		% de PRICKLF	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de PRICKLF	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total		Recuento	21	41	62
		% de PRICKLF	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,615 <sup>a</sup>	2	,446
Razón de verosimilitudes	2,559	2	,278
Asociación lineal por lineal	1,288	1	,256
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,34.

## PRIMERA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADLF1	Negativo	Recuento	21	36	57
		% de INTRADLF1	36,8%	63,2%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	87,8%	91,9%
	Positivo	Recuento	0	2	2
		% de INTRADLF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	1	1
		% de INTRADLF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADLF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADLF1	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,786 <sup>a</sup>	3	,426
Razón de verosimilitudes	4,357	3	,225
Asociación lineal por lineal	2,034	1	,154
N de casos válidos	62		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,34.

## SEGUNDA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADLF2	Negativo	Recuento	16	28	44
		% de INTRADLF2	36,4%	63,6%	100,0%
		% de contrnocaso	76,2%	68,3%	71,0%
	Positivo	Recuento	5	8	13
		% de INTRADLF2	38,5%	61,5%	100,0%
		% de contrnocaso	23,8%	19,5%	21,0%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	3	3
		% de INTRADLF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	7,3%	4,8%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADLF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total		Recuento	21	41	62
		% de INTRADLF2	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%



### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,805 <sup>a</sup>	3	,423
Razón de verosimilitudes	4,376	3	,224
Asociación lineal por lineal	1,668	1	,196
N de casos válidos	62		

a. 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,68.

### TERCERA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADLF3	Negativo	Recuento	12	16	28
		% de INTRADLF3	42,9%	57,1%	100,0%
		% de contrnocaso	57,1%	39,0%	45,2%
	Positivo	Recuento	4	12	16
		% de INTRADLF3	25,0%	75,0%	100,0%
		% de contrnocaso	19,0%	29,3%	25,8%
	Prueba positiva anterior	Recuento	5	11	16
		% de INTRADLF3	31,3%	68,8%	100,0%
		% de contrnocaso	23,8%	26,8%	25,8%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADLF3	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADLF3	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,645 <sup>a</sup>	3	,450
Razón de verosimilitudes	3,269	3	,352
Asociación lineal por lineal	1,765	1	,184
N de casos válidos	62		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,68.

## CUARTA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADLF4	Negativo	Recuento	4	6	10
		% de INTRADLF4	40,0%	60,0%	100,0%
		% de contrnocaso	19,0%	14,6%	16,1%
	Positivo	Recuento	8	10	18
		% de INTRADLF4	44,4%	55,6%	100,0%
		% de contrnocaso	38,1%	24,4%	29,0%
	Prueba positiva anterior	Recuento	9	23	32
		% de INTRADLF4	28,1%	71,9%	100,0%
		% de contrnocaso	42,9%	56,1%	51,6%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADLF4	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADLF4	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,562 <sup>a</sup>	3	,464
Razón de verosimilitudes	3,167	3	,367
Asociación lineal por lineal	1,865	1	,172
N de casos válidos	62		

a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,68.

## TEST DE ACTIVACIÓN DE BASOFILOS

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
TABIf	Positivo	Recuento	0	2	2
		% de TABIf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
	Negativo	Recuento	20	38	58
		% de TABIf	34,5%	65,5%	100,0%
		% de contrnocaso	95,2%	92,7%	93,5%
	Dudoso	Recuento	0	1	1
		% de TABIf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
No valorable	Recuento	1	0	1	
	% de TABIf	100,0%	,0%	100,0%	
	% de contrnocaso	4,8%	,0%	1,6%	
Total	Recuento	21	41	62	
	% de TABIf	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,499 <sup>a</sup>	3	,321
Razón de verosimilitudes	4,656	3	,199
Asociación lineal por lineal	1,736	1	,188
N de casos válidos	62		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,34.

## DETERMINACIÓN DE IG E ESPECIFICA

**Tabla de contingencia**

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
IGElf	Negativo	Recuento	18	33	51
		% de IGElf	35,3%	64,7%	100,0%
		% de contrnocaso	85,7%	80,5%	82,3%
	Positivo	Recuento	3	7	10
		% de IGElf	30,0%	70,0%	100,0%
		% de contrnocaso	14,3%	17,1%	16,1%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de IGElf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
Total		Recuento	21	41	62
		% de IGElf	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,625 <sup>a</sup>	2	,732
Razón de verosimilitudes	,941	2	,625
Asociación lineal por lineal	,531	1	,466
N de casos válidos	62		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,34.

En ninguna de las pruebas, cutáneas ó in vitro (slg E, TAB) para levofloxacino se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de pacientes que toleraron el fármaco.

## MOXIFLOXACINO

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
PRICKMF	Negativo	Recuento	21	39	60
		% de PRICKMF	35,0%	65,0%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	95,1%	96,8%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de PRICKMF	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de PRICKMF	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,059 <sup>b</sup>	1	,304		
Corrección por continuidad	,073	1	,788		
Razón de verosimilitudes	1,688	1	,194		
Estadístico exacto de Fisher				,545	,434
Asociación lineal por lineal	1,041	1	,307		
N de casos válidos	62				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,68.

## PRIMERA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADMF1	Negativo	Recuento	21	37	58
		% de INTRADMF1	36,2%	63,8%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	90,2%	93,5%
	Positivo	Recuento	0	2	2
		% de INTRADMF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADMF1	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADMF1	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,190 <sup>a</sup>	2	,335
Razón de verosimilitudes	3,448	2	,178
Asociación lineal por lineal	1,556	1	,212
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,68.

### SEGUNDA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADMF2	Negativo	Recuento	16	25	41
		% de INTRADMF2	39,0%	61,0%	100,0%
		% de contrnocaso	76,2%	61,0%	66,1%
	Positivo	Recuento	5	12	17
		% de INTRADMF2	29,4%	70,6%	100,0%
		% de contrnocaso	23,8%	29,3%	27,4%
	Prueba positiva anterior	Recuento	0	2	2
		% de INTRADMF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADMF2	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total		Recuento	21	41	62
		% de INTRADMF2	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,686 <sup>a</sup>	3	,443
Razón de verosimilitudes	3,938	3	,268
Asociación lineal por lineal	2,352	1	,125
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,68.

### TERCERA PRUEBA INTRADERMICA

**Tabla de contingencia**

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADMF3	Negativo	Recuento	8	9	17
		% de INTRADMF3	47,1%	52,9%	100,0%
		% de contrnocaso	38,1%	22,0%	27,4%
	Positivo	Recuento	8	16	24
		% de INTRADMF3	33,3%	66,7%	100,0%
		% de contrnocaso	38,1%	39,0%	38,7%
	Prueba positiva anterior	Recuento	5	14	19
		% de INTRADMF3	26,3%	73,7%	100,0%
		% de contrnocaso	23,8%	34,1%	30,6%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADMF3	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total		Recuento	21	41	62
		% de INTRADMF3	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,832 <sup>a</sup>	3	,418
Razón de verosimilitudes	3,420	3	,331
Asociación lineal por lineal	2,704	1	,100
N de casos válidos	62		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,68.

## CUARTA PRUEBA INTRADERMICA

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
INTRADMF4	Negativo	Recuento	2	0	2
		% de INTRADMF4	100,0%	,0%	100,0%
		% de contrnocaso	9,5%	,0%	3,2%
	Positivo	Recuento	6	9	15
		% de INTRADMF4	40,0%	60,0%	100,0%
		% de contrnocaso	28,6%	22,0%	24,2%
	Prueba positiva anterior	Recuento	13	30	43
		% de INTRADMF4	30,2%	69,8%	100,0%
		% de contrnocaso	61,9%	73,2%	69,4%
	No valorable	Recuento	0	2	2
		% de INTRADMF4	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	4,9%	3,2%
Total	Recuento	21	41	62	
	% de INTRADMF4	33,9%	66,1%	100,0%	
	% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,435 <sup>a</sup>	3	,143
Razón de verosimilitudes	6,489	3	,090
Asociación lineal por lineal	3,884	1	,049
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,68.

## TEST DE ACTIVACIÓN DE BASOFILOS

Tabla de contingencia

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
TABmf	Positivo	Recuento	0	1	1
		% de TABmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
	Negativo	Recuento	19	38	57
		% de TABmf	33,3%	66,7%	100,0%
		% de contrnocaso	90,5%	92,7%	91,9%
	Dudoso	Recuento	1	1	2
		% de TABmf	50,0%	50,0%	100,0%
		% de contrnocaso	4,8%	2,4%	3,2%
	No valorable	Recuento	1	0	1
		% de TABmf	100,0%	,0%	100,0%
		% de contrnocaso	4,8%	,0%	1,6%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de TABmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
Total		Recuento	21	41	62
		% de TABmf	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,216 <sup>a</sup>	4	,522
Razón de verosimilitudes	4,047	4	,400
Asociación lineal por lineal	,267	1	,605
N de casos válidos	62		

a. 8 casillas (80,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,34.

## IGE ESPECIFICA

**Tabla de contingencia**

			contrnocaso		Total
			Control	No caso	
IGEmf	Negativo	Recuento	18	38	56
		% de IGEmf	32,1%	67,9%	100,0%
		% de contrnocaso	85,7%	92,7%	90,3%
	Positivo	Recuento	3	2	5
		% de IGEmf	60,0%	40,0%	100,0%
		% de contrnocaso	14,3%	4,9%	8,1%
	No realizado	Recuento	0	1	1
		% de IGEmf	,0%	100,0%	100,0%
		% de contrnocaso	,0%	2,4%	1,6%
Total		Recuento	21	41	62
		% de IGEmf	33,9%	66,1%	100,0%
		% de contrnocaso	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,111 <sup>a</sup>	2	,348
Razón de verosimilitudes	2,322	2	,313
Asociación lineal por lineal	,029	1	,866
N de casos válidos	62		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,34.

En ninguna de las pruebas, cutáneas ó in vitro ( slg E, TAB) para moxifloxacino se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de pacientes que toleraron el fármaco





## BIBLIOGRAFÍA



1. World Health Organization. International drug monitoring: the Role of the Hospital. World Health Organization, ed. Report of a WHO Meeting. Technical Report Series No.425. Geneva, Switzerland; 1969.p.1-24.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for Prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA.1995;274:29-34
3. Pirmohamed m, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. adverse drug reactions as a cause for admission to hospital:prospective analysis of 18820 patients. BMJ.2004;329:15-9
4. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. World Allergy Organization ( WAO) White book on allergy 2011-2012: executive summary. En: [http:// www. Worldallergy.org/publications/wao\\_white\\_book.pdf](http://www.Worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf) ( fecha consulta: 16 octubre 2015)
5. ZimmermanHJ. Hepatotoxicity:the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Chapter 1 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, USA. Lippincott Williams and wilkins,1999
6. Alergologica: Gamboa Setién PM. Alergia a los medicamentos. En: SEAIC-Shering-Plough, eds. Alergológica 2005. factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Luzán 5 SA; 2006.p.257-82.
7. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies D, ed. Texbook of adverse drug reactions.4<sup>a</sup> ed. Oxford ( England): Oxford University Press; 1991.p.18-45
8. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features. En:[http:// wwwuptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and clinical-features](http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features) ( Fecha de consulta 16 de octubre de 2015)
9. Molokhia M, McKeigue P. EUDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions. Pharmacogenomics.2006;7: 633-8.
10. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani Ad, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. PLoS One.2009;4:e7960
11. Senent CJ, Alonso E, Díez Gomez ML, López Serrano MC, Cid de Rivera C, Muñoz Lejarazu D et al.Reacciones adversas a medicamentos. Protocolos de estudio para el manejo de alergia a medicamentos. Rev Esp Alergol Inmunol Clin.1990; 5 ( Supl 2):1-29.
12. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. BMJ .1998; 316:1511-4.
13. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol.2005; 5 :309 – 16.

14. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*.2004;34:1597-601
15. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1: 305-310
16. Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
17. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* .2014;69:420-37
18. Romano A, Torres MJ, Castels M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*.2011; 127 ( 3 Suppl):S67-73
19. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, et al. Drug allergy: An updated parameter. *Ann Allergy* 2010 (105):259-273.
20. Ditto AM. Drug allergy. Part A. Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunochemical basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. In Patterson's *Allergic Diseases*, 2009. 7<sup>th</sup> ed. Grammer LC, and Greenberger PA (Eds). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Lippincott, Williams and Wilkins, 238-275
21. Celik G, Pichler WJ, Adkinson F. Drug Allergy. En : Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, eds. *Middlenton's Allergy Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia (USA): Mosby Elsevier Inc;2009.p. 1205-26.
22. Pichler WJ. Drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.2001;1: 285-6.
23. Coombs R, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P, Coombs RR, Lachman PJ, editors. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975. p.761
24. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Int Med*.2003;139: 683-93
25. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24: 373-97.
26. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55:1-8
27. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*.2007; 156: 609-11.

28. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern diagnostics and therapy. *J. Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7: 142-60
29. Levine BB. Immunologic mechanisms of Penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med.* 1966; 275: 1115-25.
30. Johansson SG. The history of IgND. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3): 644-648.
31. Yengi LG, Xian Q, Pan J, Scatina J, Kao J, Ball SE, et al. Quantitation of cytochrome P450 Mrna levels in human skin. *Anal Biochem.* 2003; 316:103-10.
32. Sanderson JP, Naisbitt DJ, park BK, Role of bioactivation in drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPSJ.* 2006; 8: E55-64.
33. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature.* 2007; 449: 419-26
34. Steinman RM. Dendritic cells: understanding immunogenicity. *Eur J Immunol.* 2007;37 ( Suppl 1): S 53-60
35. Luo X, Tarbell KV, Yang H, Photoven K, Bailey SL, Ding R, et al. Dendritic cells with TGF-beta 1 differentiate naïve CD4+CD25-T cells into islet-protective Foxp3+ regulatory t cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104: 2821-6
36. Vercelli D. The regulation of Ig E synthesis. *Clin Allergy Immunol.* 2002;16 : 179-96.
37. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsivant hypersensitivity síndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 183-8.
38. Gómez E, Blanca –Lopez N, Salas M, Canto G, Campo P, Torres MJ, et al. Induction of accelerated reactions to amoxicillin by T cell effector mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:267-73
39. Lanzavecchia A, Sallusto F. The instructive role of dendritic cells on T cell responses. Lineages, plasticity and kinetics. *Curr Opin Immunol.* 2001; 13: 291-8
40. Posadas SJ, Leyva L, Torres MJ, Rodriguez JL, Bravo I, Rosal M, et al. Subjects with allergic reactions to drug show in vivo polarizad patterns of cytokine expresion depending on the chronology of the clinical reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 769-76.
41. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12 : 341-7.
42. Cortada Macías JM, López Serrano MC, Blasco Sarramián A, Mayorga C, Torres Jaén MJ. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. En: Peláez Hernández A, Dávila Gonzalez I, eds. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica.* Tomo II. Madrid: Ergon; 2007.p.1297-323.

43. Pichler WJ, Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T cell activation. En: Pichler WJ, ed. Drug hypersensitivity. Basel: Karger;2007.p.168-89
44. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García Campos J, García- Núñez I, Gómez F et al. Drug hypersensitivity reactions: reponse patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J. Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22: 363-71.
45. Sanchez- Borges M, Carriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. The multiple faces of nonsteroidal antiinflammatory drug hypersensitivity. J. Invest Allergol Clin Immunol. 2004; 14: 329-34.
46. Gamboa Setién PM. Alergia a los medicamentos. En: SEAIC-Schering-Plough, eds. Alergológica 2005. factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 1ª ed. Madrid: luzán 5 SA; 2006.p.257-82.
47. Doña I, Blanca-López N, Cornejo- garcía JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy .2011; 41:86-95
48. Pirmohamed M. HIV and drug hypersensitivity. En: Pichler WJ, ed. Drug Hypersensitivity. Basel: Karger; 2007.p.84-94.
49. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AalACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 259-73.
50. Comité de Alergia a Fármacos de la SEAIC. Protocolo de recogida de datos en los casos de sospecha de alergia a fármacos. Alergol Inmunol Clín. 2001; 16: 48-53.
51. Demoly P. Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Bircher A. Drug hypersensitivity. Allergy.1999;54:999-1003.
52. Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Ley General de Sanidad. BOE nº 274,2002.
53. Tufo L, Gregory I. Evaluation of skin testing methods employed in the diagnosis of penicillin allergy. Am J Med Sci.1955;230:370-9
54. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A comparative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. J. Allergy Clin Immunol.1977;60:339-45
55. Blanca M, Vega M, Garcia J, et al. Allergy to penicillin with good tolerant to other penicillins; study of the incident in subjects allergic to betalactams. Clin Exp Allergy. 1990; 20:475-81.

56. Romano A, Di Fonso M, Papa GI. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*.1995; 50:113-8.
57. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P et al. Side-chain specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy*.2002;32:192-7.
58. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non-immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol*.1999; 103:1186-90
59. Ten RM, Klein JS, Frigas E. Allergy skin testing. *Mayo Clin Proc*.1995; 70:783-4.
60. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramón E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam. *J Allergy Clin Immunol* .1999;103:918-24
61. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002; 57: 45-51.
62. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact dermatitis. Guidelines to performing skin tests with drugs in investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321-8
63. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. En: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW et al eds. *Middleton's Allergy: Principles and practice*. Philadelphia: Mosby;2003.p.631-55
64. Torres MJ, Guerrero R, Vega M, Carmona MJ, et al. Reacciones sistémicas con las pruebas cutáneas a beta-lactámicos. *Alergol Inmunol Clín*.1997; 12 ( Supl 2):5
65. García - Robaina JC, Torre F, Pastor JM, Sánchez I, Sánchez M, Escribano S. Shock anafiláctico por cis-atracurio en prick test. *Alergol Inmunol Clín*.1998; (Supl 2):203
66. Vega JM, Blanca M, García JJ, Carmona MJ, Miranda A, Pérez-Estrada M et al. Immediate allergic reactions to amoxicilin. *Allergy* .1994;49: 317-22
67. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzmán AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*.2001; 56:850-6
68. Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T. Utility of patch testing for patients with drug eruption. *Clin Exp Dermatol*.2014; 39: 279-83

69. Alberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854-63
70. Fontaine C. Relevance of the determination of serum-specific Ig E antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007;62:47-52
71. Aranda A, Mayorga C, Ariza A et al. In vitro evaluation of Ig E-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* .2011;66:247-54
72. Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, Marie B, Kohler C et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation test. *J Allergy Clin Immunol.*2005; 115:179-85
73. Gomez E, Fernandez TD, Dona I, Rondon C, Campo P, Gomez F, et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2015;45(10):1542-53
74. Luque I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Segura JM et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8
75. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol.*2003; 63:732-41.
76. Jurado-Palomo J, Cabanas R, Prior N, Bobolea ID, Fiandor Roman AM, López-Serrano MC, et al. Use of lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports. *J. Invest Allergol Clin Immunol.*2010;20:433-6
77. Thong BY, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity. *World Allergy Organ J.*2011;4:257-70
78. Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabatta TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome-alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy.*2013;43:1027-37
79. Tang YH, Mockenhaupt M, Henry A, Bounoua M, Naldi L, Le Gouvello S, et al. Poor relevance of a lymphocyte proliferation assay in lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Allergy* .2012; 42: 248-54.

80. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59:809-20.
81. Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls. *Toxicology*.2001; 158:1-10
82. Andriole VT. The quinolones: past, present and future. *Clin Infect Dis* 2005;15: S113-9
83. Outpatient Antibiotic Prescriptions- United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/getsmart/community/pdfs/annual-reports/summary\\_2014.pdf](http://www.cdc.gov/getsmart/community/pdfs/annual-reports/summary_2014.pdf) Accessed December 17, 2016.
84. Lazaro E. Uso de antibióticos en España. Spanish Agency for drugs, Pharmaco-epidemiology Division (AEMPS) Publication 2010;1-9.
85. Andersson MI, MacGowan AP. Development of quinolones. *J Antimicrob Chemother* (2003) 51 suppl S1: 1-11.
86. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: Decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* (2003) 51 suppl S1: 13-20.
87. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica 1ª edición. 2004. Pharma editores.
88. Campos AE, Martínez ME, Mendoza N. Actualidades farmacológicas: Quinolonas. *Rev Fac UNAM Vol 51 No 4 Julio-Agosto 2008*.
89. Orden Gutiérrez, José Antonio and Fuente López, Ricardo de la. Repercusiones en la salud pública de la resistencia a quinolonas en bacterias de origen animal (en español). *Rev. Esp. Salud Pública* [online]. 2001, vol.75, n.4 [cited 2009-12-30], pp. 313-320. ISSN 1135-5727. doi: 10.1590/S1135-57272001000400005
90. Takei M, Fukuda H, Kishii R, Hosaka M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 3544.
91. Lomaestro B. M, Bailie G. R. *Drug Saf.* 1995, 12, 314.
92. Fresta M, Guccione S, Beccari A, R Furneri, P. M, Puglisi G. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3871.
93. Fresta M, Spadaro A, Cerniglia G, Roperio I, M Puglisi, G Furneri, P. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1372
94. Polk, R. E. *Am. J. Med.* 1989, 87, 76S

95. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological Adverse Reactions. *Drug Safety* 2011; 34 (6):465-488
96. Andreu I et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:303-8
97. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, et al. Tendon injury and fluorquinolone use: a systematic review. *Drug saf.* 2013; 36:709-721.
98. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluorquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1404-1410. Abstract.
99. Maury M. Breecher, PhD, MPH (17 de octubre de 2003). «IDSA: Achilles Tendon Rupture after use of antibiotics». Doctor's Guide, Global Edition.
100. Shakibaei M, Stahlmann R. Ultrastructure of Achilles tendon from rats after treatment with fleroxacin. *Arch Toxicol.* 2001;75:79-102
101. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res.* 2011; 29:67-73
102. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluorquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA.* 2012; 307: 1414-1419.
103. Chui CS, Wong IC, Wong LY, et al. Association between oral fluorquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:971-978
104. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial –associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1603-11. doi:10.1086/508873
105. Inghammar, Malin; Svanström, Henrik; Melbye, Mads; Pasternak, Björn; Hviid, Anders; Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ. British Medical Journal (CLINICAL RESEARCH ED.)* 2016, 352, i843 - i843
106. Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, et al. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. Sparfloxacin Safety Group. *J. Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl A:161-7.
107. [www.fda.gov/MedWatch/report](http://www.fda.gov/MedWatch/report) ( <http://www.fda.gov/MWatch/report>)
108. FDA Drug safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluorquinolone antibiotics due to disabling side effects. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> Accessed December 17, 2016.

- 109.**Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United states, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat.report-2013/>. Accessed April 11,2016
- 110.**Fleming-Dutra K, Hersh A, Shapiro D et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* May 3, 2016 vol 315, number 17, 1864-1873
- 111.**Chen X, Xu H, Lai W, Chen Y, Yang X, Xiong Y. A sensitive chromatographic strip test for the rapid detection of enrofloxacin in chicken muscle. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012;29 (3):383-91
- 112.**Zhu K, Li J, Wang Z, Jiang H, Beier RC, Xu F, Shen J, Ding S. Simultaneous detection of multiple chemical residues in milk using broad-specificity antibodies in a hybrid immunosorbent assay. *Biosens Bioelectron.*2011 Jan 15; 26 (5):2716-9.
- 113.**Golomb B,Koslik H,Redd A. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-209821
- 114.**Neuman M, Cohen L, Nanau R. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clinical Biochemistry* 48 (2015)716-739.
- 115.**Matsuno K, Kunihiro E, Yamatoya O, Miyata K, Hasegawa H, Fujita H, Yamauchi K, Hirakawa Y. Surveillance of adverse reactions due to ciprofloxacin in Japan. *Drugs* 1995;49 ( Suppl 2):495-6
- 116.**Demoly P, Bousquet J, Godard P, Michel FB. Update on drug allergies induced by antibiotics and anti-retroviral agents. *Bull Acad Natl Med* 2000; 184: 761-74.
- 117.**Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, et al. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:393.
- 118.**González I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross- reactivity.*J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15:146-149.
- 119.**Andriole, VT. The future of the quinolones. *Drugs.* 1999; 58 Suppl 2:1-5.
- 120.**Acero Sainz S, Garcia Figueroa BE, Aldunate MT, Echechipía Madoz S, Rodriguez Barrera A, Olaguibel Rivera JM, et al. Resultados de las pruebas cutáneas en alergia a medicamentos. *Rev Esp Alergol Immunol Clin.*1997; 12 (Extr.2):25.
- 121.**Herráez Herrera P, Canto Diez G, Vives Conesa R, Rosado Ingelmo A, Veleiro Pérez B, Hernández Suárez P, et al. Prevalencia de

- sensibilizaciones medicamentosas en nuestro servicio. Rev Esp Alergol Inmunol Clin.1997; 12 (Extr. 2 ):19-20.
- 122.** Davis, H; McGoodwin, E; Reed, T G; Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. Annals of internal medicine 1989, 111, (12); 1041-1043
- 123.** Carbon C: comparison of side effects of levofloxacin versus others fluoroquinolones. Chemotherapy 2001, 47 ( Suppl3):9-14:44-48.
- 124.** Sachs B, Riegel S, Seebeck J, et al. Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany. Differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. Drug Saf 2006;29:1087
- 125.** Blayac JP, Hillaire-Buys D, Pinzani V. Fluoroquinolones and anaphylaxis. Therapie. 1996; 51:417-8
- 126.** Zhang L, Wang R, Falagas ME, et al. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med J 2012; 125:687
- 127.** Ball P, Mandell L, Patou G, et al. A new respiratory fluorquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. Int J Antimicrob Agents 2004;23:421
- 128.** Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. Clinical and experimental allergy 2006.36 1 ,59-69
- 129.** Doña I, Barrionuevo E, Blanca –López N, Torres MJ, Fernández TD Mayorga C et al. Trends in Hypersensitivity Drugs reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. J Investig Allergol Clin Immunol 2014; Vol.24 (3): 143-153
- 130.** Blanca-López, N; Ariza, A; Doña, I; Mayorga, C; Montañez, M I; Garcia-Campos, J; Gomez, F; Rondón, C; Blanca, M; Torres, M J; Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. Clinl Exp Allergy 2013; 43 (5), 560-7
- 131.** Rouzaire P, Proton G, Bienvenu F, Guilloux L, Benoit Y, Piriou V, et al. Ig E antibody detection in the diagnosis of hipersensitivity to neuromuscular blocking agents. Acta Anaesthesiol Sacand 2012; 56:263-4
- 132.** Burke P, Burne SR: Allergy associated with ciprofloxacin. BMJ 2000; 320: 679

- 133.**Harle DG, Baldo BA, Smal MA, Van Nunen SA: An immunoassay for the detection of Ig E antibodies to trimethoprim in the sera of allergic patients. *Clin Allergy* 1987;17:209-216
- 134.**Baldo BA, harle DG: Drug allergenic determinants. *Monogr Allergy* 1990;28 :11-51.
- 135.**Manfredi M, Severino M, Testi S, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:155-160.
- 136.**Campi P, Manfredi M, Severino MG, Zerboni R: Ig E specifiche verso chinoloni. *G Ital Allergol Immunol Clin* 2000;11:63-67
- 137.**Campi P. Pichler WJ: Quinolone Hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:275-281
- 138.**Kurata M, Kasuga Y, Nanba E, et al.Flush induced by fluoroquinolones in canine skin. *Inlamm Res* 1995;44:461
- 139.**Burke P, Burne SR: Allergy associated with ciprofloxacin. *BMJ* 2000;320:679.
- 140.**Subramanian H, Gupta K and Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016 ; 138: 700-709
- 141.** Kelesidis, T., Fleisher, J. & Tsiodras, S. Anaphylactoid reaction considered ciprofloxacin related: a case report and literature review. *Clin. Ther.* 32, 515–526(2010).
- 142.**Mori, K., Maru, C. & Takasuna, K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. *J. Pharm. Pharmacol.* 52, 577–584 (2000).
- 143.**Mori, K., Maru, C., Takasuna, K. & Furuham, K. Mechanism of histamine release induced by levofloxacin, a fluoroquinolone antibacterial agent. *Eur. J. Pharmacol.*394, 51–55 (2000).
- 144.**D. McNeil, B, Pundir P, Meeker S et al. Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*,2015; 519:237-241
- 145.**Scherer K, Bircher A.J. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Current Allergy and asthma reports* 2005;5:15-21.
- 146.**Seitz C.S, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* 2009;39 (11):1738-45

147. Slama TG. Serum sickness-like illness associated with ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 904
148. Rodríguez- Morales A, Llamazares AA, Benito RP, Cócera CM. Fixed drug eruption from quinolones with a positive lesional patch test to ciprofloxacin. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 255
149. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:629-630
150. Dávila I, Diez ML, Quirce S, et al. Cross-reactivity between quinolones. Report of three cases. *Allergy* 1993; 48:388.
151. Lobera Labairu T, Venturini Diaz M, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramian A, Gonzalez Mahave I. In Vivo Diagnostic Tests in Quinolone Adverse reactions. *Allergy* 2005; Suppl 1: 164
152. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:259
153. Brož P, Harr T, Hecking C, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy* 2012; 67:647.
154. Uyttebroek AP, Sabato V, Bridts CH, et al. Moxifloxacin hypersensitivity: Uselessness of skin testing. *J Allergy Clin Immunol pract* 2015; 3:443
155. Rodríguez Morales A, Alonso Llamazares A, Palacios Benito R, Martínez Cócera C. Fixed drug eruption from quinolones with a positive lesional patch test to Ciprofloxacin. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 255
156. Silvestre JF, Alfonso R, Moragón M, Ramón R, Botella R. Systemic contact dermatitis due to norfloxacin with positive patch test to quinolone mix. *Contact Dermatitis* 1998;39:83
157. Pola J, Zapata C, Sanz E, Gotor P, Gimeno A, Colás C, Martínez J. Hipersensibilidad frente a quinolonas: aspectos clínicos e inmunológicos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1992;7 ( Extr.2): 120
158. García MM, Pineda F, Varela S, Menéndez M, Gonzalez C. alergia a quinolonas. Caso clínico. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 2004; 19 ( Extr.2):2:360
159. Gil P, Rodríguez VM, Herrero T, Ordoqui E, Olalde S, Rubio M, de Barrio M. Reacciones de hipersensibilidad a quinolonas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1994;9 ( Extr.1): 71

- 160.** Abengózar R, Arias J, García MA, Cabañés N, Ayuso MC, Fernández-Rivas M. Reactividad cruzada entre quinolonas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1994; 9 ( Extr.1): 71.
- 161.** Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clín Immunol* 2001;1:327-35
- 162.** Messaad Djamel, Shala Hocine, Benahmed Said, Godard Philippe, Bousquet Jean; Drug provocation test in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Annals of Internal Medicine* 2004, 140, 12; 1001-2006
- 163.** Hausmann, Oliver V; Gentinetta, Thomas; Bridts, Chris H; Ebo, Didier G; The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2009, 29 (3) 555 – 566
- 164.** Ben Said B. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of Ig E-mediated allergy to quinolones. *Allergy*.2010; 65:535-6
- 165.** Mayorga C. Fluoroquinolone photodegradation influences specific basophil activation. *Int Arch Allergy Immunol*.2013;160:377-82
- 166.** Rouzair P, Nosbaum A, Denis L. Negativity of the Basophil Activation test in Quinolone Hypersensitivity: A Breakthrough for Provocation Test Decision-Making. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157:299-302
- 167.** Blanca-López N, Andreu I, Torres Jaén M. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011, 11:285-291
- 168.** Ferrer franco A, Bruno Carlos L, Uixera Marzal S, Doménech Witeck J, Lanuza Rubio MD, Gutiérrez Val de Cabres V. Obstrucción al flujo aéreo inducida por moxifloxacino oral. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 2004;19 ( Extr.2):389
- 169.** Gonzalez Mahave I, Lobera Labairu T, Blasco Sarramian A, del Pozo Gil MD. Hypersensitivity to fluorquinolones. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15: 146-9.
- 170.** Iglesias A, Minués A, Gómez M, Trampal A, Pérez A, Laguna J. Hipersensibilidad a quinolonas: estudio de 9 casos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1996; 11 ( Extr 2): 203.
- 171.** Fernández Ruiz N, Mielgo Ballesteros R, Ruano Pérez FJ, Quintana Martínez- Vara del Rey M, Cárdenas Contreras R, Canto Díez G. Reactividad cruzada entre quinolonas de diferente generación. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 2004; 19 ( Extr.2):360-1.
- 172.** Cimbollek S, Somoza ML, Canto G, Casanovas P. Jiménez A.

- Quinolonas: reactividad cruzada. Rev Esp Alergol Inmunol Clín 2002;17 ( Extr.2):281-2
- 173.**Anovadiya AP, Barvaliya MJ, Patel TK, Tripathi CB. Cross sensitivity between ciprofloxacin and levofloxacin for an immediate hypersensitivity reaction. J Pharmacol Pharmacother 2011; 2:187.
- 174.** Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20:607
- 175.**Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin:report of three cases and review of the literature. Ann Pharmacother 2010; 44:740.
- 176.**Sánchez-Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerria P, Reaño-Martos M, et al. Systemic anaphylaxis caused by moxifloxacin. Allergol Immunopathol (Madr) 2010; 38:226
- 177.**Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014;69(8):1008-25.
- 178.**Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. Allergy. 1993;48(7):473-5.
- 179.**Zoe A. Cole, Geraldine F. Clough, Martin K, Church. Inhibition by glucocorticoids of the mast cell-dependent weal and flare response in human skin in vivo. British Journal of Pharmacology (2001) 132,286-292
- 180.**Baldo BA et al. Identification of the penicillin allergic determinant that bind IgE antibodies in the sera of subjects with penicillin allergy. Molecular Immunology; 1990; 27(11); 1063-1071.
- 181.**Rodríguez de Castro F, Solé Violán J. Nuevas quinolonas en infecciones respiratorias. Otorrinolaringología Práctica 2003;12:8-12
- 182.**Davis AJ, Kolios G, Alvey CG, Robertson DA. Antibiotic prophylaxis for ERCP: A comparison of oral ciprofloxacin with intravenous cefepime in the prophylaxis of high-risk patients. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:207-11
- 183.**Corcoy M, Dursteler C, Arbones E, Comps O, Escolano F. Intraoperative anaphylactic reaction after ciprofloxacin administration. Rev Esp Anestesiología Reanimación 1999; 46:419-20
- 184.**Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:329-33

- 185.** Scheen AJ. Secondary effects of fluorquinolones: experience on French drug monitoring. *Rev Med Liege* 1995; 50: 492-3.
- 186.** Kanny G, Guenard L, Demoly P, Ponvert C, Grand J, Gallent C, Chalmer P et al. Severe Drug Allergy: The First 100 Cases Declared to Allergy Vigilance Network. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: S183
- 187.** Dávila, I; Diez, M L; Quirce, S; Fraj, J; De La Hoz, B; Lazaro, M; Cross-reactivity between quinolones. Report of three cases. *Allergy* 1993, 48 ( 5) 388 – 390
- 188.** González Mancebo E, Fernández Rivas M, Cuevas M, González González E, Lara Cátedra C, Dolores Alonso M. Simultaneous drug allergies. *Allergy* 2002; 57:963-4
- 189.** Liñana Santafé JJ, Muñoz Pamplona MP, Lanuza Rubio MD, Hernández MD, Giner Valero A, Basomba Riba A. Reacciones adversas por quinolonas: estudio de 23 casos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1997;12 ( Supl 2):66
- 190.** Ferrer Franco A, Bruno Carlos L, Uixera Marzal S, Doménech Witeck J, Lanuza Rubio MD, Gutiérrez Vall de Cabres V. Obstrucción al flujo aéreo inducida por moxifloxacino oral. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 2004;19 ( Extr.2):389
- 191.** Barbaud, A; Trechot, P; Reichert-Penetrat, S; Commun, N; Schmutz, J L; Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact dermatitis* 2001, 45 (5), 265 – 268
- 192.** Kothur K, Singh M, Dayal D, Cioprofloxacin-induced anaphylactoid reaction. *Eur J pediatr* 2006;165: 573-4
- 193.** Aleman AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:67-8
- 194.** Veleiro Pérez B, Canto Díez G, Vives Conesa R, Rosado Ingelmo A, Barbarroja Escudero J, Carmona Porquera E, Herráez herrera P. pruebas de provocación ó tolerancia en el diagnóstico de alergia a medicamentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1997; 12 ( Extr.2):42
- 195.** Erzen R, Music E. Anaphylaxis to moxyfloxacin. *Allergy* 2005; Suppl 1:164
- 196.** Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (11):1768-75.
- 197.** Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD 63 expression in patients with

immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (2):277-86.

**198.**Carlucci G. Analysis of Fluorquinolones in biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J. Chromathogr A* 1998;812:343-67.

**199.**Gea-Banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97:1426.



