



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A
FÁRMACOS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Autora: **Ainhoa Llovet García**

Tutora: **Esther Caparrós Cayuela**

Modalidad: **Revisión bibliográfica**

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	9
MÉTODOS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
1. CLASIFICACIÓN DE LAS RHM Y EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNE	13
1.1. RESPUESTA INMUNE	15
2. ESTUDIO DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LAS RHM	19
2.1. PRUEBAS <i>IN VITRO</i>	20
2.2. PRUEBAS <i>IN VIVO</i>	24
3. GRUPOS FARMACOLÓGICOS QUE MÁS SUELEN PRODUCIR REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD	25
3.1. AINES	25
3.2. ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Las Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos (RHM) suponen un gran problema a nivel sanitario. El saber distinguir las y clasificarlas es un reto debido a los diversos mecanismos que pueden llegar a estar involucrados.

Por otro lado, las pruebas diagnósticas existentes se encuentran basadas en un algoritmo que abarca la historia clínica del paciente, pruebas *in vivo* y pruebas *in vitro*. Esto se debe a que el diagnóstico es bastante complejo, y cada parte diagnóstica por separado no llega a ser del todo concluyente. Diversos estudios han demostrado que los grupos farmacológicos que más reacciones de hipersensibilidad producen son los AINES y los antibióticos β -lactámicos, ambos grupos son de los más utilizados hoy en día en la práctica clínica.

En este TFG estudiaré los diversos tipos de RHM, tanto de su clasificación como de la participación del sistema inmunitario en cada una de ellas; al igual que estudiaré sus distintas pruebas diagnósticas. Adicionalmente, revisaré la actualización sobre los dos grupos farmacológicos que más reacciones de hipersensibilidad producen.

Palabras clave: reacciones de hipersensibilidad, clasificación reacciones de hipersensibilidad, diagnóstico reacciones de hipersensibilidad, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipersensibilidad.

ABSTRACT

Drug Hypersensitivity Reactions (HSRs) are a major health problem. Knowing how to distinguish and classify them is a challenge due to the various mechanisms that may be involved.

On the other hand, existing diagnostic tests are based on an algorithm that encompasses the patient's clinical history, *in vivo* tests and *in vitro* tests. This is because the diagnosis is quite complex, and each diagnostic part alone is not

entirely conclusive. Several studies have shown that the pharmacological groups that produce the most hypersensitivity reactions are NSAIDs and β -lactam antibiotics, both of which are among the most commonly used in clinical practice today.

In this dissertation I will study the different types of RHM, both their classification and the participation of the immune system in each of them, as well as the different diagnostic tests. In addition, the two pharmacological groups that produce the most hypersensitivity reactions will be presented.

Keywords: drug hypersensitivity, drug hypersensitivity classification, drug hypersensitivity diagnosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, hypersensitivity.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

OMS: Organización mundial de la Salud	NMBA: agentes bloqueadores neuromusculares
DRESS: Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos	InmunoCAP: Técnica para medir el grado de sensibilización de una persona mediante el hallazgo de anticuerpos
IgE: Inmunoglobulina E	LTT: Prueba de Transformación de Linfocitos
RHM: Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos	BAT: Prueba de Activación de basófilos
NET: Necrosis Epidérmica Tóxica	ELISpot: Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay (ensayo inmunoabsorbente enzimático)
AINES: antiinflamatorios no esteroideos	PBMC: Células Mononucleares de Sangre Periférica

RAM: Reacciones Adversas por Medicamentos	HLA: Moléculas de Antígeno Leucocitario Humano
IgM: Inmunoglobulina M	IL-3: Interleucina 3
IFN-γ: Interferón gamma	TPCP: Test de Provocación controlado con Placebo
TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa	COX-1: Ciclooxygenasa 1
IL-18: Interleucina 18	COX-2: Ciclooxygenasa 2
IL-4: Interleucina 4	AAS: Ácido acetilsalicílico
IL-5: Interleucina 5	KU/L: Kilounidades por litro
IL-13: Interleucina 13	ICD: International Classification of Diseases
IgG: Inmunoglobulina G	

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son utilizados para sanar o mitigar dolencias y enfermedades, pero también pueden ocasionar reacciones adversas. La OMS define las RAM como respuestas perjudiciales inesperadas de los medicamentos que aparecen a dosis habituales para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico. De forma coloquial son conocidas como “efectos secundarios”¹⁻³.

Las RAM representan una causa de morbilidad y mortalidad de gran peso para los pacientes, y una gran carga económica para el sistema sanitario. Afecta entre el 10% y el 20% de los pacientes hospitalizados y más de un 7% de la población general^{4,5}.

En estos últimos años, el tema de las RAM ha estado adquiriendo gran relevancia a nivel mundial, siendo un problema de Salud Pública de gran importancia. Esto se debe a diversos motivos como la aparición de medicamentos cuya dosis tóxica es muy cercana a la dosis eficaz; o la automedicación, destacando a los enfermos con medicación crónica.^{1,2,6}

Las RAM se pueden clasificar en las siguientes dos categorías^{1,2,6,7}:

- RAM de tipo A o de tipo cuantitativo: son reacciones previsibles, ya que son debidas a las propiedades del propio fármaco, por lo tanto, se pueden evitar. Este tipo de reacciones pueden aparecer en cualquier persona tratada y de forma general, suelen tratarse de reacciones leves. Un ejemplo sería una taquicardia producida por Teofilina o una hipotensión postural por antidepresivos tricíclicos, son efectos que se pueden esperar. Este tipo de RAM es el más frecuente, representando casi el 80% de las RAM.
- RAM de tipo B o de tipo cualitativo (RHM): son reacciones impredecibles y poco frecuentes (alrededor del 15%). No son debidas a la dosis o el efecto farmacológico, realmente dependen de una respuesta anormal por parte del enfermo. Este tipo de reacciones las padecen una pequeña parte de la población que es más susceptible a desarrollarlas. Estas se dividen en dos clases:
 - *No alérgicas*: se pueden deber a un desequilibrio por parte de los mediadores o a alteraciones en la metabolización del fármaco.
 - *Alérgicas*: son aquellas que están mediadas por un mecanismo inmunológico. Este mecanismo puede ser mediado por anticuerpos (normalmente por la IgE) o bien por mecanismos celulares específicos (los linfocitos T suelen presentar un papel importante).

Tanto las reacciones de tipo alérgicas como las no alérgicas cursan con una estimulación del sistema inmune o de las correspondientes vías efectoras. Las RHM también pueden ser clasificadas de forma clínica en *inmediatas* (aquellas que ocurren en menos de una hora tras la exposición. Ejemplo: urticaria, broncoespasmo, etc.) o *tardías* (aparecen después de una hora. Son las más frecuentes. Ejemplo: NET, hepatitis aguda, trombocitopenia, etc.)^{2,7}. No obstante, el límite de 1 hora para la aparición de la reacción es variable debido a diversos motivos como la vía de administración o los metabolitos del fármaco.

La clasificación de las RHM ha sido un trabajo de gran relevancia para la práctica clínica. Todos los medicamentos tienen la capacidad de provocar las

distintas reacciones que fueron descritas por Gell y Coombs, ellos fueron los pioneros en clasificar las RHM. (Figura 1)

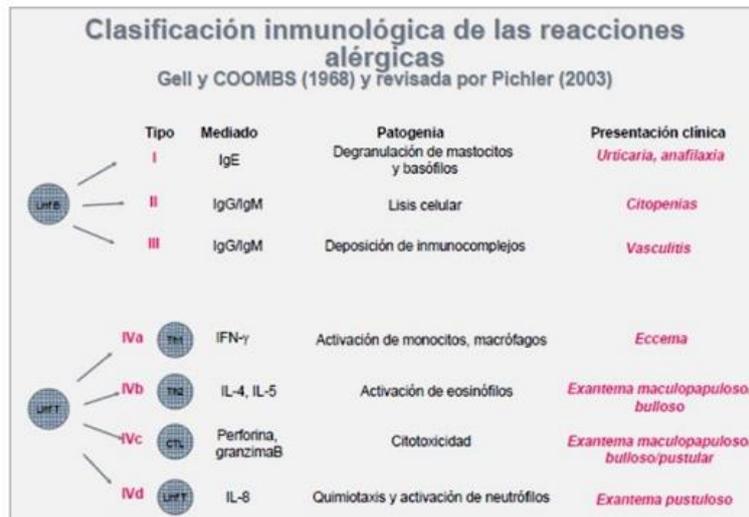


Figura 1. Clasificación de Gell y Coombs de las RHM.⁴

Las RHM pueden ser producidas por diversos mecanismos inmunológicos, pero los mecanismos responsables de la gran mayoría de reacciones son los mediados por anticuerpos IgE o por células T. En el caso de las reacciones mediadas por anticuerpos IgE, los anticuerpos IgE específicos frente al medicamento se van a unir a los receptores existentes en la superficie de mastocitos tisulares y basófilos circulantes, dando lugar a la degranulación de las células y a la liberación de mediadores inflamatorios.

Por otro lado estarían las reacciones mediadas por células T, en las cuales el complejo fármaco-molécula va a interactuar con las células T específicas a través de sus receptores. Dichas células van a soltar mediadores proinflamatorios y citocinas, que van a captar a monocitos, macrófagos y otras células T responsables de mediar la respuesta inflamatoria.

Hay una diferencia relevante entre la aparición de síntomas de reacciones mediadas por células T (reacciones retardadas) y las mediadas por anticuerpos IgE (reacciones agudas): en ambas ocurre una sensibilización silenciosa durante algunos días (Figura 2). En el caso de las reacciones retardadas, los

síntomas van a aparecer después de una exposición al fármaco de forma constante y en función de la dosis. En cuanto a las reacciones agudas, la IgE liberada va a sensibilizar a los mastocitos; no obstante, no van a reaccionar a la exposición continua al fármaco (Figura 2). Los síntomas frecuentes de este tipo de reacción aparecen a dosis normales del medicamento después de un periodo de tiempo sin fármaco, se trata de una falta de respuesta transitoria y selectiva de los mastocitos al fármaco administrado.⁸

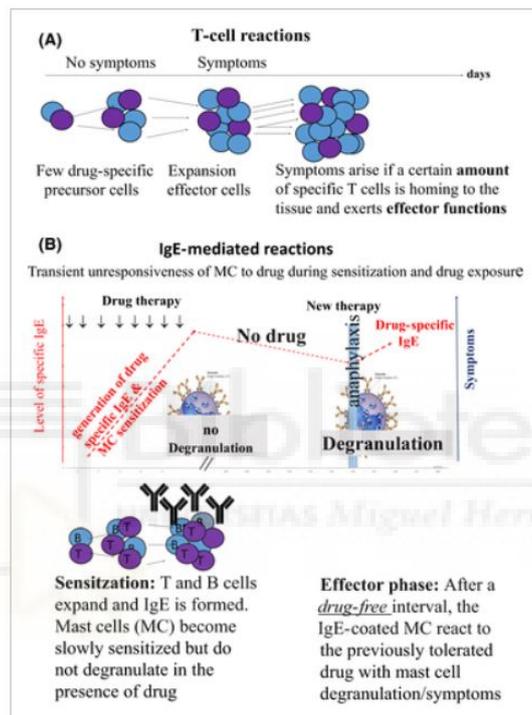


Figura 2. Reacciones mediadas por células T y mediadas por IgE.⁸

Los medicamentos que suelen causar la gran mayoría de las reacciones de hipersensibilidad son los siguientes: en mayor medida los antibióticos seguidos de los AINES, anestésicos locales y quinolonas. La misma naturaleza química de estos medicamentos los hacen ser factores de riesgo para padecer RHM. A esto, hay que añadir que de la misma manera el paciente es un factor de riesgo, ya sea por la edad, el sexo, su genética o incluso la raza (por ejemplo la población africana tiene una predisposición más alta a presentar alergia a antivirales)².

Las RHM presentan gran variabilidad en cuanto a los mecanismos inmunológicos involucrados. Por ello, su diagnóstico es muy complicado, ya que en grandes rasgos va a depender de los mecanismos implicados. Es recomendable la combinación de pruebas *in vitro* e *in vivo* para obtener el diagnóstico más preciso posible ^{1,9}.

Hay una red internacional de farmacovigilancia apadrinada por la OMS en la que actualmente forman parte más de 30 países, entre ellos España. Se trata de un programa de notificación voluntaria de RAM, con el que se fija la causa con que una sospecha de RAM puede ser debida a un fármaco en concreto. Hay distintos tipos de algoritmos para establecer dicha relación, en España el empleado es el algoritmo de Karch-Lasagna¹.

HIPÓTESIS

El sistema inmunitario juega un papel central en el desarrollo de las RHM, por lo que conociendo su implicación y los fármacos que pueden controlar el desarrollo de las patologías derivadas puede posibilitar una clasificación de los diversos tipos de RHM en función del mecanismo y un tratamiento dirigido.

OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo Fin de Grado han sido los siguientes:

- Estudiar la clasificación de las RHM y el papel del sistema inmunitario en su desarrollo.
- Evaluar las distintas pruebas que se emplean actualmente para el diagnóstico de las RHM.
- Conocer los grupos farmacológicos que más frecuentemente producen reacciones de hipersensibilidad: AINES y antibióticos beta-lactámicos.

MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica por objetivos a través de las bases de datos bibliográficas de gran relevancia en el ámbito de las ciencias de la salud como *Medline* (a través de PubMed), *Embase*, *The Cochrane Library* y *Google Scholar*.

Los artículos empleados para tratar el primer objetivo han sido buscados a partir del buscador *PubMed* y la ecuación de búsqueda ha sido la siguiente: "*Drug Hypersensitivity/classification*"[MeSH] y "*Drug Hypersensitivity*" [MeSH]. Como filtros se han establecido que el rango de años sea "2017-2023", y el tipo de estudio "*Books and Documents*", "*Clinical Trial*" y "*Systematic Review*". Se obtienen en total 189 resultados de los cuales han sido escogidos 5 por concordar con el tema de este objetivo. No obstante, se añaden 3 artículos encontrados en Google Scholar que también coinciden.

En la siguiente base de datos consultada, Embase, se ha empleado la próxima ecuación de búsqueda: "*Drug Hypersensitivity*" como MeSH Term y que apareciese en el título o en el resumen del artículo. El filtro empleado ha sido "*human*". Se obtienen 75 resultados de los cuales solamente 1 ha sido seleccionado por adecuarse al objetivo buscado.

Identificación de estudios vía base de datos

Identificación

Registros identificados desde Medline (vía PubMed), n= 189 Registros identificados desde Embase, n=75

Registros seleccionados, n= 264

Cribado

- Registros excluidos de Medline por no adecuarse al tema buscado, n= 183
- Registros excluidos de Embase por no adecuarse al tema buscado, n= 74
- Registros añadidos por relación con los artículos de las búsquedas anteriores, n= 3

Incluidos

Estudios incluidos, n= 10

Figura 3. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica del objetivo 1

Para el segundo objetivo se han empleado los mismos métodos de búsqueda que para el primer objetivo. La ecuación de búsqueda en *PubMed* ha sido: "*Drug Hypersensitivity/diagnosis*"[MeSH]. Como filtros se han establecido que el rango de años sea "2017-2023", y el tipo de artículo sea "*Books and Documents*", "*Clinical Trial*" y "*Systematic Review*". Se obtienen un total de 23 artículos, de los cuales han sido seleccionados 3 por ajustarse al objetivo buscado. En *Embase*, la ecuación de búsqueda y el filtro empleado ha sido el mismo que el del objetivo 1.

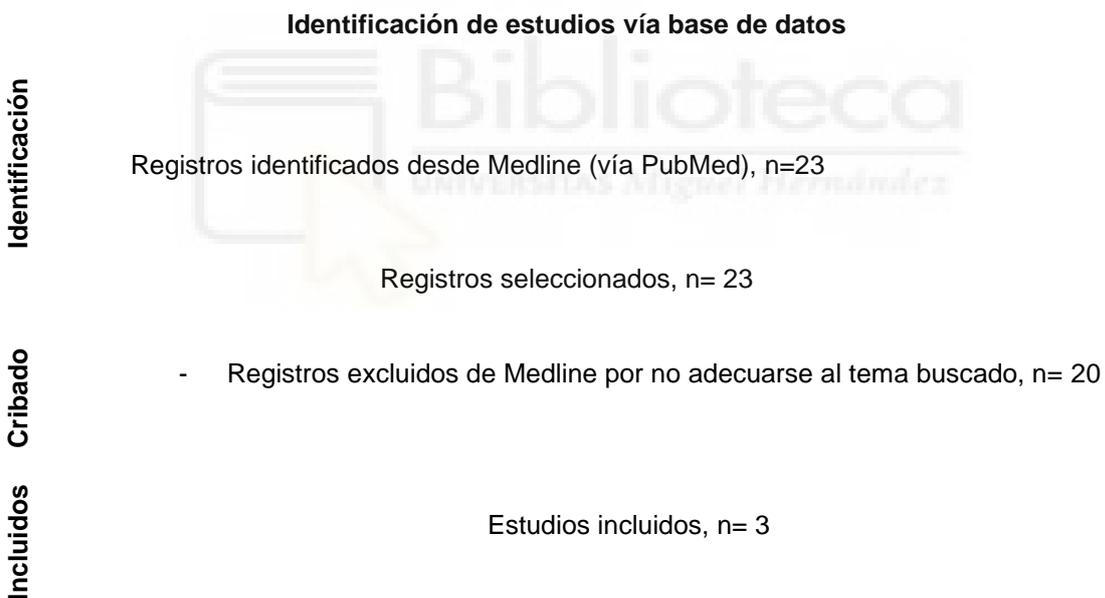


Figura 4. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica del objetivo 2

Para el tercer objetivo de este Trabajo Fin de Grado, la búsqueda se ha centrado en las Reacciones de Hipersensibilidad a AINES y Antibióticos, por lo que se han hecho 2 búsquedas independientes.

En el caso de las Reacciones de Hipersensibilidad a AINES, se ha utilizado en *PubMed* la siguiente ecuación de búsqueda: "*Anti-Inflammatory Agents, Non-*

Steroidal / adverse effects" y "*Drug Hypersensitivity*"; empleando el filtro de año "2017-2023", y el tipo de estudio "*Books and Documents*", "*Clinical Trial*", "*Review*" y "*Systematic Review*". Aparecen un total de 14 resultados, de los cuales solamente han sido seleccionados 2. A este caso se añade un artículo encontrado a través de *Google Scholar*.

Identificación de estudios vía base de datos

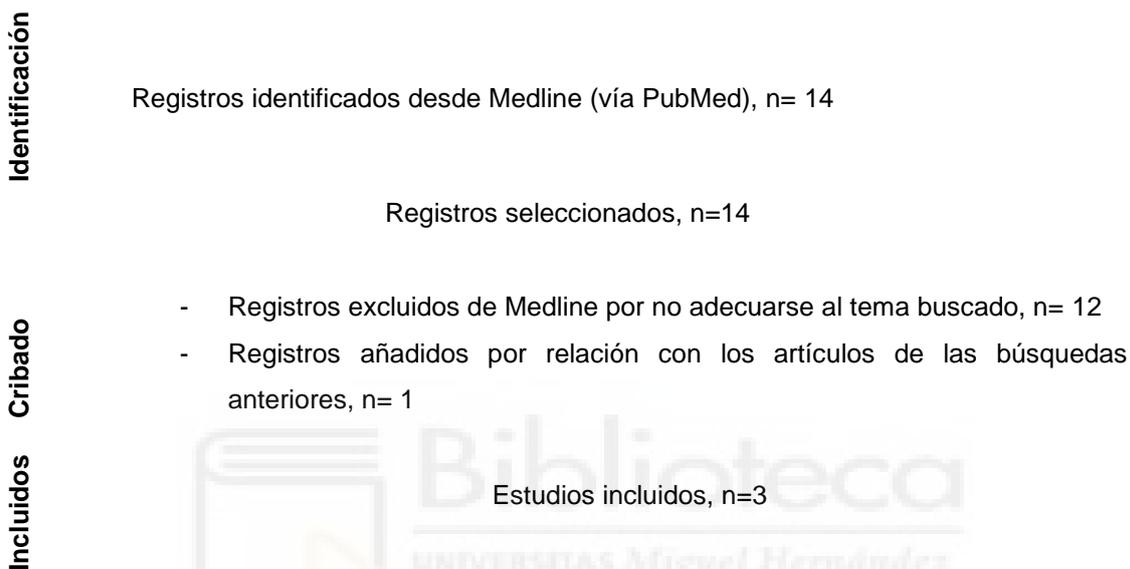


Figura 5. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica del objetivo 3

Por otra parte, tenemos las Reacciones de Hipersensibilidad a Antibióticos. En este apartado se han empleado dos ecuaciones de búsqueda distinta. La primera ecuación de búsqueda ha sido: "*Antibiotic*" e "*Hypersensitivity*", empleando el filtro de año "2019-2023", y el tipo de estudio "*Books and Documents*", "*Clinical Trial*", "*Review*" y "*Systematic Review*". Se obtienen 76 resultados, de todos ellos solamente han sido escogidos 2. La segunda ecuación de búsqueda sería la siguiente: "*Antibiotics*" e "*Hypersensitivity Reactions*", empleando el filtro de año "2019-2023", y el tipo de estudio "*Books and Documents*", "*Clinical Trial*", "*Review*" y "*Systematic Review*". Aparecen 31 resultados, de los cuales se escoge solamente 1.

Identificación de estudios vía base de datos

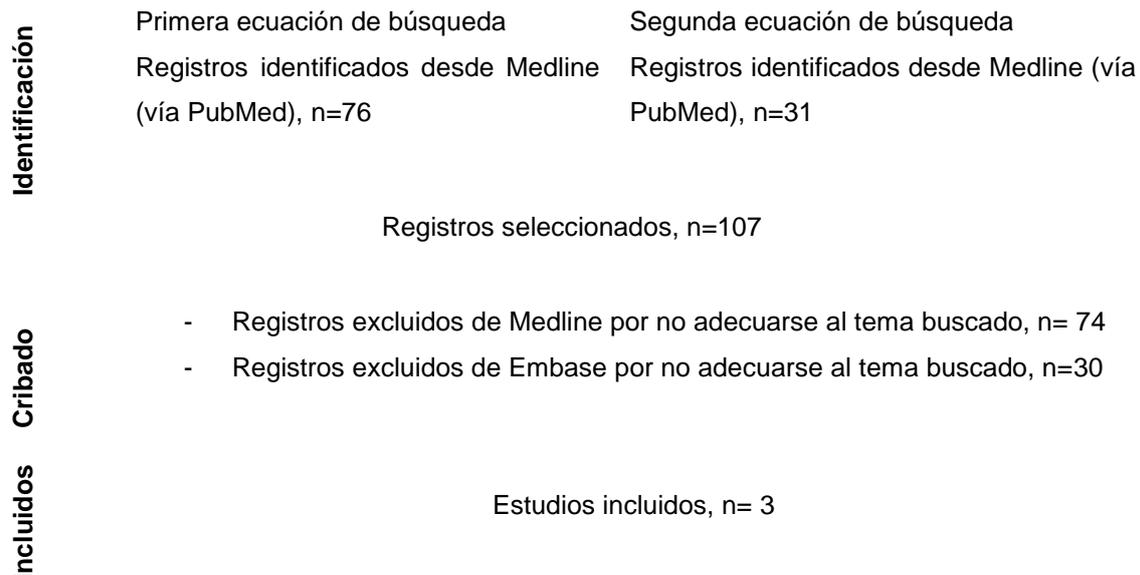


Figura 6. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica del objetivo 3

Por último, hay que destacar que también se ha empleado la base de datos *The Cochrane Library*, pero los resultados obtenidos no han sido distintos a los escogidos en las otras bases de datos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. CLASIFICACIÓN DE LAS RHM Y EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNE

Clasificar las RAM es una tarea complicada por muchos factores, como por ejemplo los fármacos que pueden estar implicados o las múltiples presentaciones clínicas existentes. Hoy en día, hay dos sistemas que son empleados para establecer una clasificación de las RAM.

Las clasificaciones originales son denominadas como tipo A o aumentada (dependientes de la dosis y predecibles), y tipo B o bizarra (no dependen de la dosis y son impredecibles). Estas son las más conocidas, aunque también hay más tipos (Tabla 1). En el año 2003, Aronson y Ferner percibieron que algunas RAM no entraban dentro de las reacciones de tipo A o de tipo B, por lo que plantearon un sistema fundamentado en la relación entre la dosis, el tiempo y la

susceptibilidad del paciente (DoTS)(Figura 7). No obstante, una gran cantidad de RAM se ajustan a la clasificación inicial de tipo A y tipo B.⁶

<i>Tipos de reacción</i>	<i>Características</i>
A (Aumentado)	<ul style="list-style-type: none"> · Relacionado con la dosis · Común · Relacionado con el efecto farmacológico conocido · Previsible
B (Extraño)	<ul style="list-style-type: none"> · No dependen de la dosis · Impredecible · Poco común · No relacionado con la acción farmacológica conocida del fármaco
C (Crónico)	<ul style="list-style-type: none"> · Relacionado con la dosis · Relacionado al tiempo · Poco común · Relacionado con la dosis acumulada
D (Retrasado)	<ul style="list-style-type: none"> · Relacionado al tiempo · A menudo, relacionado con la dosis · Poco común
E (Fin de uso)	<ul style="list-style-type: none"> · Ocurre después de la retirada del fármaco · Poco común
F (fracaso)	<ul style="list-style-type: none"> · Relacionado con la dosis · Puede ser causado por interacciones medicamentosas · Poco común

Tabla 1. Clasificación de las RAM⁶

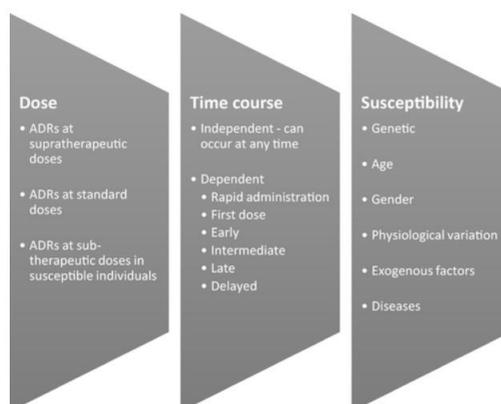


Figura 7. Clasificación de relación con la dosis, el tiempo y la susceptibilidad del paciente (DoTS)⁶

1.1. RESPUESTA INMUNE

Recientemente, la OMS ha incluido a las RHM en un apartado dentro de las enfermedades del sistema inmune, que a su vez forma parte de una ICD. (Figura 8).

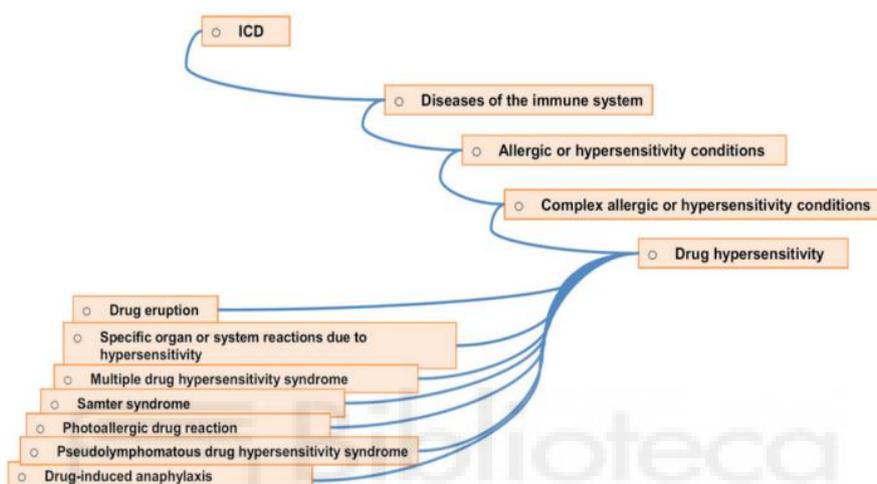


Figura 8. Nueva sección de Hipersensibilidad a medicamentos, dentro de la ICD.²

Las RHM suelen ser conocidas bajo el término “alergia a medicamentos”, el cual está referido a una respuesta específica por parte del sistema inmunológico a un medicamento que está actuando como hapteno, que en realidad está dirigida contra un complejo hapteno-portador. Dicho complejo funciona como alérgeno. Sin embargo, la hipersensibilidad a medicamentos va mucho más allá del término “alergia a medicamentos”, este también engloba reacciones de células inmunitarias o inflamatorias que no son provocadas por la estimulación de la respuesta inmune específica por parte de un antígeno de una proteína hapteno.

De manera clínica, las RHM son muy heterogéneas y de forma habitual suelen ser clasificadas como inmediatas o tardías en función de su inicio en el transcurso del tratamiento (Figura 9)⁵:

- *Inmediatas*: habitualmente suceden en la primera hora, pudiendo llegar a aparecer hasta 6 horas después de la administración del fármaco.
- *Tardías*: pueden desarrollarse en cualquier momento tras la primera hora de administración, generalmente tras varios días de tratamiento y normalmente se encuentran asociadas a un mecanismo alérgico dependiente de células T.

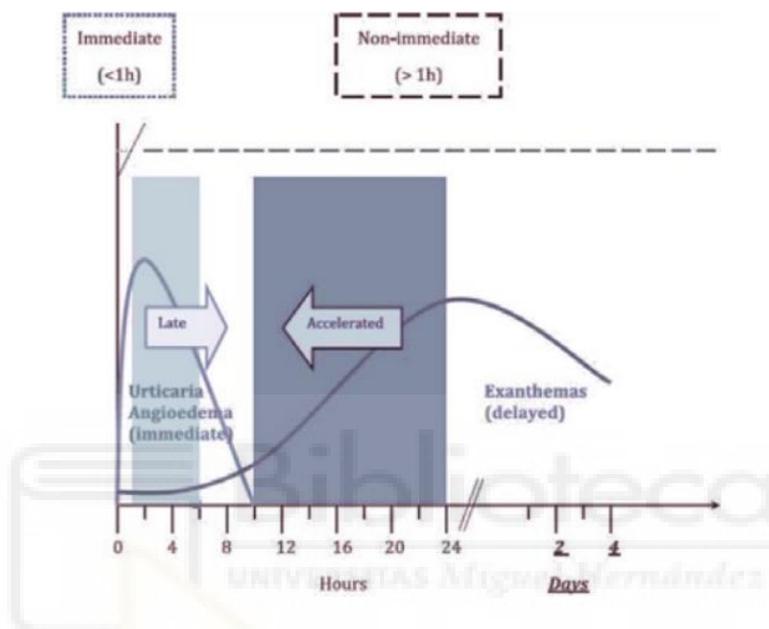


Figura 9. Cronología de las Reacciones de Hipersensibilidad por fármacos ⁴

Las RHM son divididas en cuatro tipos según la clasificación de Gell y Coombs, la cual se basa en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de cada reacción. (Figura 10). Esta clasificación relaciona el fenotipo clínico con el mecanismo inmunológico. Esto es de gran importancia para definir los procedimientos diagnósticos relevantes, las alternativas terapéuticas adecuadas al igual que para evaluar la reactividad cruzada entre fármacos similares. (Tabla 2).^{4,10}

- *Tipo I*: son las reacciones más características en Alergología. Se tratan de reacciones inmediatas, mediadas por IgE. Se desarrollan en la superficie celular de mastocitos y basófilos, donde hay en torno a un millón de receptores de alta afinidad para la IgE, los cuales se combinan con las fracciones no variables de dicha inmunoglobulina. Es el tipo de

reacción de las enfermedades alérgicas respiratorias como la rinoconjuntivitis.

- *Tipo II*: reacciones retardadas, por medio de lisis celular o citotóxica, a través de anticuerpos (generalmente por IgG, aunque también puede ser por IgM aunque se da con menor frecuencia). En este tipo, los anticuerpos se van a unir al principio activo cuando se encuentre unido a las células sanguíneas, provocando hemólisis o trombocitopenia. Los síntomas aparecen entre 5 y 15 días después.
- *Tipo III*: reacciones retardadas mediadas por inmunocomplejos formados por el antígeno e IgG. En este caso, los anticuerpos se van a ligar al principio activo libre en la sangre, dando lugar a inmunocomplejos que van a dañar las paredes vasculares y los glomérulos. Los síntomas no aparecen antes de una semana.
- *Tipo IV*: reacciones retardadas, mediadas por linfocitos T activados, aunque también pueden estar presentes otro tipo de células como macrófagos, eosinófilos o neutrófilos. Las células T son capaces de generar distintos tipos de respuesta inflamatoria, en función de las citosinas que han sido producidas y las otras células implicadas en la reacción; por ello, las reacciones de tipo IV son subdivididas en 4 subtipos (IVa, IVb, IVc, IVd) ^{5,11,12}.

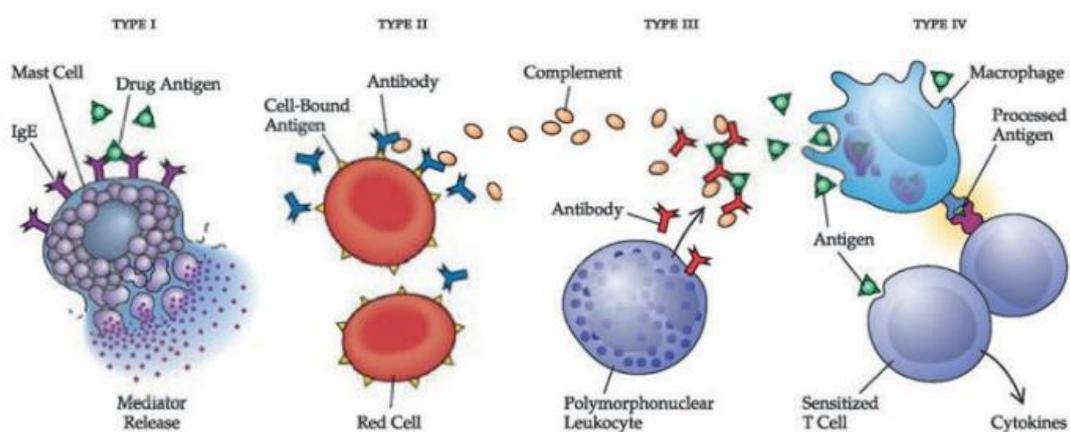


Figura 10. Los 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad. Tipo I, mediadas por IgE; Tipo II, mediadas por anticuerpos IgG o IgM; Tipo III, mediadas por inmunocomplejos IgG y/o activación del complemento; y por último, Tipo IV, mediadas principalmente por células T. ²

	Tipo de reacción	Fisiopatología	Características	Entidad Clínica
INMEDIATAS	Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> · Mediadas o no por IgE · Desgranulación de mastocitos y/o basófilos 	<ul style="list-style-type: none"> · Las más frecuentes · Fase asintomática: la IgE específica se une a la superficie de mastocitos y basófilos. En posteriores exposiciones, el fármaco se une a las proteínas transportadoras y el complejo hapteno-portador puentea dos moléculas de IgE específica, que está unida a la superficie celular de los mastocitos 	<ul style="list-style-type: none"> · Urticaria/ angioedema · Broncoespasmo · Rinitis · Anafilaxia
	Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> · Lisis celular inducida por anticuerpos (IgG o IgM) 	<ul style="list-style-type: none"> · Poco frecuentes · El fármaco se une a proteínas de la superficie celular y actúa como antígeno, dando lugar a la formación de anticuerpos que quedarán unidos a la membrana celular. Después, los macrófagos causan la lisis celular · A veces, existe consumo de complemento 	<ul style="list-style-type: none"> · Anemia hemolítica · Trombopenia · Neutropenia
TARDÍAS	Tipo III	<ul style="list-style-type: none"> · Mediada por inmunocomplejos IgG y/o activación del complemento 	<ul style="list-style-type: none"> · Poco frecuentes · El fármaco se une a anticuerpos específicos de tipo IgG, dando lugar a inmunocomplejos que precipitan en distintos tejidos 	<ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad del suero · Vasculitis · Glomerulonefritis · Fiebre medicamentosa
	Tipo IVa	<ul style="list-style-type: none"> · Linfocitos Th1 	<ul style="list-style-type: none"> · Síntesis de IFN-γ, TNF-α e IL-18 y activación de macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> · Dermatitis de contacto
	Tipo IVb	<ul style="list-style-type: none"> · Linfocitos Th2 	<ul style="list-style-type: none"> · Secreción de IL-4, IL-5, IL-13 y eosinofilia 	<ul style="list-style-type: none"> · Exantema máculopapuloso · DRESS
	Tipo IVc	<ul style="list-style-type: none"> · Células T citotóxicas 	<ul style="list-style-type: none"> · Apoptosis de células tisulares 	<ul style="list-style-type: none"> · Síndrome de Stevens-Johnson · Necrólisis epidérmica crónica · Nefritis intersticial · Hepatitis
	Tipo IVd	<ul style="list-style-type: none"> · Células T 	<ul style="list-style-type: none"> · Inflamación neutrofílica 	<ul style="list-style-type: none"> · Pustulosis exantemática aguda generalizada

Tabla 2. Fisiopatología y manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a fármacos ⁵

2. ESTUDIO DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LAS RHM

Las RHM son de gran preocupación en la práctica clínica. Por ello, un diagnóstico conciso e identificar al fármaco responsable es esencial para prevenir futuras reacciones, al igual que para dar con alternativas de tratamiento seguras. Sin embargo, el diagnóstico de ellas puede complicarse.

Las pruebas *in vivo* e *in vitro* son de utilidad, a pesar de no ser del todo concluyentes; así pues, dichas pruebas no se realizan de forma aislada sino como parte de un algoritmo de diagnóstico. Asimismo, ciertas pruebas *in vitro* solamente pueden ser realizadas en laboratorios de investigación, su estandarización no ha sido lograda.

El diagnóstico de las RHM se basa en un algoritmo fundamentado en la historia clínica del paciente, además de las pruebas *in vivo* e *in vitro* (Figura 11).

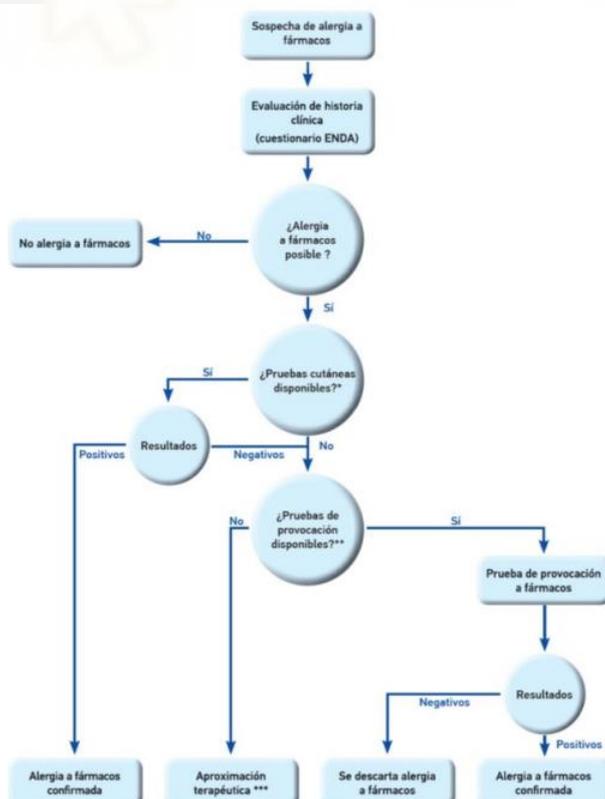


Figura 11. Algoritmo de diagnóstico de RHM ⁴

2.1. PRUEBAS *IN VITRO*

2.1.1. ENSAYO *IN VITRO* PARA LA DETECCIÓN DE IgE ESPECÍFICA

Se trata de un método que se basa en la medida de los anticuerpos IgE-fármaco en suero. Es un fluoroinmunoensayo en el que el fármaco se va a ligar de forma covalente a espaciadores en una fase sólida con gran capacidad superficial. La cuantificación de esta unión es basada en la medida de los complejos fármaco-hapteno-anticuerpo portador.^{13,14}

La ventaja de este ensayo frente a otros es que las muestras de suero pueden ser congeladas y almacenadas para ser utilizadas posteriormente. También pueden ser transportadas de manera fácil a otros laboratorios, por lo que los ensayos pueden ser automatizados. Añadir que no presentan ningún tipo de riesgo para el paciente.

De acuerdo con estudios publicados, la precisión de este ensayo depende del fármaco involucrado. La sensibilidad suele ser variable para los betalactámicos o NMBA. Respecto a la especificidad, de forma general buena y drogodependiente.

2.1.2. MEDICIÓN DE TRIPTASA SÉRICA

Este es un ensayo fluoroenzimático InmunoCAP para evaluación de niveles de la triptasa total, tanto para sus formas maduras como inmaduras. Este ensayo es estable a temperatura ambiente, puede hacerse en varios tubos de muestra (sin anticoagulante, con heparina o ácido etilendiaminotetraacético) y pueden refrigerarse hasta una semana sin dañar el cometido de la prueba.

La antitriptasa se va a unir de forma covalente a InmunoCAP, va a reaccionar con la triptasa del paciente. Posteriormente del lavado, se van a añadir anticuerpos que se encuentran marcados contra la triptasa para dar lugar a un complejo. La enzima antriptasa que no se haya unido es eliminada, y los complejos formados son incubados con un agente revelador. Después, se va a medir la fluorescencia; cuanta más respuesta haya, más triptasa habrá en la muestra.

La triptasa se emplea como biomarcador en el diagnóstico, estratificación, evaluación pronóstica, seguimiento y evaluación terapéutica de una gran cantidad de enfermedades relacionadas con los mastocitos, incluyendo reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) y la evaluación pronóstica del riesgo y gravedad de reacciones de hipersensibilidad inmediata.

2.1.3. LIBERACIÓN DE HISTAMINA IN VITRO

La histamina es un mediador crucial de las reacciones de hipersensibilidad tipo 1. La histamina es secretada a los pocos minutos de producirse la reacción anafiláctica, pero su vida media en la sangre es muy corta, ya que es metabolizada entre 30 y 60 minutos tras su liberación por el enzima histamina transferasa.

Inmunoensayos comerciales pueden medir los niveles de histamina. Hay que tener en cuenta que debido a que su vida media es corta, las muestras han de ser recogidas entre 15 y 20 minutos después del inicio de la reacción, procesarse rápidamente y no hemolizarse.

Además, se cuenta con un método indirecto para medir la histamina basado en la determinación de sus metabolitos (N-metilhistamina o ácido N-metilimidazolacético) en orina. Los metabolitos aparecen entre 30 y 60 minutos tras la reacción, y son detectables hasta 24 horas después del comienzo de dicha reacción.

2.1.4. PRUEBA DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS (BAT)

Se trata de un ensayo de citometría de flujo, que detecta la capacidad de la IgE para activar los basófilos, los cuales son activados por la exposición al fármaco. La BAT va a medir la expresión de marcadores de activación (CD63 y CD203c) en la membrana de los basófilos después de la reticulación de anticuerpos IgE provocada por un fármaco.

La BAT ha demostrado tener una alta especificidad (100%) y sensibilidad (94.1%). Es de gran utilidad en el caso de fármacos para los cuales no hay más pruebas disponibles, o los resultados obtenidos no han sido concluyentes.

Como limitación, hay que destacar que las personas que estén en tratamiento con esteroides orales o fármacos supresores deben suspenderlo 3 semanas antes de la prueba. Esto se debe a que se puede obtener un falso negativo como resultado.

2.1.5. PRUEBA DE TRANSFORMACIÓN DE LINFOCITOS (LTT)

La LTT se encuentra basada en la capacidad de las células T de memoria específicas del fármaco para multiplicarse tras la estimulación con el antígeno. Esta prueba se emplea fundamentalmente en reacciones alérgicas no inmediatas, de forma más concreta para aquellas que son mediadas por células T tipo IV.

2.1.6. ENSAYO DE INMUNOABSORCIÓN LIGADO A ENZIMAS

La técnica ELISpot es una de las más sensibles a la hora de detectar células T específicas de antígeno a través del hallazgo de factores solubles

liberados después de la estimulación de células T. Se basa en la cuantificación de la activación de células específicas de fármacos precisando el número de células formadoras de manchas, las cuales liberan citosinas o moléculas de acción citolítica después de que las PBMC del paciente se activen *in vitro* con el fármaco del que se sospecha. Esta prueba es empleada como alternativa a la LTT.

2.1.7. PRUEBA DE TRANSFORMACIÓN DE CITOLINFOCITOS

Recientemente ha sido desarrollada la Cyto-LTT, una prueba que emplea un inmunoensayo de citometría de flujo con perlas. Combina la medición de citosinas (IL-5, IL-3 e INF- γ) y marcadores citotóxicos (granzima B y granulicina).

Pocos casos han sido publicados. Se ha demostrado una sensibilidad mayor (más del 80%) que LTT.

2.1.8. DETERMINACIONES DE ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO

Cada vez existen más estudios que demuestran una relación entre los alelos HLA específicos y el desarrollo de Reacciones de Hipersensibilidad Retardada a Medicamentos.

El ADN genómico de pacientes que han presentado reacciones a fármacos se puede obtener de la sangre total o de la saliva. El genotipado HLA está basado en la reacción en cadena de la polimerasa de oligonucleótidos de secuencia inversa empleando ADN genómico. También se pueden emplear otros métodos, como la tipificación de HLA clase I y II de alta resolución con técnicas de secuenciación de próxima generación.

2.2. PRUEBAS *IN VIVO*

2.2.1. TEST CUTÁNEOS

Los test cutáneos serían las pruebas intraepidérmicas o *prick*, pruebas intradérmicas y pruebas epicutáneas. Son pruebas de gran utilidad a la hora de identificar a los fármacos responsables de las RHM y dar con alternativas terapéuticas que sean seguras para el paciente. No obstante, la utilidad de este tipo de pruebas varía en función del tipo de reacción, del fármaco y del tiempo hasta realizar el estudio. En muchos casos, un resultado negativo no descarta la posibilidad de que haya reacción, por ello es necesario realizar otro tipo de pruebas.⁸

Las pruebas intraepidérmicas se emplean cuando hay una elevada posibilidad de reacción inmediata (15 minutos). Son muy seguras y se pueden hacer con medicamentos que no tengan forma inyectable estéril. Es recomendable realizarlo primero debido a su simplicidad, rapidez, bajo coste y alta especificidad.

Las pruebas intradérmicas son empleadas tanto para reacciones inmediatas como no inmediatas. Se hacen cuando las pruebas intraepidérmicas han dado un resultado negativo. Son pruebas invasivas, lo cual conlleva un mayor riesgo de reacción sistémica, por lo que su empleo en niños es más limitado.

Las pruebas epicutáneas son consideradas muy seguras, sin embargo su rentabilidad es limitada, por lo que se emplean en reacciones no inmediatas muy concretas. Son de ayuda en el diagnóstico de las reacciones tardías.

2.2.2. TPCP

Se basa en dar el medicamento del que se sospecha que da lugar a la reacción de hipersensibilidad, con las precauciones necesarias, para ver si

ocurre o no la reacción. Se realizan en caso de que los test cutáneos resulten negativos.^{2,4}

La metodología incluye la administración de placebo (se administran varias dosis a intervalos de mínimo media hora); el principio activo se comienza a dar a dosis infraterapéuticas (unas 100 veces por debajo de las dosis terapéuticas), y se iría incrementando la dosis cada media hora o una hora, hasta llegar a la dosis terapéutica o cercana.

3. GRUPOS FARMACOLÓGICOS QUE MÁS SUELEN PRODUCIR REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Los AINES y los antibióticos (sobre todo los beta-lactámicos) van a ser los principales grupos farmacológicos que van a causar reacciones de hipersensibilidad.

3.1. AINES

Los AINES constituyen un grupo de fármacos con estructuras químicas variadas, pero con el denominador común de que presentan propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. La mayoría de los AINES van a inhibir de forma no selectiva la enzima COX-1. Van a interferir en el metabolismo del ácido araquidónico, esto va a conllevar el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas y la regulación positiva de la vía de los leucotrienos, lo que va a contribuir a la aparición de reacciones de hipersensibilidad a AINES.^{4,15, 16}

Los AINES que presentan una inhibición más potente sobre las enzimas COX-1, como es el caso de la indometacina, el naproxeno y el diclofenaco, tienen mayor tendencia a dar lugar a reacciones de hipersensibilidad; en cambio, aquellos que inhiban de forma más débil la COX-1 y de forma más selectiva la COX-2 suelen provocar menos reacciones de hipersensibilidad. Añadir que la

reacción de hipersensibilidad al paracetamol es considerada un tipo de reacción de hipersensibilidad a AINES, esto se debe a que gran parte de los pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a AINES han sufrido reacciones cruzadas con dosis altas de paracetamol.

La hipersensibilidad a AINES se clasifica en función al momento de aparición de los síntomas, la fisiopatología subyacente, los síntomas clínicos y si hay reactividad cruzada con otros AINES, como se indica en la Tabla 3.

Tipo de reacción	Manifestaciones clínicas	Tiempo de aparición de la reacción	Enfermedad subyacente	Reactividad cruzada	Mecanismo de acción
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Obstrucción bronquial, disnea y/o congestión nasal/rinorrea	Agudo (inmediato o pocas horas después de la exposición al fármaco)	Asma/ rinosinusitis	Si (Mecanismos No Inmunitarios)	Inhibición COX-1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)	Ronchas y/o angioedema		Urticaria crónica		Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA)	Ronchas y/o angioedema		Sin enfermedad subyacente		Desconocido, probablemente Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAIA-S)	Ronchas y/o angioedema		Sin enfermedad subyacente		Mediado por IgE
Reacciones tardías inducidas por un único AINE (RTA-S)	Diversos síntomas y órganos involucrados		De inicio tardío (más de 24 horas tras la exposición)		Sin enfermedad subyacente

Tabla 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINES¹⁵

Como se puede observar en la clasificación anterior, se pueden distinguir cinco fenotipos, tres de ellos mediados por un mecanismo no inmunológico (EREA, ECEA y UAIA), y dos de ellos por un mecanismo inmunológico (UAIA-S, RTA-S).

En cuanto al diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINES, hay que tener en cuenta la historia clínica del paciente, además de una serie de pruebas diagnósticas que permiten dar con un detallado diagnóstico. Se trata de un diagnóstico complejo y que debe ser individualizado tanto por paciente como por medicamento.

La historia clínica va a ser de gran ayuda para realizar un diagnóstico correcto, es de vital importancia detectar el fenotipo clínico e identificar si se trata de una reacción inmediata o tardía. Se necesita saber si el paciente ha tenido reacciones a un único fármaco o si han estado implicados AINES de estructuras químicas distintas, el tipo de reacción y la latencia. También es relevante conocer si de forma posterior algún AINE ha sido tolerado, incluso los alimentos tomados tanto antes como después de la toma del medicamento, debido a que en ocasiones el AINE puede ejercer un papel como cofactor.

Las pruebas *in vivo* han de ser realizadas en el hospital por parte del profesional sanitario el cual sea experto en la interpretación y valoración de las pruebas realizadas. Las pruebas cutáneas son útiles cuando se sospecha que la reacción es de tipo inmunitario. En las reacciones de hipersensibilidad no inmunitarias las pruebas cutáneas no son de utilidad.

La prueba de exposición prolongada es el modelo de referencia (*gold standard*), tanto para el diagnóstico de la hipersensibilidad a AINE como para ver si hay tolerancia a otro fármaco. Se recomienda hacer esta prueba con el AINE involucrado cuando la historia clínica no ha sido concluyente, y con AAS para ver si existe reactividad cruzada.

3.2. ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Los antibióticos β -lactámicos son los fármacos de primera elección a la hora de tratar un gran número de infecciones de origen bacteriano. Suponen una de las causas más frecuentes de RAM. ^{4,17-19}

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos, los cuales son clasificados atendiendo a su estructura química. Por un lado, tenemos los dos grupos principales que son las penicilinas y las cefalosporinas; y por otro lado, hay cuatro grupos menores conformados por carbapenemes, antibióticos monobactámicos, oxacefemas e inhibidores de β -lactamasas.

Todos estos grupos tienen en común la posesión de un anillo con cuatro carbonos conocido como anillo betalactámico (A), responsable del nombre de este grupo. El anillo betalactámico se funde con otro anillo, que: (Figura 12)

- En penicilinas se trata de una tiazolidina de cinco carbonos (B)
- En cefalosporinas es una dihidrotiazina de cinco átomos de carbono (B)
- En carbapenémicos un anillo de cinco carbonos (B)
- Los monobactámicos solamente poseen el anillo betalactámico

Además, todos presentan al menos una cadena lateral, gracias a la cual se diferencia cada grupo de fármacos betalactámicos. Algunas familias como las cefalosporinas, carbapenemes y oxacefemas tienen 2 cadenas laterales. Estas distinciones en la estructura química es necesario saberlas, esto se debe a que van a dar la respuesta a que algunos fármacos den lugar a reacciones, mientras que otros son mejor tolerados.

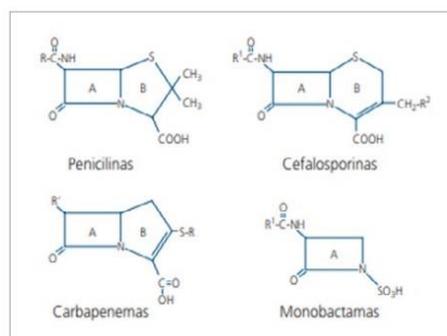


Figura 12. Estructura general de los grupos principales de antibióticos betalactámicos ⁴

Las reacciones de hipersensibilidad producidas por este grupo de antibióticos tienen como origen distintos mecanismos inmunológicos, siendo los principales mecanismos aquellos mediados por anticuerpos IgE específicos (reacciones inmediatas) o por células T (reacciones tardías). Los betalactámicos son considerados de forma inmune como haptenos; al tratarse de moléculas de bajo peso molecular tienen la necesidad de enlazarse a moléculas transportadoras para inducir una respuesta inmune. Por ello, en las reacciones mediadas por anticuerpos IgE, los anticuerpos IgE específicos contra el medicamento se van a unir a receptores de alta afinidad en la superficie de mastocitos y basófilos, desencadenando la degranulación de estas células y la liberación de mediadores inflamatorios.

En el caso de las reacciones mediadas por células T, el complejo fármaco-molécula portadora interacciona con células T específicas por medio de sus receptores. Estas células van a liberar mediadores proinflamatorios y citosinas, que van a captar a monocitos, macrófagos y otras células T encargadas de mediar la respuesta inflamatoria.

El diagnóstico de los pacientes empieza con la elaboración de la historia clínica de forma detallada. Además, se cuenta con pruebas diagnósticas para complementar el diagnóstico.

Por una parte, tenemos pruebas cutáneas, que son empleadas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Si el resultado obtenido ha sido negativo, se pasaría a realizar una prueba intraepidérmica. En caso de que la reacción sea tardía, se puede hacer una prueba epicutánea.

Otra opción diagnóstica sería realizar el recuento de anticuerpos IgE frente a los fármacos β -lactámicos. El método empleado es el *CAP-System*, el cual se basa en detectar complejos hapteno-molécula portadora-anticuerpo por medio de la revelación con fluorescencia. El punto de corte se encuentra en 0'35 KU/L, cuando el resultado es mayor a esta cifra tenemos un resultado positivo.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este Trabajo Fin de Grado son:

- Las RHM constituyen un problema de Salud Pública a nivel mundial de gran relevancia
- El sistema inmunitario juega un papel de vital importancia a la hora de realizar la clasificación de las distintas reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. Gracias a dicha clasificación es posible dar con las alternativas terapéuticas más adecuadas.
- El diagnóstico de las RHM es complejo, la historia clínica del paciente tiene un valor central. Está constituido tanto por pruebas *in vivo* como *in vitro*, de las cuales hay distintas opciones que permiten poder realizar un buen diagnóstico.
- Los AINES son uno de los grupos de fármacos que más RHM provocan. Aquellos que presentan una inhibición más potente sobre la COX-1 son los que dan lugar a la mayoría de reacciones de hipersensibilidad.
- Las reacciones de hipersensibilidad producidas por fármacos β -lactámicos presentan distintos mecanismos inmunológicos. La estructura química de dichos fármacos es de gran relevancia a la hora de ver cuáles son mejor tolerados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velasco Martín A, Sendra M. ADVERSE DRUG REACTIONS (ADR). DRUG INTERACTIONS [Internet]. 2018 Mar. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/44526/Reacciones-adversas-medicamentosas.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Google Scholar]

2. Alcántara Villar M. ACTUALIZACIÓN EN ALERGOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA [Internet]. 2018. Available from: https://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/6269/4_Miranda.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Google Scholar]
3. Kim HR, Sung M, Park JA, Jeong K, Kim HH, Lee S, et al. Analyzing adverse drug reaction using statistical and machine learning methods. *Medicine*. 2022;101(25):e29387. [PubMed]
4. Florido López JF, Rojas Vílchez MJ, Coronel González B. ALERGIA A MEDICAMENTOS. CONCEPTOS BÁSICOS Y ACTITUD A SEGUIR POR EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA [Internet]. Alcántara Villar M, editor. UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA: Manuel Alcántara Villar; 2022 [cited 2023 Sep 27] p. 3: 62-84. Available from: https://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/6158/978-84-7993-376-0_versionpdf.pdf#page=62
5. Bazire Batiz R, Morales Cabeza C. Alergia a Medicamentos Y Drogas [Internet]. *Pediatría Integral*; 2023 p. XXVII (3): 162-172. Available from: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2023/05/Pediatria-Integral-XXVII-3_WEB.pdf#page=48
6. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia* [Internet]. 2018 Jan;73(S1):76–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14143>
7. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity. *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet]. 2018 Jul 1;115(29-30):501–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121083/> [PubMed]
8. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Apr 29;74(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843233/>

9. Palomares F, Paris JL, Labella M, Doña I, Mayorga C, Torres MJ. Drug hypersensitivity, in vitro tools, biomarkers, and burden with COVID-19 vaccines. *Allergy* [Internet]. 2022 ;77(12):3527–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.15461> [PubMed]
10. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity. *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet]. 2018 Jul 1;115(29-30):501–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121083/>
11. Fabrizio F, Paolo B, Silvia C, Fabio C, Giuseppe C, Lucia L, et al. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis* [Internet]. 2019;90(Suppl 3):44–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502177/>
12. Velasco Martín A, Sendra M. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM). INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS [Internet]. 2018. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/44526/Reacciones-adversas-medicamentosas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Rodríguez-Pérez R, Leticia, Cabañas R, Bellón T. Tools for Etiologic Diagnosis of Drug-Induced Allergic Conditions. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Aug 8;24(16):12577–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10454098/>
14. Palomares F, Paris JL, Labella M, Inmaculada Doña, Mayorga C, María José Torres. Drug hypersensitivity, in vitro tools, biomarkers, and burden with COVID -19 vaccines. *Allergy* [Internet]. 2022 Aug 8;77(12):3527–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9537799/>
15. Leonart R, Santacana E, De La Peña, Corominas M. MANEJO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE). 2018;29(2). Available from: <https://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professional>

[s/bulletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/bit-29_num2 - reacciones-hipersensibilidad-AINE 2018 castella.pdf](https://www.mdpi.com/2226-4787/7/3/122/htm)

16. Yeung WYW, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Medical Journal*. 2020;61(1):4.

17. Maker JH, Stroup CM, Huang V, James SF. Antibiotic Hypersensitivity Mechanisms. *Pharmacy* [Internet]. 2019 Sep 1;7(3):122. Available from: <https://www.mdpi.com/2226-4787/7/3/122/htm>

18. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10167):183–98.

19. Dilley M, Geng B. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Antibiotics: Aminoglycosides, Clindamycin, Linezolid, and Metronidazole. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021 Dec 15;62(3):463-475

