

Alergia a sulfamidas, y drogas relacionadas

Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur containing drugs.

Donald A Dibbern Jr. MD, & Anthony Montanaro, MD

JD López. Hptal. V. Arrixaca Murcia (España)

ANNALS OF
Allergy, Asthma
& Immunology

Volumen 100, febrero 08

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Azufre = S



[Elemento químico](#) de [número atómico](#) 16 y símbolo **S**. Es un [no metal](#) abundante e insípido. Se encuentra en forma nativa en regiones [volcánicas](#), y en sus formas reducidas formando Sulfuros y Sulfosales o bien en formas oxidadas como Sulfatos. Es un [elemento químico esencial](#) para todos los organismos y necesario para muchos [aminoácidos](#) y por consiguiente también para las [proteínas](#). Se usa principalmente como [fertilizante](#) pero también en la fabricación de [pólvora](#), [laxantes](#), [cerillas](#) e [insecticidas](#).

Wikipedia

Sulfas

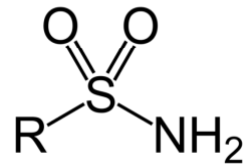
Término impreciso que engloba: **Sulfamidas antibióticas** = grupo sulfanilarilamina
Sulfamidas no antibióticas = no sulfanilarilamina
y **Sulfonas**

La alergia a sulfas como grupo no existe

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas, y drogas sulfur



In [chemistry](#), the [sulfonamide functional group](#) (also spelt **sulphonamide**) is -S(=O)₂-NH₂, a [sulfonyl](#) group connected to an [amine](#) group.

A sulfonamide (compound) is a compound that contains this group. The general formula is RSO₂NH₂

[http://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_\(chemistry\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_(chemistry))

Alergia a sulfamidas, y drogas sulfur

Sulfonamide (medicine) **from Wikipedia,**

There are several sulfonamide-based groups of drugs. The original antibacterial sulfonamides (sometimes called simply sulfa drugs) are synthetic antimicrobial agents that contain the [sulfonamide](#) group. Some sulfonamides are also devoid of antibacterial activity, e.g., the [anticonvulsant sultiame](#). The [sulfonylureas](#) and [thiazide diuretics](#) are newer drug groups based on the antibacterial sulfonamides.

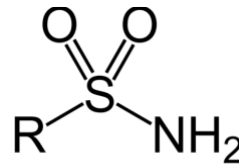
Sulfa allergies are common, hence medications containing sulfonamides are prescribed carefully. It is important to make a distinction between sulfa drugs and other sulfur-containing drugs and additives, such as sulfates and sulfites, which are chemically unrelated to the sulfonamide group, and do not cause the same hypersensitivity reactions seen in the sulfonamides.

Alergia a sulfamidas, y drogas sulfur

El antiguo concepto de.-

“Alergia a sulfamidas, y grupo para”

Es un diagnóstico que no se sostiene a la luz de los conocimientos actuales

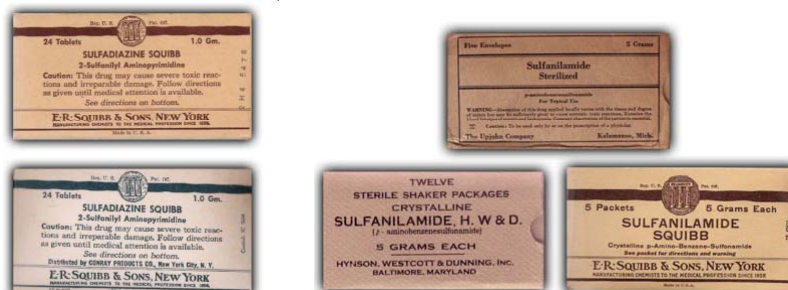


Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas, y drogas sulfur

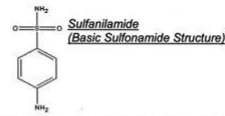
Sulfonamide drugs were the first antimicrobial drugs, and paved the way for the antibiotic revolution in medicine. The first sulfonamide was trade named [Prontosil](#), which is a [prodrug](#). Experiments with Prontosil began in 1932 in the laboratories of [Bayer AG](#), synthesized by Bayer chemist [Josef Klarer](#) and tested under the direction of physician/researcher [Gerhard Domagk](#). The first official communication about the breakthrough discovery was not published until 1935



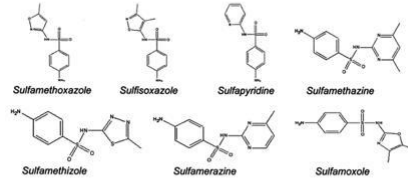
Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

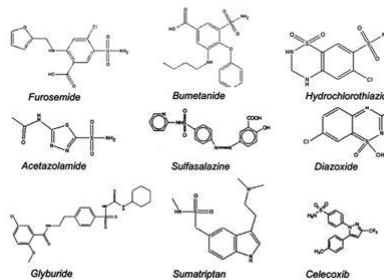
Sulfamidas.



Structures of Sulfonamide Antimicrobials (All Contain an Arylamine Group)



Structures of Other Sulfonamide-Containing Compounds (None Contain an Arylamine Group)

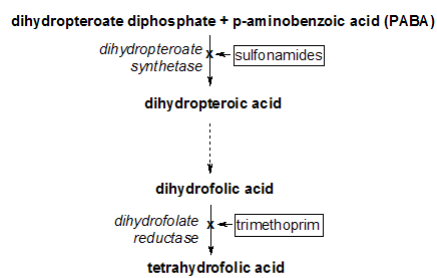


Dr López Sánchez
Febrero 2009

Medscape © <http://www.medscape.com>
www.alergomurcia.com

Sulfamidas antibióticas. Mecanismo de acción.

A **dihydropteroate synthetase inhibitor** is a drug that inhibits the action of **dihydropteroate synthetase**. Most are **sulfonamides**.



DHPS catalyses the conversion of PABA (*para*-aminobenzoate) to **dihydropteroate**, a key step in **folate** synthesis. Folate is necessary for the cell to synthesize **nucleic acids**
http://en.wikipedia.org/wiki/Dihydropteroate_synthetase_inhibitor

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas.

- El 15% de las personas afirman ser alérgicas a 1 o más drogas. Solo en un tercio de los casos esta alergia es real.
 - La alergia a sulfamidas es una de las más frecuentes = 6%
 - Hasta un 60% de SIDA's han tenido R a sulfamidas .
- La posible alergia a sulfonamidas supone un problema clínico frecuente.

Ejemplos.-

- 1.- Hombre de 71 ã, SJS por Septrin, Rash con furosemida, y gliburida, Rash con aminofilina, y griseofulvina. Toleró provocación con torasemida.
- 2.- Hombre 33 ã, Rash macropapular con elementos purpúricos, con gliburida, biopsia de vasculitis leucocitoclástica, previamente Rash generalizado con Septrin.
- 3.- Hombre 57 ã, urticaria edema facial, y disnea con celecoxib (1ª dosis) antes había tomado hidroclotiacida y gliburida. Después vuelve a tomar gliburida – repitiendo el cuadro. 3 semanas después reinicia gliburida+tiacida – nuevo brote

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Sulfonamidas. Reacciones adversas.

Approximately 3% of the general population have adverse reactions when treated with sulfonamide antimicrobials. Of note is the observation that patients with [HIV](#) have a much higher prevalence, at about 60%[\[1\]](#). People who have a hypersensitivity reaction to one member of the sulfonamide class **are likely to have a similar reaction to others**.

Hypersensitivity reactions **are less common in non-antibiotic sulfonamides**, and, though controversial, the available evidence suggests those with hypersensitivity to sulfonamide antibiotics do not have an increased risk of hypersensitivity reaction to the non-antibiotic agents[\[2\]](#).

Two regions of the sulfonamide antibiotic chemical structure are implicated in the hypersensitivity reactions associated with the class.

The first is the **N1 heterocyclic ring**, which causes a **type I hypersensitivity reaction**.

The second is the **N4 amino nitrogen** that, in a stereospecific process, forms reactive metabolites that cause either **direct cytotoxicity or immunologic response**.

The non-antibiotic sulfonamides lack both of these structures

[http://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_\(medicine\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_(medicine))

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas y drogas “sulfur”

Además de las sulfamidas existe un amplio nº de fármacos que contienen azufre (latín=sulphur).- amoxi, captopril, omeprazol, ranitidina,...

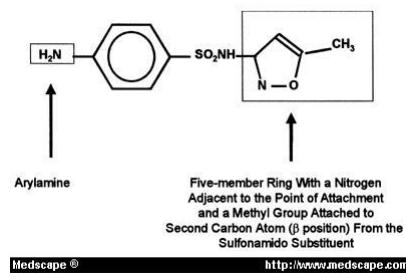
Otros medicamentos contienen sulfatos.- salbutamol

Los sulfitos tb están ampliamente presentes en preparados medicamentosos, y alimentos, como preservativos – provocan un Sdme. de Hs no mediado por mecanismo inmune

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Zonas determinantes.



Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas y drogas “sulfur”

Tras los Betalactámicos las sulfamidas son la 2ª causa de reacción alérgica a antibióticos/quimioterápicos.

Reacción adversa (R adv) es una respuesta no deseada, que aparece utilizando una droga a dosis adecuada con finalidad terapéutica diagnóstica, o preventiva.

Cuando una R adv se genera por mecanismo inmune puede llamarse alérgica . Solo el 6% de R adv son alérgicas

Alergia a sulfamidas. Historia & Epidemiología.



Primer antibiótico sintético para uso clínico; 1930s, Domagk comunica que el prontosisil es tóxico para Staf, y Streptococo = premio Nobel en 1939.

Fleming había comunicado previamente el efecto bactericida de una sustancia derivada del Penicillium, pero hasta 1940s no se produjo en cantidad suficiente para uso clínico.

En 1960s se añade trimetoprim a Smx por su efecto sinérgico

Tras la aparición del SIDA el espectro de reacciones a Sulfa cambió, haciéndose más frecuentes,... 8% de R adv a tmp/smx en época preSIDA

Hasta un 34% de pac con SIDA – profilaxis Pneumocystis, experimentan fiebre, y rash con tmp/smx

Alergia a sulfamidas

1121 pac con tmp/smx desde 1966 a 1980. R adv en el 8%

⇒ 3.7% gastrointestinal



⇒ 3.3 cutánea,

⇒ 1% otras, incluyendo fiebre, vértigo,

trombocitopenia, ac tub renal, Δ creatinina

Las r cutáneas fueron eritema/urticaria/prurito. Nigún caso de St-Johnson, ocurrieron desde 1-3 días, hasta 2 semanas del inicio, > mujeres. Se resolvieron al eliminar la droga.

16. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis.* 1982;4:426–428.

Alergia a sulfamidas en VIH

En pac con SIDA e infección por *P carinii* hasta un 50% sufrieron una R adv, en este grupo las R cutáneas a sulfamidas, y sulfonas, fueron más frecuentes que a Blactámicos.

El advenimiento de tratamiento antiretroviral está cambiando el espectro de reacciones

Jaffe HS, Abrams DI, Ammann AJ, et al. Complications of cotrimoxazole in treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Lancet.* 1983;2:1109–1111.

Alergia a sulfamidas

8000 R en 20ä

- La mayoría (45%) afectaron piel
- 42% fueron importantes (12% de las cutáneas)
- 7% de las importantes fueron fatales
- La frecuencia de aparición se incrementó con la dosis, y el tiempo de uso de la droga

Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *Bull World Health Organ.* 1991; 69:297-304.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Tipos de R alérgica a sulfamidas. Implicaciones inmunológicas.

Se acepta que metabolitos de las sulfamidas via citocromo p450 puedan actuar como haptenos (alergia I Gell/Coombs), el estado de baja acetilación, y o el déficit de glutatión oxidasa que ocurre en los VIH+ podría facilitar las reacciones.

En VIH+, tb aparece un cuadro de fiebre por drogas (1-2 sem tras inicio) + rash morbiliforme que podría estar mediado por mecanismo III. La forma más severa sería un DRESS síndrome.

El Tto. con sulfa antibiótica se reconoce como 1ª causa de SJS/Lyell – Las tiazidas, y las sulfonilureas no implican mayor riesgo.

Las sulfas se contraindican en déficit de glu-6-Pdhasa

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

DRESS Syndrome



Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas.

La reacción alérgica a una droga se debe a interacción entre el fármaco o un metabolito, y el sistema inmune

El Rash, y el Ex fijo son la respuesta alérgica más frecuente frente a las sulfamidas, 1.5-3% de individuos expuestos, hasta 30% en VIH

La urticaria se acepta como una respuesta IgE mediada. En los exantemas más severos, el SJS/TEN, y Eritema Nodoso, se implicarían otros tipos de mecanismos de hipersensibilidad

El Sdme de Hipersensibilidad a Sulfamidas es una constelación de enf suero, rash, fiebre, afectación orgánica/Lupus like, puede ser grave, y asociarse a Eosinofilia

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Mitos, y “Leyendas”.

Cuando un pac ha sufrido una presunta R alérgica a sulfamidas –
 en ocasiones se le han llegado a prohibir compuestos azufrados.-
 amoxi, clopidogrel, captopril, omeprazol, ranitidina, espironolactona, sulindac,
 ... Sulfitos...

Esto no tiene sentido en el momento actual, y estas drogas pueden ser utilizadas con seguridad

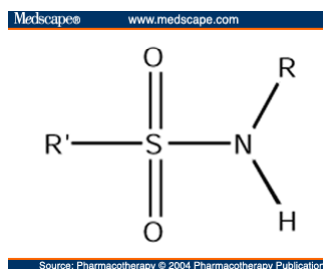
Medicamentos con grupo funcional sulfonamida.- acetazolamida, hctz,
 indapamida, metolazone, valdecoxib, sumatriptan, torasemida,
 zonisamide, ... Algunos departamentos de Farmacia te advierten
 automáticamente de la posibilidad de R cruzada.

Esta reacción cruzada es improbable, y se discute si posible?

Dr López Sánchez
 Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Sulfonamidas. Características estructurales.

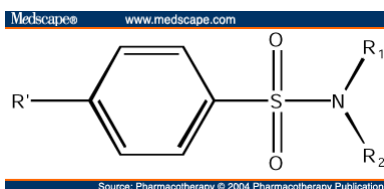


Grupo sulfonamida

Dr López Sánchez
 Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Sulfonamidas. Características estructurales.



Sulfamida antibiótica. "Fórmula general"

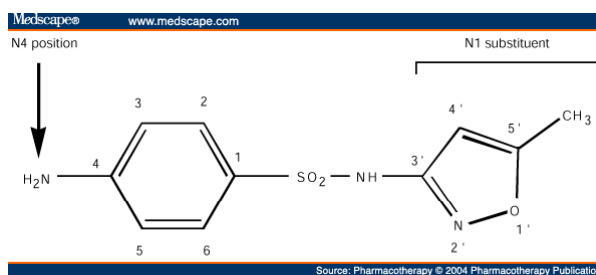
Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Sulfonamidas. Características estructurales.

Base de la sulfamidas antibióticas.

Grupo arilamina en N4, y grupo amino en posición para con respecto al anillo bencénico



Estructura química del sulfametoxazol

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Classification of Immune Responses to Sulfonamide Antibiotics

IgE-mediated reactions such as urticaria, angioedema, hypotension, and anaphylaxis with attendant cardiovascular collapse. Type I reactions usually occur within 30 minutes of drug administration and are more common with parenteral than with oral administration.

Type II (cytolytic or cytotoxic) are responsible for immune-mediated hemolytic anemias, neutropenias, thrombocytopenias, and vasculitides caused by sulfonamide antibiotics. The cytopenias generally become evident within 7-14 days and are often dose dependent.^[17]

Type III (immune complex) reactions also involve IgG and IgM antibodies. Skin, joints, and kidneys are commonly involved. Clinical manifestations of these reactions result from complement activation by immune complexes. These reactions underlie development of classic serum sickness syndromes that occur several days to a few weeks after exposure to an offending drug. Symptoms of serum sickness usually include constellations of fever, vasculitis, lymphadenopathy, and rashes or urticaria.

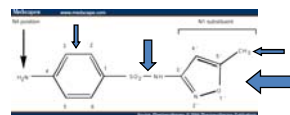
Type IV (cell-mediated immunity or delayed hypersensitivity) reactions are mediated by cytokines released by sensitized T cells. The tissue damage caused by type IV reactions typically requires 48-72 hours to develop and may be responsible for such cutaneous reactions as maculopapular rashes, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis.^[18-20]

Brackett C. Pharmacotherapy, 2004, www.medscape.com

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a Sulfamidas. R tipo I.



En el caso de los antibióticos el punto crítico es el anillo heterocíclico 5-metil-3isoxazol en posición N1, no el núcleo "sulfamida".

Un grupo metilo en posición β en el isoxazol es determinante para la unión a IgE. No se ha detectado IgE frente al grupo N4 arilamina.

No se ha detectado IgE contra el grupo sulfamida, por tanto no existe la alergia a sulfamidas como grupo farmacológico

Tampoco se ha demostrado IgE frente al grupo arilamina (paraminobenzoico).

No existe reactividad cruzada entre sulfas antibióticas, y otras drogas con grupo para.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a Sulfamidas. R tipo no I.

Se han descrito R de tipo II, III, y IV.

Cual es el antígeno?

La N4 hidroxilamina – aparece en hígado dependiendo de citocromo P450, es el metabolito incriminado en la mayoría de R no I.

Como se genera?

La mayoría del Smx es aclarado por acetilación, y glucuronización, cuando estas vías fallan, el metabolismo se desvía hacia el P450 apareciendo mayor cantidad de N4-hidroxilamina, que parece tener “toxicidad” inmunológica, y no inmunológica – se la implica en trombocitopenia, hepatitis, neumonitis, nefritis, Lupus, exantemas/dermatopatías, y el Sdme. clásico de Hipersensibilidad a Sulfamidas.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a Sulfamidas. R tipo no I.

La unión covalente de los metabolitos reactivos a proteínas puede iniciar respuestas T mediadas.

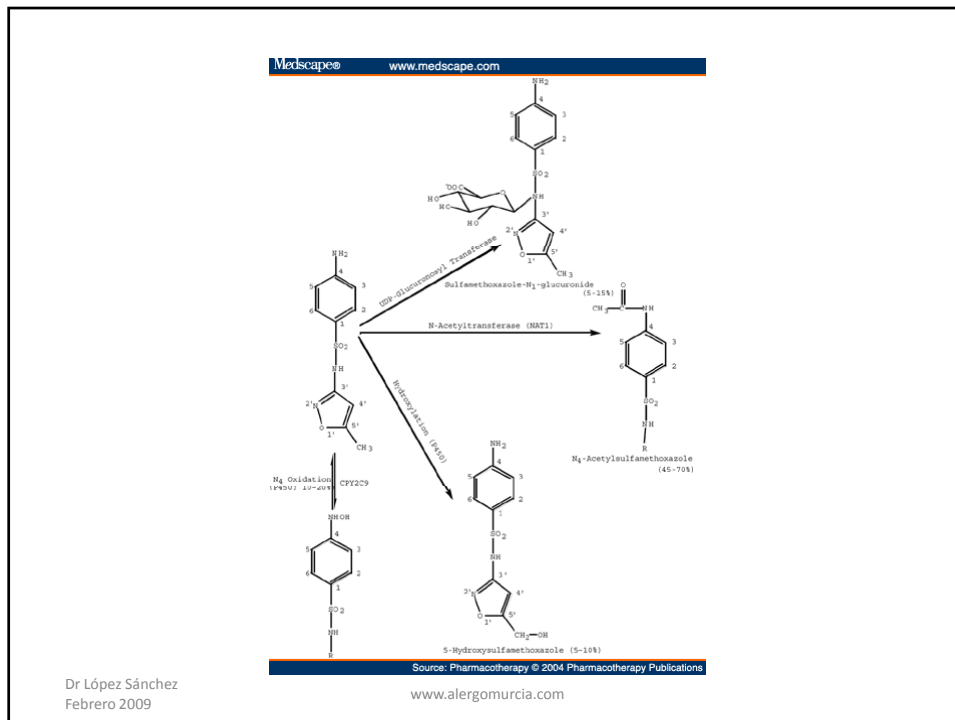
La hidroxilamina es solo parcialmente reactiva pero se autooxida en el citoplasma a nitrosulfonamida, se generan iones superóxido que producen stress oxidativo intracelular, y que en ciertas circunstancias (déficit g6Pdhasa) pueden producir hemólisis.

La necrosis tub renal asociada a sulfas se liga también a hidroxilamina.

Las nitrosulfonamidas además de su acción tóxica directa, son potentes inmunógenos que se unen a Linf T, o proteínas nativas, provocando respuestas tipo Rash/SJS/TEN...

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com



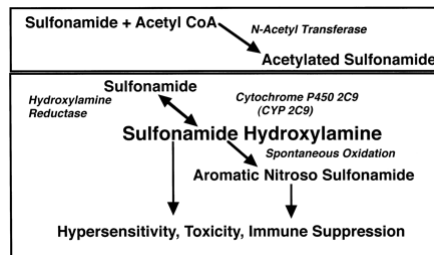
Alergia a Sulfas de tipo no I. Predisposición genética.

Tipos celulares de pacientes con hipersensibilidad a sulfas muestran ser más sensibles a daño inducido por metabolitos que células controles. El HLA-B22 potencia la Hs a smx.

La predisposición genética actúa a varios niveles.- desde reconocimiento erróneo de un antígeno, producción de un metabolito inusual, o eliminación defectiva de un metabolito con acúmulo de un tóxico – esto ocurre en acetiladores “lentos”.

El estado “redox” intracelular de pacientes VIH favorece la conversión de derivados hidroxilamina a metabolitos nitroso – más reactivos

Sulfonamidas. Metabolización.



The FASEB Journal. 1999;13:1688-1698. © 1999 [FASEB](#)

Cytotoxicity of sulfonamide reactive metabolites: apoptosis and selective toxicity of CD8⁺ cells by the hydroxylamine of sulfamethoxazole

DAVID A. HESS¹, MARGARET E. SISSON, HAMZA SURIA¹, JOHN WIJSMAN, RAM PUVANESASINGHAM, JOAQUÍN MADRENAS¹ and MICHAEL J. RIEDER^{1,2}

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia no I a Sulfas. R cruzada con sulfamida no antibiótica.

Datos ►►

-De 969 pac con R alérgica a sulfa antibiótica el 9,9% experimentó R con sulfa no antibiótica

-De 19257 controles solo el 1.6 tuvo R con sulfa no antibiót

Existe pues una cierta R cruzada??

No, ya que la R concurrente a penicilina excedió la frecuencia de R con sulfa no antibiót en el 1er grupo.

Strom, N Eng J Med 2003

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia no I a Sulfas. Patrón de reconocimiento por céls T

En general los tipos de respuesta no I lo son frente a metabolitos, pero tb cabe la posibilidad de reconocimiento por parte de la cél T de una estructura base no modificada, ni haptenizada, -- que podría estar en varias moléculas – provocando por tanto R cruzada; esto está limitado por el HMC, y podría ocurrir en algunos casos de Ex fijo, SJS, TEN - R tipo IV

Existen ejemplos que apuntan esa posibilidad ►

- Hombre 32 ã, Ex fijo con rofecoxib, 4 meses después idem, 1 mes después provocación y reaparición de las lesiones. 2 semanas después reactivación con Septrin == R cruzada?
- Niño 10 ã edad, Ex bulloso con nimesulide, idem en provocación, 8 sem después reactivación con Septrin

Alergia a sulfamidas. Manejo.

Cuales son los test diagnósticos ?

- En el momento actual no existe un test fiable para determinar IgE sérica frente a sulfas
- El tmp/smx puede testarse en ID a dilución 1/100 con respecto a la terapéutica.
- La alergia a sulfamidas sigue siendo pues un diagnóstico clínico 😊😊

Alergia a sulfamidas. Evaluación, y Manejo. 1.

- Historia clínica
- No existe un test fácil, seguro, y definitivo para tipificar el riesgo. El buen sentido clínico, y la consulta con un médico experimentado/Alergólogo deben centrar el problema.
- En la historia se recogerá agente implicado, indicación, vía/dosis, medicación concomitante, relación temporal,...
- La agresividad del estudio debe estar en proporción a la severidad de la reacción previa, y la necesidad actual del fármaco.
- Algún caso de alergia a tmp/smx puede deberse al tmp y no a la sulfa (hasta el 16-19% de SIDA's con R a tmp/smx, no toleraron la provocación con tmp)

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Evaluación, y Manejo. 2.

En general existen 3 vías de aproximación a la alergia a drogas sospechada/confirmada.-

- 1 ► Uso de medicación alternativa de familia química e inmunológica diferente = sin R cruzada.
- 2 ► Estudio/Provocación controlada cuidadosa.
- 3 ► Protocolo de desensibilización.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Manejo.

► Provocación controlada.-

A hacer por Méd experto = Alergólogo en casos de R leve-moderada, con mecanismo aparentemente inmune.

Solo bajo necesidad clínica, con consentimiento informado, sin medicación interferidora (B-bloq, IECAs, antiH1, esteroides?)

Nunca en caso de Dm exfoliativa vs SJS/TEN

Alergia a sulfamidas. Manejo.

Protocolo de desensibilización.-

Se diseñaron para R tipo I a Betalactámicos. Se han desarrollado otros para procesos no tipo I como la R a ac salicílico, alopurinol, o sulfamidas.

Contraindicación estricta en Dm exfoliativa/SJS/ TEN.

Quizá deberían denominarse de hiposensibilización o inducción de tolerancia

Se han publicado varios protocolos en VIH+

Alergia a sulfamidas. Manejo. Protocolo oral rápido de hiposensibilización.

48 pac, el 77% toleraron el fármaco

Table 1. Oral Trimethoprim-Sulfamethoxazole Desensitization Protocol^a

	Trimethoprim, mg	Sulfamethoxazole, mg
Day 1		
9 AM	0.8	4
11 AM	1.6	8
1 PM	4	20
5 PM	8	40
Day 2		
9 AM	16	80
3 PM	32	160
9 PM	40	200
Day 3		
9 AM	80	400 (1 single-strength tablet)

^a Adapted from Caumes et al.⁴³

Caumes E, Guernonprez G, Lecompte C, et al. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 1997;133:465–469.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Manejo. Protocolo oral ambulatorio de hiposensibilización.

Table 2. Oral Ambulatory Incremental Regimen for Patients Sensitive to Trimethoprim-Sulfamethoxazole (3 Doses Given Each Day)^a

Day	Sulfamethoxazole concentration, mg/mL	Volume per dose, mL	Total daily sulfamethoxazole dose, mg
1	0.00002	1, then 3, then 7	0.00022
2	0.0002	1, then 3, then 7	0.0022
3	0.002	1, then 3, then 7	0.022
4	0.02	1, then 3, then 7	0.22
5	0.2	1, then 3, then 7	2.2
6	2	1, then 3, then 7	22
7	20	1, then 3, then 7	220
8	40	5, then 10, then 20	1,400
9 and thereafter		1 double-strength tablet (160 mg/800 mg)	

^a Adapted from Rich et al³⁸ (revised August 20, 2007).

22 pac el 86% lo finalizaron

Rich JD, Sullivan T, Greineder D, Kazanjian PH. Trimethoprim/sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:409–414.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

**Alergia a sulfamidas. Manejo.
Protocolos de hiposensibilización.**

Revisión reciente sobre desensibilización a fármacos

Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:425–443.

Se han publicado protocolos para desensibilización a sulfadiazina en VIH

Moreno JN, Poblete RB, Maggio C, et al. Rapid oral desensitization for sulfonamides in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74:140–146.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

**Alergia a sulfamidas. Manejo.
Protocolos de hiposensibilización.**

- ▶ Si el protocolo finaliza con éxito = el paciente tolera dosis terapéuticas de tmp/smx, el medicamento se mantendrá a diario hasta su finalización – 24-48 h después de suspenderlo puede ocurrir resensibilización.
- ▶ El paciente estará informado y lo tendrá en cuenta para el futuro.

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Reactividad cruzada entre sulfamidas.

No existe R cruzada entre arilaminas (antibióticos), y el resto de sulfas

☹ pero... “la excepción confirma la regla”. ☹☹

El mayor factor de riesgo para una R alérgica a un fármaco es la historia previa de R alérgica con otro medicamento.

- ▶ Datos de 8 millones de pac en 12 ã confirman que los alérgicos a sulfamidas antibiót reaccionaron más frecuentemente a otros antibióticos (Betalactámicos), y viceversa...

Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med.* 2003;349:1628–1635.

- ▶ La mayoría de alérgicos a sulfa antibiótica toleraron el tratamiento con furosemina

Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA, Spielberg SP. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1996; 15:9–50.

Alergia a sulfamidas. Situaciones especiales.

Sulfamidas antibióticas en infección VIH

Desde el advenimiento del TAR ha disminuido el nº de R a sulfas ya que se hace menos Tto profiláctico para *Pneumocystis*. Existen Ttos alternativos como tmp/dapsona (tb problemático en alergia a sulfas), pentamidina, autovaquona, clindamicina/primaquina, trimetrexate/leucovorin

Sulfasalazina en Enf Inflamatoria Intestinal

Es una prodroga de sulfamida que se degrada en el intestino liberando sulfapiridina (inactiva), y 5-aminosalicílico; puede haber problemas en caso de alergia real a sulfamidas – hay preparaciones de 5-ASA aislado

En algún caso especial de Psoriasis, Lupus, Artritis reumatoide, en el que estuviera indicada sulfasalazina podría plantearse un protocolo de desensibilización.

En cualquier caso si la reacción no es grave podría plantearse una desensibilización

Tratamiento diurético en pac con alergia a sulfamidas.

La mayoría de diuréticos de asa son sulfas -- pueden causar reacciones si bien menos frecuentemente que las sulfas antibióticas. Esto se complica porque diuréticos menos potentes.- tiacidas, espironolactona, inh anhidrasa carbónica tb tienen parte sulfa

- En un estudio reciente 24 pac ambulatorios, y 9 pac hospitalizados, toleraron furosemida,

Hemstreet. Pharmacotherapy, 2006

- 34 pac con Htic recibieron furosemida y/o acetazolamida – no presentaron reacciones serias – aunque un 7% de los que recibieron acetazolamida desarrollaron una urticaria

Lee. Am J Ophthalmol, 2004

- El ácido etacrínico era el único diurético potente no sulfamídico = ya no se comercializa – se han publicado protocolos de desensibilización con furosemida/torsemida

Earl. Ann Intern Med, 2003/Juang. J Cardiac Fail, 2005

La mayoría de alérgicos a sulfa antibiótica toleran Tto con furosemida

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Situaciones especiales.

Sulfonilureas

Se han descrito R con SUREas de tipo urticaria, rash fotosensible, y Vasculitis leucocitoclástica. No hay datos fiables de R cruzada con Sulfas antibióticas. Se asume que no existe reactividad cruzada.

Celecoxib

Saphiro. Drug Saf, 2003; provocó 28 pac con alergia a sulfa antibiótica con celecoxib, todos lo toleraron, – incluso 6 pac con test in vivo/in vitro + frente a Smx

En un estudio retrospectivo con datos FDA, la incidencia de SJS fué mayor 5.7/10⁶ en usuarios de celecox, contra un 1.9/10⁶; un 21% aseguraba ser alérgico a sulfas – se propone no usar celecox en esta situación. **La Grenade. Drug Saf, 2005**

Existe la posibilidad –improbable-- de R cruzada celecox/sulfas

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Situaciones especiales.

Sulfona/Dapsona

Es una diaminodifenilsulfona – no una sulfamida. Se utiliza en Dermatitis Neutrofílicas, Lepra, Pneumocysti, Malaria; existe un Sdme. De Hs a sulfonas.- Fiebre, Rash, Hepatitis, Linfadenopatía, anemia hemolít., similar al descrito con sulfas.

No está claro si puede existir R cruzada con sulfas -- Pac VIH usualmente toleran mejor dapsona, que Smx, pero solo el 50% de los reactivos a una droga toleraron la otra. **Blum, J Acquir Immne Def Syndr, 1992.** Se han publicado protocolos de desensibilización a sulfonas

Alergia a sulfamidas. Conclusión. 1.

Las R inmunológicas a sulfamidas y drogas relacionadas pueden ser un problema para el médico, y el paciente.

El término alergia a sulfas es impreciso, incorrecto, y debería ser abandonado.

El reconocimiento de los tres tipos de sulfas es importante. Las relaciones inmunoquímicas entre los grupos son complejas, y no totalmente elucidadas.

La mayoría de las reacciones frente a sulfonilalrilaminas=sulfa antibiótica, y sulfonas son el resultado de un mecanismo múltiple tóxico-inmunológico

Alergia a sulfamidas. Conclusión. 2.

La R cruzada entre sulfamidas antibióticas reside en el fragmento N1, y no en el N4 = arilamina.

La mayoría de R de hipersensibilidad a sulfas son **no I** y se deben a metabolitos citotóxicos/inmunogénicos como hidroxilamina, y nitrosaminas, y no al propio al propio grupo sulfonamida – **salvo en situaciones especiales**.

Las sulfas no antibióticas **no** deben evitarse de forma rutinaria en alergia a sulfa antibiótica.

Persisten dudas en el caso de reacciones T dependientes

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a sulfamidas. Bibliografía.

► Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs

Donald A Dibbern Jr, MD, and Anthony Montanaro, MD

VOLUME 100, FEBRUARY, 2008

ANNALS OF
Allergy, Asthma
& Immunology

► Practical Issues in the Management of Hypersensitivity Reactions: Sulfonamides

Stephen A. Tilles, MD, Departments of Medicine and Pediatrics, Division of Allergy and Clinical Immunology, and the Allergy and Asthma Clinic, Oregon Health Sciences University, Portland
South Med J 94(8):810-812, 2001. © 2001 Southern Medical Association

Medscape
from MIMS

► Likelihood and Mechanisms of Cross-Allergenicity Between Sulfonamide Antibiotics and Other Drugs Containing a Sulfonamide Functional Group

Carolyn C. Brackett, Pharm.D.; Harleen Singh, Pharm.D.; John H. Block, Ph.D.
Pharmacotherapy 24(7):856-870, 2004. © 2004 Pharmacotherapy Publications

Medscape
from MIMS

Dr López Sánchez
Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Alergia a Sulfamidas. Cutaneous and Potentially Serious Allergic Manifestations

Anaphylaxis or Anaphylactoid Reaction
 Angioedema/Urticaria
 Serum Sickness or Serum Sickness-Like Reaction
 Stevens-Johnson Syndrome
 Toxic Epidermal Necrolysis

Other Skin Eruptions

Fixed drug eruption.
 Photosensitivity is subdivided into phototoxic and photoallergic reactions.
 Lupus erythematosus.

Practical Issues in the Management of Hypersensitivity Reactions: Sulfonamides
 [South Med J 94(8):810-812, 2001. © 2001 Southern Medical Association]



Dr López Sánchez
 Febrero 2009

www.alergomurcia.com

Signs and Symptoms That Suggest an Allergic Reaction May Become Progressively More Serious



Clinical Signs/Symptoms

- Arthralgia or arthritis
- Blisters or epidermal detachment
- Confluent erythema
- Enlarged lymph nodes
- Facial edema or central facial involvement
- High fever (>40°C)
- Hypotension
- Mucus membrane erosions
- Palpable purpura
- Positive Nikolsky's sign*
- Shortness of breath
- Skin necrosis
- Skin pain
- Swelling of the tongue
- Urticaria
- Wheezing

Laboratory Findings

- Abnormal liver function test results
- Eosinophilia (>1,000/mm³)
- Lymphocytosis with atypical lymphocytes *Outer layer of epidermis separates readily from basal layer with lateral pressure.

Practical Issues in the Management of Hypersensitivity Reactions: Sulfonamides
 [South Med J 94(8):810-812, 2001. © 2001 Southern Medical Association]

Dr López Sánchez
 Febrero 2009

www.alergomurcia.com