

J. A. Navarro
Echeverría^a, O. Villarreal
Balza de Vallejo^b,
I. Jáuregui Presa^c

Unidades de Alergología de los
hospitales ^aZumárraga
(Guipúzcoa), ^bMendaro
(Guipúzcoa), y ^cBasurto
(Bilbao), Servicio Vasco de
Salud/Osakidetza.

Caso Clínico

Valor diagnóstico de las pruebas cutáneas en tres casos de reacción tardía por clindamicina

La clindamicina es un derivado sintético de la lincomicina cuyo espectro de acción incluye la mayor parte de los anaerobios y grampositivos. Es un agente muy utilizado en infecciones hospitalarias, con un índice relativamente bajo de reacciones de hipersensibilidad. Se descubren los casos de tres pacientes que recibieron clindamicina en asociación con otros fármacos y que presentaron erupciones cutáneas tardías, y en los que las pruebas epicutáneas y/o intradérmicas con clindamicina mostraron un resultado positivo que se consideró de valor diagnóstico.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Mujer de 43 años con antecedentes de anemia ferropénica secundaria a metrorragias disfuncionales, en tratamiento hormonal (gestodeno+etinilestradiol), que recibió clindamicina oral por infección dentaria durante diez días. Tres días después fue ingresada por presentar erupción cutánea papuloeritematosa no pruriginosa, de comienzo en tronco y rápidamente generalizada, junto con febrícula (38°C), sin afectación de mucosas y sin otros síntomas sistémicos. Al ingreso mostraba leucocitosis ($13 \times 10^9/l$) con neutrofilia (81%) y el resto de los datos complementarios (bioquímica sanguínea, análisis de orina y sedimento, estudio de coagulación, IgE, radiología de tórax; serologías frente a mycoplasma, Legionella, fiebre Q y Chlamydia) fueron normales o negativos. El episodio evolucionó a la curación completa con corticoides y antihistamínicos en 15 días. La paciente continuó con su tratamiento hormonal.

Caso 2. Varón de 77 años con antecedentes de hepatopatía crónica, hiperuricemia y nefropatía por depósitos de IgA, en tratamiento habitual con alopurinol y diuréticos (tiacida+amiloride). En el curso de un tratamiento con clindamicina y metamizol magnésico presentó erupción papular confluyente sobre una base de intenso eritema universal, muy pruriginosa, que evolucionó a la curación en una semana con descamación en grandes placas. Después siguió tolerando su tratamiento habitual con alopurinol y diuréticos.

Caso 3. Mujer de 60 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hiperuricemia controladas con dieta, hipercolesterolemia en tratamiento habitual con lovastatina y poliartritis en tratamiento habitual con aceclofenaco, así como varias intervenciones quirúrgicas, entre las que se incluía hemitiroidectomía por bocio nodular, apendicectomía, ooforectomía derecha por quiste y esplenectomía. Recibió tratamiento con clindamicina durante 10 días por un cuadro de gingivitis, sin mejoría, que se sustituyó a partir del undécimo día por espiramicina y metronidazol. Desde el duodécimo día comenzó con fiebre superior a 40°C y erupción maculopapular eritematosa, confluyente, con afectación de cuero cabelludo y de mucosa oral (enanema añadido a lesiones gingiva-

Correspondencia:
Ignacio Jáuregui Presa
Unidad de Alergia
Hospital de Basurto
Avda. de Montevideo 18
48013 Bilbao
E-mail: ijp01b@saludalia.com

Tabla I. Pruebas cutáneas con clindamicina

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Prick (15 mg/mL)	(-)	NR	NR
IDR (15 mg/mL)			
Inmediata	(-)	(-)	NR
Tardía	(+)	(+)	
Epicutánea			
10 % vas.	(+++)	(+++)	NR
Comp. triturado en vas.	NR	NR	(+++)

IDR=Intradermorreacción

NR=No realizada

(+)=Positividad con desarrollo de pápula y eritema a las 24 horas.

(+++)=Positividad con desarrollo de eritema y vesículas hasta el quinto día.

les previas), con afección del estado general, por lo que ingresó (fig 1). Al ingreso presentaba leucocitosis ($35 \times 10^9/l$) con desviación izquierda, glucemia 229 mg/dL y gamma-GT 54; el resto de la analítica sanguínea era normal. El sedimento urinario mostró indicios de proteinuria. Los hemocultivos y las serologías frente a Brucella, Salmonella, hepatitis A, B y C fueron negativas. Las pruebas reumáticas, incluidos el factor reumatoide, las antiestreptolisinas, y los anticuerpos antinucleares fueron negativas. Las radiografías de tórax y simple de abdomen fueron normales, en el segundo día de la erupción se tornó biopsia cutánea, informada como compatible con eritema multiforme, con estudio de inmunofluorescencia negativo. La paciente evolucionó a la mejoría clínica progresiva a partir del tercer día tras tratamiento con sueros y corticoides intravenosos a altas dosis, insulina NPH y vancomicina, con resolución completa del cuadro cutáneo en 2 a 3 semanas y normalización de los parámetros analíticos alterados. Con posterioridad, la paciente toleró su tratamiento habitual con aceclofenaco y lovastatina.

MÉTODOS

Pruebas cutáneas con clindamicina

Las pruebas cutáneas en *prick*, intradermorreacción (IDR) y epicutáneas realizadas en los tres pacientes se resumen en la tabla I. Como puede observarse, las pruebas epicutáneas con clindamicina (fig. 2) fueron positivas en los tres pacientes, con controles negativos y en los casos 1



Fig. 1. Caso 3. Aspecto de la erupción cutánea en el 2º día de ingreso.



Fig. 2. Caso 2. Prueba epicutánea con clindamicina al 10% en vas. Lectura a las 48 horas.

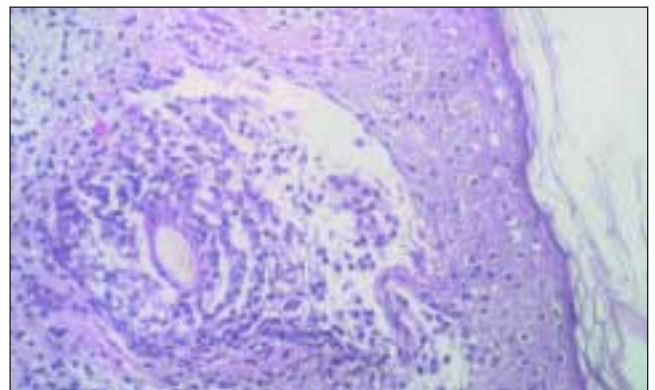


Fig. 3. Caso 2. Biopsia de la prueba epicutánea. Infiltrado inflamatorio perivascular a expensas de linfocitos y eosinófilos, edema en dermis papilar y necrosis de queratinocitos.

y 2, además se objetivaron pruebas intradérmicas positivas en lectura tardía. En el caso 2 se obtuvo biopsia de la intradermorreacción positiva, que mostraba un intenso infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos y abundantes eosinófilos, con vesículas subepidérmicas y necrosis de queratinocitos (fig. 3).

Tabla II. Reacciones adversas a clindamicina**Efectos gastrointestinales**

- Diarrea (2-20%)
- Colitis pseudomembranosa (0,01-0,1%)
- Anorexia
- Náuseas y vómitos
- Flatulencia
- Distensión abdominal
- Elevación de las cifras de transaminasas

Reacciones de hipersensibilidad

- Erupción morbiliforme diseminada, de leve a moderada
- Urticaria
- Angioedema
- Anafilaxia
- Dermatitis de contacto
- Pustulosis local o diseminada
- Vasculitis
- Linfadenitis
- Fiebre medicamentosa
- Eosinofilia
- Eritema multiforme
- Necrolisis epidérmica tóxica

Otras

- Tromboflebitis tras infusión intravenosa
- Discrasias sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia)
- Potenciación de agentes curarizantes.

Otros estudios alérgicos

En el caso 1, se realizaron pruebas cutáneas en *prick* con lincomicina, de resultado negativo en lectura inmediata. En el caso 2 se obtuvieron pruebas cutáneas y de provocación negativas con metamizol magnésico. En el caso 3 se realizaron pruebas cutáneas y de provocación frente a espiramicina, metronidazol y aceclofenaco, con resultados negativos.

DISCUSIÓN

La clindamicina, derivado sintético de la lincomicina, es el antibiótico más empleado del grupo de las lincosaminas. Su espectro de acción incluye la mayor parte de los aerobios grampositivos y los anaerobios y, usada en combinación con otros agentes, es activa también frente a algunos protozoos como *Toxoplasma gondii* o *Pneumocystis carinii*¹. Por todo ello, es un agente muy utilizado en infecciones hospitalarias, sobre todo en combinación con agentes activos frente a bacilos gramnegativos.

Entre las reacciones adversas descritas para clindamicina (tabla II), las más comunes son las digestivas y las manifestaciones de hipersensibilidad. Entre los efectos gastrointestinales, el más frecuente es la diarrea (entre el 2 y el 20% de los tratados) y el más temible la colitis pseudomembranosa por sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, que aunque muy rara (0,01 a 0,1%) puede ser mortal².

En general, se afirma que la clindamicina muestra una baja frecuencia de reacciones de hipersensibilidad³. De éstas, la más común es la erupción morbiliforme generalizada, de leve a moderada, que puede presentarse hasta en el 10% de los pacientes tratados entre la primera y la segunda semana de tratamiento⁴. También se han descrito urticarias con angioedema⁴, angioedema aislado⁵, reacciones anafilácticas con detección de hemaglutininas específicas⁶, dermatitis de contacto tras aplicación tópica^{7,8}, pustulosis facial⁹ o generalizada¹⁰, vasculitis¹¹, linfadenitis¹², y toxicodermias graves^{13,14}.

Los tres casos que presentamos corresponden a pacientes con la característica común de haber recibido clindamicina en asociación con otros fármacos, que presentaron erupciones cutáneas tardías en el curso de dicho tratamiento, con afección sistémica en dos de los casos, y en los que la prueba epicutánea con clindamicina mostró un resultado muy positivo que consideramos de valor diagnóstico etiológico. Además, en los dos casos en los que se realizaron pruebas intradérmicas, se obtuvo una respuesta tardía positiva, lo cual apoya su uso como prueba diagnóstica, al igual que en otras reacciones adversas medicamentosas^{15,16}. De acuerdo con la nomenclatura revisada de la EAACI para la clasificación de hipersensibilidad medicamentosa¹⁷, los casos se englobarían en el epígrafe de *alergia medicamentosa no mediada por IgE*.

En la literatura (Medline 1966-2001) sólo hemos encontrado una referencia aislada de parches positivos con clindamicina tras administración sistémica, en un caso de erupción morbiliforme generalizada, en el que las pruebas cutáneas en *prick* e IDR fueron negativas en lectura inmediata¹⁸. No sorprende, sin embargo, que un medicamento sospechoso de erupción cutánea tardía pueda producir en pruebas epicutáneas una respuesta T específica localizada de características similares a la enfermedad clínica. Así se ha visto para otros fármacos responsables de toxicodermias graves, tales como los anticonvulsivantes¹⁹⁻²² o los propios antibióticos betalactámicos¹⁶.

Muchas reacciones medicamentosas cutáneas tardías coinciden con factores tales como polimedicación simultánea, inmunodepresión o enfermedades consuntivas. En

nuestros pacientes, en los casos 2 y 3 concurren circunstancias de inmunodepresión relativa (hepatopatía crónica y nefropatía por depósitos de IgA en el caso 2 y esplenectomía en el caso 3) que pudieron actuar como cofactores necesarios. Asimismo, todos los pacientes recibían simultáneamente otras medicaciones, aunque o bien los pacientes siguieron tolerándolas después del episodio, o bien las pruebas cutáneas y de provocación con estos otros fármacos concomitantes fueron negativas.

En nuestra experiencia, las pruebas epicutáneas e intradérmicas en lectura tardía con clindamicina pueden resultar diagnósticas en los casos de reacciones tardías cuando este antibiótico está incluido entre los agentes etiológicos potenciales. En nuestra opinión, es obligada la realización de pruebas epicutáneas con los fármacos sospechosos, dados su bajo coste y su morbilidad mínima o nula, en todas aquellas toxicodermias en las que la lesión tisular incluya características de reacción de hipersensibilidad celular. Igualmente, las pruebas intradérmicas en lectura tardía pueden apoyar el diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo. Clindamicina. En: Antibióticos, uso sistémico. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001. Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
2. Gorbach SL. Antibiotics and *Clostridium difficile* [editorial]. N Engl J Med 1999; 341: 1690-1691.
3. Mazur N, Greenberger PA, Regalado J. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 443-445.
4. Vidal C, Iglesias A, Sáez, Rodríguez M. Hypersensitivity to clindamycin. DCIP 1991; 25: 317.
5. Segars LW, Threlkeld KR. Clindamycin-induced lip and nasal passage swelling. Ann Pharmacother 1993; 27: 885-886.
6. Lochmann O, Kohout P, Vymola F. Anaphylactic shock following the administration of clindamycin. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1977; 21: 441-447.
7. De Groot AC. Contact dermatitis to clindamycin. Contact Dermatitis 1992; 8: 428.
8. Vejlstrop E, Menné T. Contact dermatitis from clindamycin. Contact Dermatitis 1995; 32: 110.
9. De Kort WJA, De Groot AC. Clindamycin allergy presentig as rosacea. Contact Dermatitis 1989; 20: 72-73.
10. Schwab RA, Vogel PS, Warschaw KE. Clindamycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. Cutis 2000; 65: 391-393.
11. Lambert WC, Kolber LR, Proper SA. Leukocytoclastic angiitis induced by clindamycin. Cutis 1982; 30: 615-619.
12. Southern PM Jr. Lymphadenitis associated with the administration of clindamycin (brief clinical observation). Am J Med 1997; 103: 163-164.
13. Paquet P, Schaaf-Lafontaine N, Plerard GE. Toxic epidermal necrolysis following clindamycin treatment. Br J Dermatol 1995; 132: 665-666.
14. Muñoz D, del Pozo MD, Audicana M, Fernández E, Fernández de Corres L. Erythema multiforme-like eruption from antibiotics of 3 different groups. Contact Dermatitis 1996; 34: 227-228.
15. Navarro JA, Audicana MT, Villas F, Joral A, Garmendia J, Muñoz D, Zubizarreta J. Intradermal testing of fixed drug eruption. Allergy 1996; 51: 963-964.
16. Alonso A, Barranco P, Cabañas R, López-Serrano MC. Erythema multiforme from betalactams with positive cutaneous tests. J Investing Allergol Clin Immunol 1999; 9: 401-402.
17. Johansson SGO, et al. A revised nomenclature for Allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-824.
18. Vicente J, Fontela JL. Delayed reaction to oral treatment with clindamycin. Contact Dermatitis 1999; 41: 221.
19. Alcántara Villar M, García Selles FJ, Martínez Escribano J, López Sánchez JD. Positividad de la prueba del parche con fenitoína en un caso de síndrome de Stevens-Johnson. Alergol Immunol Clin 2001; 16: 174-176.
20. Galindo Bonilla PA, Romero Aguilera G, Feo Brito F, Gómez Torrijos E, García Rodríguez R, Cortina de la Calle P, et al. Phenytoin hypersensitivity syndrome with positive patch test. A possible cross-reactivity with amitriptyline. J Invest Allergol Clin Immunol 1998; 8: 186-190.
21. Vaillant L, Camenen I, Lorette G. Patch testing with carbamazepine: reinduction of an exfoliative dermatitis. Arch Dermatol 1989; 125: 299.
22. Machet L, Vaillant L, Dardaine V, Lorette G. Patch testing with clobazam: relapse of a generalized drug eruption. Contact Dermatitis 1992; 26: 347-348.