

ALERGIA A ANTIBIÓTICOS

Dr. Jaume Martí Garrido

Ante un paciente que refiere el antecedente de reacción adversa a un antibiótico, es necesario buscar alternativas terapéuticas seguras. Para ello es recomendable la evitación del antibiótico referido y todos los que pertenezcan al mismo grupo químico. En caso de ser necesaria o recomendable la administración de los antibióticos implicados, se puede solicitar la realización de una valoración por parte del Servicio de Alergología.

BETALACTÁMICOS: PENICILINAS Y DERIVADOS

Constituyen la causa más frecuente de alergia a medicamentos en el medio hospitalario. Sin embargo sólo uno de cada 10 pacientes con este diagnóstico es realmente alérgico a betalactámicos.

- **PENICILINAS**

Son los betalactámicos más utilizados, tanto en entorno ambulatorio como hospitalario. Sin embargo, un 10-15% de los pacientes refieren ser alérgicos a estos antibióticos, que constituyen la causa más frecuente de consultas por alergia inducida por fármacos.

Las penicilinas pueden inducir reacciones de hipersensibilidad tanto inmediatas como tardías.

Sin embargo, el 90-99% de los pacientes que dicen ser alérgicos a una penicilina en realidad no lo son. Por ello hay que discernir entre una verdadera alergia y una reacción adversa, como un rash cutáneo por aminopenicilinas en contexto infeccioso, síntomas de intolerancia gastrointestinal o efectos adversos de otra índole.

Además, es importante saber que los pacientes realmente alérgicos a penicilinas pueden presentar una aparente tolerancia inicial con las primeras dosis, si durante años no han tenido contacto con estos antibióticos. Sin embargo, la reacción alérgica se presentará al prolongar el tratamiento. Por ello el papel del alergólogo es fundamental para establecer el riesgo de recurrencia de una reacción alérgica.

SERVICIO DE ALERGIA

Las penicilinas, de acuerdo a sus características químicas se dividen en subgrupos (Tabla 1),

Tabla 1. Clasificación de las penicilinas según sus características químicas.

Penicilinas naturales	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G • Penicilina V
Penicilinas resistentes a penicilasa	<ul style="list-style-type: none"> • Meticilina • Naftacilina • Oxacilina • Cloxacilina • Dicloxacilina
Aminopenicilinas	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina • Ampicilina • Bacampicilina
Carboxipenicilinas	<ul style="list-style-type: none"> • Carbenicilina • Ticarcilina
Ureidopenicilinas	<ul style="list-style-type: none"> • Azlocilina • Mezlocilina • Piperacilina

Los pacientes alérgicos a las penicilinas, pueden serlo por reconocimiento específico del anillo betalactámico o de los radicales diferenciales. Se han investigado diversas moléculas antigénicas, llamadas determinantes antigénicos mayores y menores, que pueden ser reconocidas por los anticuerpos IgE específicos de los pacientes alérgicos (Tabla 2).

Tabla 2. Moléculas antigénicas de las penicilinas.

Determinante antigénico mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpeniciloil-polilisina (PPL)
Determinante antigénico menor	<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpenicilina • Bencilpeniciloato

SERVICIO DE ALERGIA

	<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpeniloato
Cadena lateral	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina y ampicilina

Las cadenas laterales de algunas penicilinas y cefalosporinas, pueden ser idénticas, pudiendo producirse reacciones alérgicas cruzadas (Tabla 3)

Tabla 3. Cadenas laterales comunes entre aminopenicilinas y cefalosporinas.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ La amoxicilina comparte su misma cadena lateral con cefadroxilo, cefprozilo y cefatrizina.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La ampicilina comparte su misma cadena lateral con cefaclor, cefonicid, cefalexina, cefradina, cefaloglicina, cefroxadina y loracarbef (carbapenem).

• **CEFALOSPORINAS**

Junto a las penicilinas, son los betalactámicos más utilizados.

Además del anillo betalactámico, tienen otro dihidrotiazínico.

Existen las de 1ª, 2ª, 3ª, 4ª y 5ª generación, siendo las primeras más útiles para grampositivos y las últimas para gramnegativos.

La incidencia de reacciones alérgicas está entre 1-3%. También pueden ser responsables de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato o tardío.

A diferencia de las penicilinas, las cefalosporinas poseen dos cadenas laterales, por lo que la reactividad cruzada entre ellas es más compleja y no está muy estudiada. Hay casos de reconocimiento de la molécula entera, o bien de uno de los anillos y alguna cadena lateral, o bien a cualquiera de sus dos cadenas laterales o parte de ellas (Tabla 4)

Tabla 4. Reactividad cruzada entre cefalosporinas y con las penicilinas.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ El riesgo de reacción cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de 1ª generación con cadena lateral diferente es de un 10% aproximadamente. Esta reactividad cruzada puede aumentar hasta 30% cuando existen cadenas laterales similares.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entre penicilinas y cefalosporinas de 2º y 3º generación es de un 3% aproximadamente.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entre dos cefalosporinas con misma cadena lateral es <40%.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La amoxicilina comparte su misma cadena lateral con cefadroxilo, cefprozilo y cefatrizina, por lo que existe gran reactividad cruzada.

SERVICIO DE ALERGIA

- | |
|--|
| ▪ La ampicilina comparte su misma cadena lateral con cefaclor, cefonicid, cefalexina, cefradina, cefaloglicina, cefroxadina y loracarbef (carbapenem), por lo que existe gran reactividad cruzada. |
| ▪ Cefuroxima, ceftriaxona, cefazolina y cefixima suelen dar reacciones selectivas, por lo que los pacientes sensibilizados a una de ellas reaccionaran con menor frecuencia a las demás. |

• CARBAPENEMES

Incluyen: imipenem, ertapenem y meropenem.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad es <3%.

Suelen dar reacciones cutáneas tipo exantema.

La reactividad cruzada con penicilinas o cefalosporinas es infrecuente, pero parece existir elevada reactividad cruzada dentro del grupo (Tabla 5).

Tabla 5. Reactividad cruzada entre carbapenemes con penicilinas y cefalosporinas.

- | |
|--|
| ▪ Reactividad cruzada entre penicilinas e imipenem: 1-10%. |
| ▪ Nula o muy poca reactividad cruzada entre penicilinas y meropenem. Por ello se ha de reconsiderar la evitación de estos fármacos en pacientes alérgicos a las penicilinas. |
| ▪ Nula o muy poca reactividad cruzada entre cefalosporinas y carbapenems. |

• MONOBACTANOS

Los pacientes alérgicos a betalactámicos toleran aztreonam.

Se han descrito reacciones selectivas (incluso con la primera dosis), con tolerancia a otros betalactámicos.

Las reacciones suelen deberse al reconocimiento de la cadena lateral, más que al anillo β -lactámico.

Ceftazidima y aztreonam comparten la misma cadena lateral, por lo que presentan reactividad cruzada.

También pueden inducir reacciones retardadas: rash, con o sin eosinofilia así como eritema multiforme.

SERVICIO DE ALERGIA

- **ÁCIDO CLAVULÁNICO**

Hay casos aislados de sensibilización a este compuesto y se dispone de reactivos para su diagnóstico específico.

La reactividad cruzada con los otros betalactámicos es poco frecuente. El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva.

- **OTROS:**

- Cefamicinas y oxacefémicos. De interés excepcional.
- Piperacilina-tazobactam: Como combinación de dos fármacos (betalactámicos) debe tenerse en cuenta el potencial riesgo de reactividad cruzada con cada uno de los fármacos, especialmente con las aminopenicilinas.

QUINOLONAS

Las quinolonas son la segunda causa de alergia a antibióticos por detrás de los betalactámicos.

Se estima que producen reacciones de hipersensibilidad inmediata con una prevalencia de 2-3%.

Ciprofloxacino es la quinolona que más se ha relacionado con las reacciones de hipersensibilidad, debido a su uso más extendido. Sin embargo moxifloxacino es la que parece tener mayor capacidad de inducir reacciones anafilácticas.

Se trata de compuestos con capacidad irritante, por lo que es importante conocer la vía de administración. La administración parenteral de quinolonas produce con relativa frecuencia síntomas irritativos como calor y eritema local en la zona de administración.

La reacción más frecuente de hipersensibilidad es el exantema de aparición tardía, en general autolimitado. También pueden inducir reacciones de gravedad incluyendo anafilaxia, fototoxicidad, urticaria/angiodema, etc.

La reactividad cruzada entre quinolonas no está bien establecida, y varía según los estudios realizados. El alergólogo debe indicar si procede comprobar tolerancia a quinolonas alternativas ante una reacción de gravedad.

SERVICIO DE ALERGIA

OTROS ANTIBIOTICOS

- **MACRÓLIDOS, AMINOGLICÓSIDOS, SULFAMIDAS y TETRACICLINAS:** Deben evitarse hasta estudio alergológico pertinente.

REFERENCIAS:

- Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, Khan N, Pirmohamed M, Clark AT, Nasser SM; Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. Clin Exp Allergy 2015;45:300-27.
- Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. Clin Biochem 2015;48:716-39.