

### MANEJO DE PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINAS



**Las reacciones alérgicas (RAL) a medicamentos** son “*efectos adversos no explicables por la acción farmacológica, en las que están implicados mecanismos inmunológicos que son recurrentes si el paciente se expone de nuevo al fármaco*”<sup>1</sup>. Constituyen el segundo motivo de consulta de los Servicios de Alergología<sup>2</sup> (47,29% por hipersensibilidad a AINES; 18,12% por betalactámicos), siendo la amoxicilina con o sin clavulánico el betalactámico que más reacciones produce<sup>3</sup>.

Los betalactámicos (BL) son los antibióticos más utilizados tanto en el ámbito de atención primaria como hospitalaria, y más del 90% de los pacientes que dicen ser alérgicos a una penicilina en realidad no lo son<sup>4</sup>. La presencia de erupciones no pruriginosas y no urticariales en pacientes que están siendo tratados con penicilinas no deben considerarse de origen alérgico, ni ser una contraindicación para el uso de BL. Tampoco las manifestaciones como náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, que probablemente sean consecuencia de algún tipo de intolerancia<sup>5</sup>.

**Es muy importante reconsiderar las sospechas de alergia a la penicilina y confirmarlas con estudios alergológicos**, porque las alternativas antibióticas que se están prescribiendo muchas veces de forma indefinida, suelen ser de espectro más amplio, pueden incrementar el riesgo de colonización e infección por organismos multirresistentes, el riesgo de infecciones por *Costridium difficile* y otras reacciones adversas graves.

A la hora de realizar el estudio alergológico hay que tener en cuenta, que es preferible su realización de forma ambulatoria, con el paciente estable sin otro cuadro agudo, que realizarlo durante un ingreso hospitalario.

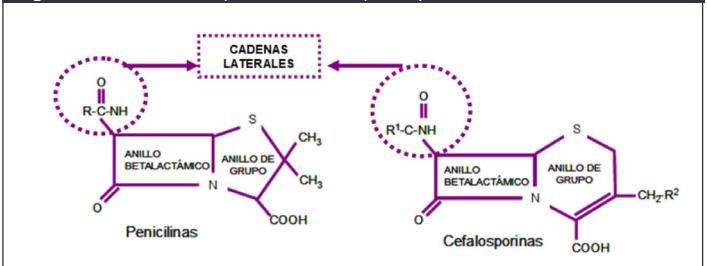
Además, hay que mejorar en otros aspectos como:

- 1. El manejo de las reacciones cruzadas** entre BL, para lo cual resulta necesario conocer algunos conceptos básicos de la **estructura química de éstos**.
- 2. El procedimiento de actuación en pacientes con RAL a la penicilina**, para lo cual es imprescindible reconocer el **tipo de reacción alérgica** que ha manifestado el paciente.

Los BL comparten un anillo de 4 carbonos, denominado “**anillo betalactámico**”. Además, cada tipo de BL posee un “**anillo de grupo**” característico, así las penicilinas un anillo tiazolidínico, las cefalosporinas uno de dihidrotiazina, los carbapenémicos uno de 5 carbonos y los monobactámicos no poseen sino el anillo BL. Por otro lado, todos tienen al menos una “**cadena lateral**”, que puede ser idéntica a la de otros BL pese a pertenecer a diferentes grupos (Figura 1).

Las **reacciones cruzadas** entre BL en pacientes con una RAL confirmada a penicilinas están basadas en la respuesta inmunológica a la formación de determinantes antigénicos a partir de las estructuras similares del anillo central y/o de sus cadenas laterales<sup>5,7,8</sup>.

**Figura 1:** Estructura química de los principales betalactámicos.



#### 1. Manejo de las reacciones cruzadas entre betalactámicos en pacientes alérgicos a penicilinas<sup>5,7,8</sup>

En los pacientes que han sufrido hipersensibilidad inmediata tipo 1, se ha demostrado que existe este riesgo de reacciones cruzadas (Tabla 2)<sup>9,10</sup>.

- **Entre las distintas penicilinas:** existe reactividad cruzada entre todas las penicilinas por las similitudes en la estructura común de anillo central y también de sus cadenas laterales. Si un paciente tiene una verdadera alergia confirmada a una penicilina, en principio se deben evitar todas las penicilinas. Hay que tener en cuenta que las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina, ciclacilina y bacampicilina), poseen una cadena lateral idéntica, y es cada vez más habitual ver pacientes con alergia selectiva a dicha cadena y no al anillo betalactámico, por tanto algunos casos podrían tolerar la penicilina, pero este punto debe confirmarse mediante estudio alergológico<sup>11</sup>.
- **Entre penicilinas y cefalosporinas de primera generación:** existe reactividad cruzada del 10% por la similitud de sus cadenas laterales (excluyendo la cefazolina), que si son idénticas alcanza el 30%, como ocurre con amoxicilina y cefadroxilo<sup>12</sup>.
- **Entre penicilinas y cefalosporinas de segunda generación:** la reactividad cruzada, aún es menor que con las de primera, y cefuroxima es la que menor riesgo presenta<sup>13</sup>.
- **Entre penicilinas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación:** no se suele presentar dicha reactividad, ya que su estructura química no es tan similar<sup>13</sup>.
- **Entre penicilinas y carbapenémicos (imipenem, ertapenem, meropenem):** se ha constatado una reactividad cruzada del 0,9% entre penicilinas e imipenem<sup>14</sup>, y de un 1% con meropenem<sup>15</sup>.
- **Entre penicilinas y monobactámicos (aztreonam):** tienen una reactividad cruzada débil y se toleran bien en los pacientes alérgicos a penicilina<sup>16</sup>.

**Tabla 2.** Reacciones alérgicas cruzadas entre betalactámicos, que solo debe usarse para evaluar el riesgo de reactividad cruzada en pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo 1 (mediadas por IgE) a un BL<sup>9,10</sup>

		penicilina	amoxicilina	ampicilina	cloxacilina	piperacilina	cefadroxilo	cefazolina	cefalexina	cefaclor	cefuroxima	cefotaxima	ceftriaxona	cefepime	meropenem	imipenem	ertapenem	aztreonam	
Penicilinas	penicilina		X	X	X	X					X								
	amoxicilina	X		X	X	X	X		X	X									
	ampicilina	X	X		X	X	X		X	X									
	cloxacilina	X	X	X		X													
	piperacilina	X	X	X	X														
Cefalosp 1ª generación	cefadroxilo		X	X					X	X									
	cefazolina																		
	cefalexina		X	X			X		X										
Cefalosp 2ª generación	cefaclor		X	X			X		X										
	cefuroxima										X								
	cefotaxima	X								X									
Cefalosp 3ª generación	ceftriaxona											X		X					
	cefotaxima												X	X					
	cefepime											X	X						
	ceftriaxona											X		X					X
Cefalosp 4ª generación	cefepime										X	X							
Carbapenems	meropenem														X	X	X		
	imipenem														X	X	X		
	ertapenem														X	X	X		
Monobactam	aztreonam											X							

X: no se recomienda su uso sin desensibilización

## 2. Procedimiento de actuación en pacientes con reacciones alérgicas a la penicilina<sup>17</sup>

Se basa en reconocer el tipo de reacción alérgica que manifiesta el paciente, recabando en la historia clínica datos como: el medicamento específico que recibió, la descripción detallada de la reacción clínica y la relación temporal desde el inicio de la reacción con respecto al momento que se administró el medicamento, así como si hubo administración concomitante de otros medicamentos<sup>1</sup>. De esta manera podremos averiguar qué tipo de reacción alérgica se está desencadenando y actuar en consecuencia. De gran importancia es el tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio alergológico, dado que la sensibilidad de las pruebas en las reacciones inmediatas, disminuye con el tiempo transcurrido, por lo que ante toda sospecha, se deberá remitir al paciente para estudio alergológico.

En general las reacciones alérgicas a la penicilina pueden agruparse en dos tipos (Tabla 3):

- **Reaccion alérgica inmediata tipo 1** (mediadas por IgE específicas) que desencadenan la liberación rápida de histamina y otros mediadores inflamatorios. Se puede manifestar en menos de 1 hora tras la **primera** toma del antibiótico. Los síntomas de distinta gravedad: urticaria, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensión, o una reacción anafiláctica. Se resuelven en pocas horas con evanescencia de las lesiones cutáneas sin dejar descamación ni lesiones residuales. Ver **Procedimiento de actuación** en Tabla 3<sup>10</sup>.

- **Reaccion alérgica no inmediatas** (no mediadas por IgE). Se dividen en reacciones denominadas **aceleradas** (aparecen entre 1-72 h después de la toma del medicamento) y **retardadas** (después de 72 h). La evaluación clínica de estos pacientes suele ser más confusa debido al prolongado intervalo de tiempo desde la toma del medicamento y por la variabilidad de la sintomatología que puede confundirse con otros procesos, como otros procesos virales.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer tras muchas horas o días del inicio del tratamiento, y tardan en desaparecer también varios días o semanas, dejando descamación y lesiones residuales. Son de distinta gravedad, desde urticaria, rash morbiliforme, maculopapular, y las más “graves” síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), con fiebre, erupciones eritematosas descamativas o ampollas-llagas mucocutáneas, enfermedad del suero, nefritis intersticial, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, etc. Ver **Procedimiento de actuación** en Tabla 3<sup>10</sup>.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones alérgicas a betalactámicos según el momento de aparición y el tipo de reacción inmunológica<sup>10,19</sup>

Tiempo	Tipo de reacción alérgica	Procedimiento de actuación
<b>Inmediata &lt; 1 h</b>	<p><b>IgE mediadas (tipo I)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria</li> <li>• Angioedema</li> <li>• Edema laríngeo</li> <li>• Broncoespasmo</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Anafilaxia (&lt;0,05%; 1-5 casos/10.000 pacientes tratados con penicilina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si se produce reacción anafiláctica admón. de sol. adrenalina</b> 0,3-0,5 ml (concentración 1:1000) vía IM ya que mejora la absorción y consigue una dosis más estable (repetible cada 5-10 minutos, máx. 3 dosis); en niños 0,01 ml/kg (soluci 1:1000, máx 0,3 ml por dosis, repetible a los 15-20 minutos, y metilprednisolona 1-2 mg/kg/día vía IM. Si la urticaria es intensa se puede utilizar un antihistamínico<sup>20</sup>.</li> <li>• <b>Derivación para estudio alergológico</b> (pruebas de IgE específica, pruebas cutáneas, test de activación de basófilos).</li> <li>• - Si la prueba cutánea resulta positiva: evitar todos los BL con una cadena lateral similar, considerar desensibilización, o seleccionar un antibiótico no BL.</li> <li>• - Si la prueba cutánea resulta negativa: considerar la provocación oral en un entorno supervisado y en ausencia de factores de riesgo.</li> <li>• <b>Mientras, no administrar otras penicilinas ni cefalosporinas con cadenas laterales similares, pero se considera seguro recibir cefalosporinas con cadenas laterales no similares (Tabla 1)</b></li> </ul>
<b>No inmediata acelerada &gt; 1 h y &lt; 72 h</b>	<p><b>No mediadas por IgE.</b> Probablemente tipo IV (linfocitos T), o idiopáticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash morbiliforme</li> <li>• Rash maculopapular</li> <li>• Urticaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En los pacientes con RAL no inmediatas no graves,</b> el tratamiento de la urticaria del rash morbiliforme o maculopapular, se realiza con corticoides igual que el caso anterior.</li> <li>• <b>Derivación para estudio alergológico.</b></li> <li>• <b>Mientras, evitar los BL con cadenas laterales similares</b> y valorar la administración de cefalosporinas con cadena lateral diferente o un carbapenem (Tabla 1).</li> </ul>
<b>No inmediata retardada ≥ 72 h</b>	<p>Reacciones tipo II, III, IV e idiopáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash morbiliforme.</li> <li>• Rash maculopapular</li> <li>• Enfermedad del suero</li> <li>• Urticaria tardía (raramente)</li> </ul> <p>Sd. Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) Otras: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), nefritis intersticial; anemia hemolítica; neutropenia; trombocitopenia...</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Las reacciones alérgicas no inmediatas “graves” requieren derivación hospitalaria y evitar el uso de los BL.</b></li> <li>• <b>Evitar indefinidamente los BL.</b></li> <li>• <b>Derivación para estudio alergológico.</b></li> </ul>

## BIBLIOGRAFÍA

1. J.M Cortada Macías, M.C. López Serrano, A. Blasco Sarramián, C. Mayorga, M.J. Torres Jaén. Capítulo 66. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. I. Dávila, I. Jáuregui, J. Olaguibel, J. Zubeldía. Tratado de Alergología. SEAC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica), 2ª Edición. España: Ergon, 2016.
2. González Cervera J. Alergia a medicamentos en Atención Primaria. Aproximación práctica. VI Foro de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura. 2009. Págs.27-35. Disponible en: <https://spapex.es/foro-pediatrico/2009/aler-gia-medicamentos>.
3. Jose Manuel Zubeldía, María Luisa Baeza, Ignacio Jáuregui, Carlos, J. Senet. Libro de Las Enfermedades Alérgicas, Fundación BBVA Editorial Nerea SA 2012
4. CDC. Is it Really a Penicillin Allergy? <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/pdfs/penicillin-factsheet.pdf> 2016
5. Pichichero ME and Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin Allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 112(2014):404-412
6. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2014 Mar;133(3):790-6.
7. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical & Experimental Allergy 45:300-327
8. Guía de Tratamiento empírico de las Enfermedades Infecciosas (adultos) Comité de Política Antibiótica de la OSI Donostialdea. Depósito Legal: SS-340-2019.
9. Management of Penicillin and Beta-Lactam Allergy (NB Provincial Health Authorities Anti-Infective Stewardship Committee 2017)
10. Jason A Trubiano, Cosby A Stone, M Lindsay Grayson, Karen Urbancic, Monica A Slavin, Karin A Thursky, Elizabeth J Phillips The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration J Allergy Clin Immunol Pract. Nov-Dec 2017;5(6):1532-1542
11. M.J. Torres Jaén, E. Moreno Rodilla, M.C. Moya Quesada, N. Blanca López, M.T. Audicana Berasategui Alergia a los antibióticos betalactámicos. Tratado de Alergología. SEAC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica), Tomo IV. 2ª Edición. España: Ergon, 2016 pág 1502 tomo IV Tratado de Alergología, la edición de 2016
12. Moreno Rodilla E, Torres Jaén MJ, Laguna Martínez JJ Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Hipersensibilidad a los medicamentos Alergia a antibióticos Betalactámicos.
13. Romano A, Guéant-Rodríguez RM, Viola M, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. Ann Intern Med. 2004; 141, 16-22.
14. Romano A, Viola M, Gueant-Rodríguez RM, et al. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. N Engl J Med. 2006;354:2835-2837
15. Romano A, Viola M, Gueant-Rodríguez RM, et al. Tolerability of Meropenem in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. Ann Intern Med 2007 146:266-269
16. Vega JM, Blanca M, García JJ, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. Allergy 1991;46: 196-202
17. Baquero-Artigao F. et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátricas, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. An Pediatr (Barc). 2017;86(2):99.
18. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians. Cleve Clin J Med. 2015 May;82(5):295-300.
19. Coombs R, Gell P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P, Coombs R, Hachmann P, eds. Clinical Aspects of Immunology. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1975:761e781.
20. Guía terapéutica en Atención Primaria semFYC 7ª edición.

**AUTORES:** Erica Montes Gómez, María Altabás Betancor, Dara Martínez Beltrán\*, Elena Caballero Naranjo\*, Fidelina de la Nuez Viera.

\*Especialistas en Alergología e Inmunología clínica.

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. ISSN: 1889-0989.

**Depósito Legal:** GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



**Comité Editorial:** **Presidente:** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

**Vocales:** Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M<sup>º</sup> Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Olaya Predeira González

**Coordinadora:** Erica Montes Gómez (Médico de Familia).