

Pacientes con reacción alérgica a penicilina



Vice Decano, Jefe de Departamento de Alergia e Inmunología del Hospital de Clínicas. Facultad Ciencias Médicas – Universidad Nacional Asunción. (FCM-UNA)

Prof. Dr. Silvio Mario ESPÍNOLA

Las reacciones alérgicas a penicilina ocupan el porcentaje más alto de reacciones adversas a medicamentos mediados por mecanismos inmunológicos específicos.¹

Las penicilinas son los derivados betalactámicos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas. El porcentaje más alto de individuos alérgicos a penicilinas semisintéticas ha sido descrito con amoxicilina, luego cloxacilina y ampicilina.

Incidencia

La incidencia de reacciones alérgicas a penicilina se cifra entre el 2 y el 3% y parece que la duración de los tratamientos previos no aumenta el riesgo de reacciones alérgicas.^{13, 14} La incidencia de reacciones alérgicas graves es de 1 por 10.000 tratamientos y parece que es aún más baja en menores de 12 años.

Aunque las reacciones alérgicas a β -lactámicos son las más frecuentes entre los antibióticos, su causa puede ser simplemente su mayor uso, más que su potencial inmunógeno.

La atopía no parece ser un factor de riesgo para padecer reacciones alérgicas a estos compuestos.

La incidencia de rash producido por la ampicilina es el doble de las ocasionadas por la penicilina, las penicilinas sintéticas o las cefalosporinas. Este aumento parece ser básicamente producido por un incremento en las reacciones tardías que ocurren más de 7 días después de la administración de la droga. La mayoría son exantemas máculo-papulares. Su incidencia es mucho mayor en pacientes hiperuricémicos, leucemias linfoides crónicas, mononucleosis infecciosa o infección por citomegalovirus. En el caso de la mononucleosis las reacciones pueden presentarse hasta en 100% de los pacientes. Se ha postulado que son producidas por anticuerpos específicos IgA o IgM. La explica-

ción de la relación con las enfermedades enumeradas es desconocida.

Cuadro clínico

Los β -lactámicos pueden dar lugar a respuestas tipo I (reacciones alérgicas inmediatas), tipo II (como anemias hemolíticas), tipo III (como reacciones tipo enfermedad del suero, más típicas de las cefalosporinas), o de tipo IV, mediada por células con manifestaciones tipo exantemas descamativos o dermatitis de contacto.¹⁵ Otras reacciones mediadas por estos antibióticos no tienen un claro mecanismo inmunopatológico, como en las erupciones máculo-papulares, exantemas durante infecciones virales, fiebre, nefritis intersticial, o exantema fijo. Aproximadamente la mitad de las reacciones que presentan los pacientes son de tipo I.

Sin embargo son consideradas reacciones graves alguna de las siguientes:

- Anafilaxia.
- Angioedema.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Necrosis epidérmica tóxica.
- Falla multiorgánica.

Diagnóstico in vivo

Para el diagnóstico de alergia a penicilina G o V (fenoxi benzilpenicilina) se ha utilizado una mezcla de determinante mayor (o BPO) unido

a polilisina y una mezcla de determinantes menores (benzyl penicilina y benzyl peniciloico). La sensibilidad y especificidad de estos alérgenos varía según el autor, pero en general se sitúa entre 60-70%. La utilización de penicilina G en la prueba cutánea parece aumentar esta sensibilidad. Se afirma que si un paciente tiene unas pruebas cutáneas negativas a estos antígenos, tiene una posibilidad menor del 1% de padecer una reacción alérgica. En la experiencia del grupo de la Fundación Jiménez Díaz en los últimos años y en más de 500 provocaciones parenterales con penicilina G en pacientes con sospecha de sensibilización a penicilina G o V, no se tuvo ningún caso de reacción inmediata en los pacientes con pruebas cutáneas negativas a determinantes de penicilina. La utilización de penicilinas semisintéticas en la batería de pruebas cutáneas también aumenta la sensibilidad. Sin embargo, en la experiencia de otros grupos la sensibilidad de pruebas cutáneas en reacciones alérgicas a derivados semisintéticos de las penicilinas no supera el 70%, incluso en casos de alergia exclusiva a

la amoxicilina. No obstante, hay que tener en cuenta varios factores a la hora de valorar las pruebas cutáneas:

1. El poder diagnóstico aumenta cuando se trata de valorar reacciones presumiblemente mediadas por IgE como shock anafiláctico, urticaria o angioedema inmediato; no son de utilidad para casos de eritemas tardíos o dermatitis exfoliativas.
2. La detección de una IgE específica, no implica una sensibilidad clínica, habiéndose demostrado que un tratamiento con penicilina induce hasta en 20% de los pacientes pruebas cutáneas e IgE a penicilina pero con buena tolerancia clínica.
3. El tiempo transcurrido desde la última reacción, parece que a más tiempo transcurrido hay más posibilidad de presentar reacciones negativas.
4. En pocos estudios se valoran las pruebas cutáneas frente a pruebas de provocación, por consiguiente no conocemos el verdadero valor predictivo positivo o negativo de las pruebas cutáneas.^{5, 11, 15}



Penicilinas, Betalactámicos y antigenicidad

Las distintas sustancias de la familia de la penicilina poseen un núcleo químico común, el ácido penicilánico, que tiene un sistema anular formado por la unión de un anillo betalactámico tetragonal y uno pentagonal de tiazolidina. El citado núcleo está unido por un enlace peptídico a una cadena lateral o radical. Grupos españoles han descrito anticuerpos específicos a la cadena lateral de la amoxicilina.²

El principal producto metabólico de la bencil penicilina G es el bencilpeniciloilo que resulta de la apertura del anillo betalactámico y acoplamiento de un grupo amino normalmente procedente de una proteína que actúa como portador. La mayoría de los anticuerpos producidos contra bencilpenicilina reconocen esta estructura como determinante antigénico principal, por lo que se llamó determinante mayor de la bencil-penicilina (BPO).² Este metabolito puede ser detectado por el empleo de bencilpeniciloil-polilisina (PRE-PEN) que se utiliza para la prueba cutánea. Existe evidencia de reacciones inmediatas y no inmediatas selectivas a la cadena lateral de la amoxicilina. La contribución que la amoxicilina ha hecho en la producción de reacciones selectivas a betalactámicos indica que debe utilizarse este derivado para la realización de los tests cutáneos (prick o intracutáneos) y RAST (radioalergosorbent test). Los criterios que M. Blanca y col. siguen para el diagnóstico de reacciones selectivas a amoxicilina es la presencia de tests cutáneos negativos a BPO y MDM-BP (mezcla de determinantes menores), RAST negativos a BPO, y la presencia de buena tolerancia a bencil penicilina. Posteriormente realizan test cutáneo a amoxicilina y/o RAST, que pueden confirmar la presencia de IgE específica a amoxicilina. En presencia de una historia significativa y de estos datos consideramos el caso como una reacción positiva. No obstante, debido a que la sensibilidad de los test diagnósticos no supera el 60% en estos casos, es necesaria la realización de una exposición controlada para la confirmación diagnóstica.^{2, 3}

A mayor tiempo transcurrido desde que tuvo lugar la reacción alérgica hasta que se realiza el estudio, mayor es el número de sujetos que requieren la reevaluación diagnóstica



Para los casos de exantemas tardíos las pruebas de parche y las pruebas intradérmicas pueden ser de utilidad en algunos casos.

Prueba in vitro

La determinación de IgE específica a penicilina G y V, con distintos conjugados como albúmina o polilisina, tiene una menor sensibilidad que las pruebas cutáneas. La determinación de IgE específica a penicilinas semisintéticas unidas a distintos "carriers" es de escasa utilidad, al menos con las pruebas comerciales; sólo algunos autores usando pruebas propias y usando como carriers reportan que polilisina la sensibilidad llega al 50%.⁸ La utilización de espaciadores en la unión de la penicilina a la fase sólida del inmunoensayo parece que puede aumentar la sensibilidad.^{16, 17}

Reactividad cruzada entre penicilinas y otros beta-lactámicos

Desde hace unos años los hábitos de prescripción de penicilinas han cambiado drásticamen-

te en muchos países. Esto indica que desde hace años muchos pacientes sólo han sido expuestos a la amoxicilina.

En lo que se ha llamado la experiencia española se ha descrito una serie de pacientes que eran alérgicos a la amoxicilina pero que toleraban la penicilina G y V.^{8, 12, 16, 18} Esta peculiaridad se podía explicar, en principio, por sensibilización a la cadena lateral que es la única parte de la molécula que es diferente.

Ultimamente se han descrito algunos casos de pacientes alérgicos a la penicilina pero que toleraban la amoxicilina.

Con respecto a la reactividad cruzada entre las penicilinas semisintéticas poco sabemos, ya que no hay estudios específicos, pero hemos de asumir que debe ser alta (aproximadamente 70%) al menos entre diamino-penicilinas como la amoxicilina y la ampicilina. Quizás esta proporción sea mucho menor entre las penicilinas semisintéticas con estructuras más diferentes como la cloxacilina o la ticarcilina.^{19, 20}



para ser detectados.^{4, 5} El hecho que los test cutáneos den resultados negativos después de un cierto periodo de tiempo y que la segunda lectura en la segunda fase de un resultado positivo resultaría de la natural reducción de anticuerpos IgE específicos probablemente debido a la carencia de contacto con el antígeno responsable. Esto podría ser explicado por el hecho de que los pacientes pudieron adquirir sensibilidad con el régimen de provocación.⁶

El test de transformación linfocítica (LTT) con phenoxymethylpenicilina (PCV) podría ser usado como un complemento in vitro en el diagnóstico de alergia a la PCV. Un LTT positivo a PCV-PLL (Poly-L-Lysine) puede ser un indicador de inmunización, pero no necesariamente de alergia a la estructura peniciloil.^{7, 8}

El test de provocación es el método de diagnóstico corrientemente más realizable y más provechoso. Herve y cols. realizaron un estudio similar usando ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sensitive Assay*), IgG e IgE, RAST. Cuando estos test fueron negativos usaron TPO (Test de provocación Oral).^{9, 10, 11}

En la actualidad hay más de 50 β-lactámicos comercializados en casi todos los países del mundo. Estos medicamentos tienen en general una baja toxicidad y su espectro antimicrobiano varía según la estructura de la molécula; los carbapenems son los que tienen un espectro antimicrobiano más amplio. Estos compuestos tienen en común el anillo β-lactámico, siendo diferente el otro anillo unido a éste: el tiazolinico en caso de penicilinas, dihidrotiazina en el caso de las cefalosporinas, un anillo de cinco miembros en el caso de los carbapenems, o sin anillo en el caso de los monobactams.¹² Por el otro lado del anillo estos compuestos tienen una cadena lateral que es la que diferencia los distintos compuestos.

Los β-lactámicos se metabolizan en mayor o menor grado produciendo nuevos compuestos que se unen a proteínas plasmáticas; la unión a proteínas se realiza tras la ruptura del anillo β-lactámico. Esto conlleva a que se pueda formar un antígeno completo y por lo tanto, generar una respuesta inmune. Sin embargo, sólo una pequeña cantidad de pacientes que presentan una respuesta inmune manifestará un trastorno inmunopatológico.

La reactividad cruzada entre pacientes alérgicos a las **penicilinas y las cefalosporinas de primera generación** se cifra entre 10 y 20%. Esta cifra es menor con las cefalosporinas de segunda o tercera generación, si bien no hay estudios prospectivos amplios.

Recientemente, Novalbos y colaboradores han terminado un estudio de reactividad cruzada entre pacientes alérgicos a las penicilinas y las cefalosporinas de varias generaciones. Se realizaron pruebas cutáneas y provocaciones en 38 pacientes alérgicos a la penicilina y a la amoxicilina con la cefazolina, la cefuroxima y la ceftriaxona. Todos ellos toleraron todas las cefalosporinas, de lo que se deduce que la reactividad cruzada debe ser nula o muy infrecuente con las cefalosporinas que no comparten cadena lateral con las penicilinas.

La mayoría de las estadísticas actuales oscilan entre 6-10%, siendo muy raras las mismas para cefalosporinas de tercera generación. De todas formas los pacientes con historia y test positivos para penicilinas, deben ser testados con la cefalosporina, en caso de necesidad.

La reactividad cruzada entre pacientes alérgicos a la penicilina y otros betalactámicos como monobactam o carbapenems es muy infrecuente, aunque se han descrito algunos casos de reactividad cruzada.

Manejo de pacientes alérgicos a la penicilina

La conducta ideal en pacientes alérgicos a la penicilina o a otros antibióticos betalactámicos, es el uso de otro antibiótico igualmente efectivo y que no produzca reacción cruzada.

Si la droga alternativa falla, o induce efectos colaterales inaceptables, o es menos efectiva, debe hacerse prueba cutánea y si ésta es positiva, deberá utilizarse un protocolo de desensibilización.

Las infecciones en las cuales debe tenerse en cuenta esta posibilidad incluyen: *endocarditis por enterococo, abscesos cerebrales, meningitis bacterianas, sepsis por estafilococo o pseudomonas, infecciones por listeria, neurosífilis y sífilis en mujeres embarazadas y en pacientes con HIV.*

El procedimiento de desensibilización deberá ser realizado en una unidad de cuidado intensivo y con consentimiento firmado por el pa-

ciente o la familia; los betabloqueantes deberán ser discontinuados, incluyendo las gotas oftálmicas.

La premedicación con corticosteroides o anti-histaminicos no es recomendada, por cuanto estas drogas no se han mostrado efectivas en suprimir la respuesta anafiláctica y podrían enmascarar manifestaciones alérgicas leves, que alterarían el protocolo de desensibilización.

Antes de la iniciación de la desensibilización, debe establecerse una vía intravenosa, una evaluación de signos vitales y estado clínico del paciente, debe tomarse espirometría y electrocardiograma de base y monitoreo continuo. Los signos vitales deben ser anotados antes de cada dosis y en intervalos de 5 a 15 minutos después de la misma. Un médico debe vigilar permanentemente el procedimiento.

Se ha podido obtener la desensibilización tanto por vía intravenosa como por vía oral; algunos autores prefieren la vía oral porque piensan que el peligro de reacciones serias es menor, otros prefieren tener un control absoluto sobre las dosis y por ello utilizan la vía intravenosa.

Cualquiera que sea el método escogido de desensibilización, los principios básicos son los si-

Protocolo de desensibilización I/V con antibióticos betalactámicos.			
Nº de la Solución	Concentración (U/ml)	Inyecciones S/C cada 15 min.	
		Volumen	Unidades
5	100	0,05	5
		0,1	10
		0,2	20
		0,4	40
		0,8	80
4	1000	0,15	150
		0,3	300
		0,6	600
		1	1.000
3	10.000	0,2	2.000
		0,4	4.000
		0,8	8.000
2	100.000	0,15	15.000
		0,3	30.000
		0,6	60.000
		1	100.000
1	1.000.000	0,2	200.000
		0,4	400.000
		0,8	800.000

Tabla 1

Protocolo de desensibilización oral de betalactámicos

Betalactámico concentración (mg/mL)	Dosis No.	Cantidad dada mg/mL	Dosis dada mg
0.5	1	0.10	0.05
	2	0.20	0.10
	3	0.40	0.20
	4	0.80	0.40
	5	1.60	0.80
	6	3.20	1.60
	7	6.40	3.20
5	8	1.20	6
	9	2.40	12
	10	4.80	24
50	11	1	50
	12	2	100
	13	4	200
	14	8	400

Tabla 2

güentes: la dosis inicial es de 1x10.000 de la dosis recomendada, la desensibilización oral debe comenzar con la dosis tolerada durante el test oral. La intravenosa debe comenzar con 1/10 - 1/100 de la dosis que produjo test positivo. La dosis es entonces doblada cada 15 minutos, hasta que la dosis terapéutica sea alcanzada, generalmente esto se consigue en 4-5 horas.

En el protocolo para vía IV, la dosis deberá ser colocada en un pequeño volumen de dextrosa

al 5% y se administra lentamente al comienzo y luego más rápido si no se presentan síntomas de eritema, urticaria o prurito. Si se producen síntomas, la administración es disminuida o detenida y el paciente debe ser tratado adecuadamente.

Después que cedan los síntomas, el flujo deberá ser incrementado nuevamente.

Una vez que el paciente ha recibido 800.000 U de penicilina u otro betalactámico en dosis de 800 mg, la dosis total terapéutica deberá ser administrada y el tratamiento se continuará sin interrupción.

Sin relación con la vía utilizada en la desensibilización, pueden esperarse reacciones leves, usualmente eritemas o prurito en 30% de los pacientes durante y después del procedimiento, estas reacciones usualmente desaparecen con el progreso de la desensibilización, pero pueden requerir tratamiento sintomático.

Después de una desensibilización, algunos pacientes pueden requerir exposiciones posteriores a betalactámicos: fibrosis quística, neutropenia o exposición profesional a los mismos, y pueden beneficiarse con el uso crónico dos veces al día de penicilina oral, para mantener el estado de desensibilización entre los cursos de terapia.

Bibliografía

- Bernaola G, Blanca M, Canto G, Esverri JL, Herreros MT, Martínez I. et al Normas generales para el diagnóstico y evaluación de reacciones alérgicas a beta-lactámicos. Consenso del Comité de reacciones Alérgicas a Medicamentos (CORAM) de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1.994; 9:193-198.
- Blanca M, Juárez C, García J, Miranda A, Carmona MJ, Vega JM. Et al Reacciones Alérgicas a Penicilinas. La Experiencia Española. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1.993; 8:1-7.
- Torres MJ, Mayorga C, García JJ, Romano Juárez C, Blanca M. New aspects in betalactan recognition. Clin Exp Allergy 1.998; 28:25-8.
- Alvarez Cuesta J, Cionesta Herranz V, Ureña MD, Ibáñez Sandin I, Moneo I, Alcover R. Hipersensibilidad a la Penicilina: Análisis estadístico-epidemiológico de las tóxicas utilizadas para su diagnóstico. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1.998; 3:51-60.
- Díaz Donado C, Armisen Gil M, Quirce Gancedo S, López Pérez L, Sánchez Cano M, Losada Cosmes E. Importancia de la reevaluación diagnóstica en el estudio de hipersensibilidad a betalactámicos. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1.995; 10:317-24.
- Minués MA, Zapatero L, Caloto M, Martínez Molero I. A study allergy to penicillin antibiotics in 1.995 in the child Allergy Department of the Gregorio Marañón University Hospital. Allergol et Immunopathol 1.998; 26:43-46.
- Luque I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Blanca M et al in vitro T lymphocyte responses to betalactam drugs in immediate and non-immEDIATE allergic reactions. Allergy 2000;56:811-616
- González FJ, Leyva L, Posadas S, Luque I, Blanca M, Santamaria L et al Participation of T lymphocytes in cutaneous allergic reactions to drugs. Clin Exp Allergy 1998;28:3-6
- Herve M, De la Rocque F, Bouhanna A, Albenbres E, Reine P. Exploration of 112 children suspected of amoxicillin allergy: Indications and efficacy of oral provocation test. Arch Pediatric 1.998; 5:503-9.
- Zhang Wang YM, Shen G, Chen BY, Enzyme linked immunosorbent assay for detection of IgG, Chung Kuo Li Hsueh Pao. 1.996; 17:274-277.
- Rich MW. Myocardial injury caused by an anaphylactic reaction to ampicillin/sulbactam in a patient with normal coronary arteries. Tex Heart Inst J 1.998; 25:194-7
- De Weck AL. Penicillins and Cephalosporins. En: De Weck AL, Bundgaard H, eds. Allergic reactions to drugs (Handbook of Experimental Pharmacology). Berlin: Springer-Verlag. 1983: 423-482.
- Carson JL, Strom BL, Morse ML. Medical data bases. En: Strom BL, ed. Pharmacoeconomics. New York: Churchill Livingstone 1989: 173-188.
- Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. Arch Dis Child. 1997; 76: 513-517.
- Padovan E. T-cell response in penicillin allergy. Clin Exp Allergy. 1998; (suppl). 28 (4): 33-36.
- Blanca M, Pérez E, García J, et al. Anaphylaxis to amoxicillin but with good tolerance for benzylpenicillin. Allergy. 1988;43: 508-510.
- Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. Allergy. 1994; 49:108-113.
- Sastre J, Quijano DL, Novbalos A. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephalexin in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance to penicillin. Allergy. 1996; 51: 383-386.
- Blanca M, Fernández J, Miranda A. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunological studies. J Allergy Clin Immunol. 1989;83: 381-385.
- Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillin and cephalosporins: a review. J Infect Dis.1978; (Suppl). 137: 74-79.