

► **Alergia a antimicrobianos.** **Aspectos prácticos en su manejo clínico**

Joan Milà Llambí, Jaime Pons de Ves, Danilo Escobar Oblitas
Servicio de Inmunología

Las alergias a medicamentos pueden ser definidas como aquellas reacciones patológicas producidas por un mecanismo inmunológico y desencadenadas específicamente por la toma de un medicamento. Forman parte de la yatrogenia medicamentosa, aunque en un porcentaje reducido, y son responsables de una mortalidad, y morbilidad aún mal evaluadas.

De la definición hay que insistir en que muchas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), aunque clínicamente similares a una alergia, no son el resultado de una reacción inmunológica subyacente y específica de la toma de un medicamento, por ello no suponen el mismo riesgo para el paciente en una nueva exposición que una alergia verdadera. En general es más adecuado usar el término hipersensibilidad o simplemente reacción adversa medicamentosa cuando no podemos precisar su mecanismo.

Continúa siendo válida la **clasificación** de Gell y Coombs de las reacciones de hipersensibilidad, con alguna modificación reciente en las reacciones retardadas o de tipo IV. Las de tipo I mediadas por IgE o de hipersensibilidad inmediata; las de tipo II o de citotoxicidad mediada por IgG/IgM; las de tipo III por inmunocomplejos, semiretardadas; y las de tipo IV mediada por linfocitos T y de hipersensibilidad retardada (1).

Los **síntomas** más frecuentes de las reacciones presumiblemente de hipersensibilidad a medicamentos son los exantemas maculopapulosos y morbiliformes de aparición retardada, en segundo lugar las reacciones inmediatas o aceleradas tipo urticaria (habón) y angioedema; y más raramente las crisis de asma, rinitis y en último lugar las que implican al sistema cardiovascular.

Los **fármacos** implicados más frecuentemente son los antimicrobianos, en especial los betalactámicos (en la mitad de los casos), en segundo lugar los analgésicos/antiinflamatorios y finalmente una miscelánea con miorrelajantes, vitaminas, hormonas, contrastes yodados, etc.

El **diagnóstico** descansa fundamentalmente en la historia clínica enfocada, con una recogida precisa del tipo de síntomas y su cronología en relación a la toma del fármaco. Posteriormente las pruebas cutáneas de lectura inmediata y en último término como prueba de certidumbre está la reintroducción del fármaco/prueba de provocación. Los tests de laboratorio actualmente son de poca o nula utilidad diagnóstica.

Por ello no es posible clasificar adecuadamente a ninguna reacción previa que nos describe el paciente sin el conocimiento del fármaco concreto administrado, mejor el nombre comercial, y la cronología y síntomas precisos producidos.

Un 10-20% de los pacientes hospitalizados manifiestan ser alérgicos a fármacos, especialmente a la penicilina. Sin embargo, la incidencia publicada de reacciones anafilácticas a penicilina apenas oscila entre el 0,004 y 0,015% de pacientes. La amoxicilina se considera actualmente la causa más frecuente de anafilaxia entre los betalactámicos (2).

Datos a recoger al historiar al paciente

Datos a registrar de la anamnesis de los pacientes que describen una reacción adversa a medicamentos (RAM). *

1. Naturaleza y localización (inicial y evolutiva) de los síntomas.

a. Signos cutáneos:

- Prurito aislado
- Urticaria (habones) y/o angioedema
- Eritema polimorfo (ampollosos o no), eritrodermia, descamación cutánea espontánea o al frotar.
- Tipo de erupción (rash): maculopapuloso, morbiliforme, etc.

b. Otros síntomas:

- Malestar, hipotensión/shock
- Dificultad respiratoria (laríngea o bronquial), disfonía, disfagia
- Síndrome febril
- Artralgias inflamatorias, etc

2. Cronología tras el inicio del tratamiento

a. Inmediata (≤ 2 horas)

b. Acelerada (≤ 48 horas)

c. Retardada (> 48 horas, ¿cuántos días?)

3. Cronología tras la última toma

¿minutos o horas?

4. Duración de los síntomas después de suspender el tratamiento

* modificado de Ponvert C. Rev Fr Allergol et Immunol 2007, vol 47,1

5. Noción sobre la mejoría de los síntomas

- Al cambiar de un tratamiento a otro
- Después de tomas sucesivas del mismo tratamiento

6. Otros antecedentes personales medicamentosos

- Tratamientos anteriores bien tolerados por el paciente u otros de la misma familia farmacológica (¿cuáles?).
- Tratamientos posteriores bien tolerados de otros medicamentos de la misma familia (¿cuáles?).
- Reacciones a otros medicamentos o sustancias biológicas, precisando nombre o tipo, su cronología

7. Datos complementarios

- Antecedentes personales: atopia (asma, rinitis, eccema), otros
- Antecedentes familiares: reacciones a fármacos, otras

Procedimientos diagnósticos

El diagnóstico de la reacción adversa a medicamentos se basa fundamentalmente en la valoración de la historia clínica, ante la ausencia, en la mayoría de los casos, de pruebas claras “in vitro” y la discrepancia en la valoración de las pruebas cutáneas. En último término la reintroducción/provocación con el/los fármacos implicados es la prueba definitiva, pero solo indicada para fármacos indispensables y a realizar en medio hospitalario.

1. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata (prick tests, intradermorreacciones) deben ser realizadas en unidades especializadas, idealmente con la forma inyectable del fármaco implicado, a dosis crecientes según la naturaleza del mismo.

Los pocos fármacos para los que se ha demostrado una buena sensibilidad/especificidad diagnóstica de las pruebas cutáneas son los betalactámicos, y quizás la rifampicina, el látex y los miorrelajantes. También algunas vacunas (toxoides, vacunas aviarias, gelatina), algunos enzimas (quimopapaína).

Para el resto de fármacos (quinolonas, macrólidos, sulfamidas, aminoglucósidos, antiinflamatorios, insulinas, etc) las pruebas cutáneas son de valor dudoso o nulo debido a que algunos de ellos son liberadores inespecíficos de histamina.

En el caso de las reacciones inmediatas (mediadas por IgE) a betalactámicos se dispone de preparados estandarizados de referencia [Benzylpenicilloyl-polylysine (BPO-PPL), “minor determinant mixture” (MDM)] para realizar dichas pruebas.

2. Pruebas de laboratorio

En la práctica clínica apenas se dispone de algunos tests in vitro de algún valor diagnóstico para determinar en sangre IgE específica frente a algunos medicamentos y sustancias biológicas (penicilina G y V, ampicilina, amoxicilina, cefaclor, miorrelajantes, insulina, quimopapaína, ACTH, gelatina, formaldehído, toxoide tetánico). Su valor diagnóstico es bueno para látex, miorrelajantes, toxina tetánica, formaldehído y quimopapaína; valor mediocre para gelatina y valor deficiente por su baja sensibilidad para betalactámicos y hormonas (insulina, ACTH). Los tests de activación linfocitaria (TTL) específicos para medicamentos no están validados para su uso clínico y su valor está muy controvertido.

Están en desarrollo otras pruebas (citometría de flujo para marcadores de activación en basófilos) pero aún existen dificultades metodológicas en su uso.

3. Pruebas de provocación/reintroducción del fármaco

No tiene un valor diagnóstico absoluto y sólo debieran indicarse cuando el medicamento sospechoso se juzga indispensable o muy útil y sin alternativa terapéutica posible valorando la relación riesgo/beneficio.

Deben realizarse tras consentimiento informado del paciente y en ambiente hospitalario, dado el riesgo potencial de las mismas.

Reacciones cruzadas entre fármacos

Los antibióticos del grupo betalactámicos, junto con los analgésicos antiinflamatorios son los motivos de consulta más frecuentes por reacciones de hipersensibilidad.

• Betalactámicos

En general, cuando hablamos de alergia a la penicilina se tiende a pensar en la benzilpenicilina, sin embargo, el más utilizado del grupo actualmente es la amoxicilina. Entre las cefalosporinas hay grandes diferencias en su estructura química, lo que hace que la reactividad cruzada sea variable. Sin poder generalizar, se observa menor reactividad cruzada entre benzilpenicilina y cefalosporinas de segunda (cefaclor), tercera generación (cefotaxima) y posteriores que con las de primera generación (cefalexina). En algunas guías de práctica clínica se acepta la posibilidad de tratar al paciente alérgico a penicilina con cefalosporinas de 2a o 3a generación excepto si la reacción previa descrita se considera grave (angioedema, Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, shock) (4). Otros autores encuentran reactividad cruzada en aproximadamente un 10% para cefalotina y cefamandol, y ausencia de reactividad cruzada frente a cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima y ceftacídima (5). Por todo ello la recomendación actual es permitir la administración de cefalosporinas de segunda y tercera generación en pacientes con alergia a penicilina constatada no grave.

Los pacientes con reacciones alérgicas graves a la penicilina deberían realizarse un test cutáneo frente a cefalosporinas antes de proponer su utilización.

Los carbapenemes deberían ser considerados potencialmente reactivos con penicilinas y cefalosporinas. Los monobactámicos no parecen tener reactividad cruzada con penicilinas.

• **Macrólidos**

Aunque son de uso frecuente hay pocas referencias sobre reacciones adversas de base inmunológica y parece existir poca reactividad cruzada entre ellos. Sin embargo, en reacciones severas a algún fármaco del grupo, se contraindican tanto el resto de macrólidos como ketólidos.

• **Quinolonas**

El más informado es el ciprofloxacino. Dada la existencia de estudios que demuestran reacción cruzada de la IgE específica frente a distintas quinolonas, se aconseja evitarlas tras hipersensibilidad a alguna del grupo (6).

• **Aminoglucósidos**

Raramente causan reacciones de hipersensibilidad, aunque hay algunos casos descritos, en los que se aconseja evitar todos los del grupo.

Desensibilización

Aunque escasas, en ocasiones un fármaco puede ser la única indicación terapéutica para una determinada patología (neurosífilis, sífilis en embarazadas, etc). En estas circunstancias es posible realizar de manera exitosa desensibilización a la penicilina. También se han descrito desensibilizaciones para otros fármacos (sulfamidas en pacientes HIV, quimioterapia) (7).

Conclusión

En el día a día de la práctica clínica resulta difícil y compleja la evaluación de la hipersensibilidad (RAM en general) a fármacos.

Desgraciadamente la anamnesis sobre alergia a fármacos suele ser inexacta en la mayoría de historias clínicas. Está adecuadamente recogida la inexistencia de las mismas, pero en un porcentaje elevado de casos suele ser errónea cuando se afirma la existencia de alguna alergia, según algunas revisiones en un 50% de historias (8).

La realización de pruebas diagnósticas no está indicada para confirmar una historia clínica clara, ni sus resultados son de uso ilimitado en el tiempo, como sucede con cualquier otra prueba complementaria. Tampoco son válidas para certificar la existencia de alergia a fármacos no administrados previamente, o con medicamentos de composición desconocida (“antibiótico”, “calmante”, “anestésico”) y cuya reacción ha ocurrido, muchos años antes, habitualmente en la infancia.

En condiciones ideales las pruebas cutáneas debieran realizarse tras una buena historia clínica con conocimiento exacto del fármaco responsable y en un plazo máximo post reacción adversa de seis semanas, aunque pueden ser de utilidad aún hasta dos años después de la reacción.

En pacientes con sospecha de hipersensibilidad a un fármaco se aconseja que la nueva medicación sea, de preferencia, por vía oral, con fármacos de composición simple, sin combinaciones de fármacos en la misma toma, iniciándose a dosis bajas y aumentando gradualmente las dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica.

Bibliografía:

1. Pichler WJ. Immune mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004 (24), 373-397.
2. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, Noskin GA. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2819-22.
3. Protocolo de recogida de datos en los casos de sospecha de alergia a fármacos. ENDA (European Network on Drug Allergy). *Alergol Immunol Clin* 2001;16:48-53.
4. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115 (4):1048-1057.
5. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141 (1):16-22.
6. Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ, Campi P. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):155-60.
7. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004; 24(3):425-43.
8. Absy M, Glatt AE. Antibiotic allergy: inaccurate history taking in a teaching hospital. *South Med J* 1994; 87(8):805-7.