



## ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Br. Mauricio Castro, Dres. Stefano Fabbiani, Stephanie Viroga, Noelia Speranza.

Dentro de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) las alergias medicamentosas representan un gran capítulo, siendo una de sus principales etiologías los antibióticos. Con el uso masivo de antibióticos que se está experimentando a nivel mundial, el problema toma aún más relevancia. En la Tabla 1 se resumen la frecuencia de los principales fármacos que generan alergias medicamentosas.<sup>(1)</sup>

**Tabla 1. Frecuencia de alergia a distintos fármacos**

FÁRMACO	FRECUENCIA (%)
Penicilinas	12,8
Sulfonamidas	7,4
Opioides	6,8
AINE	3,5
Macrólidos	2,6
IECA	2,0
Cefalosporinas	1,7
Estatinas	1,5
Fluoroquinolonas	1,3
Tetracilinas	1,2
ISRS	0,6

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

Si bien existen muchas clasificaciones de RAM, las categorías más reconocidas de ellas son las que identifican 2 tipos de reacciones: tipo A (por *augmented* del inglés), que son las que aumentan con la dosis o dosis dependientes; son las más frecuentes y predecibles; y tipo B (por *bizarre* del inglés) que no son predecibles, y pueden ser idiosincráticas (causada por una predisposición individual) o secundaria a una reacción de hipersensibilidad.<sup>(2)</sup>

Dentro de los antibióticos, aquellos a los que más frecuentemente se le asocian alergias son los betalactámicos y las sulfonamidas.<sup>(3)</sup>

La alergia a los antibióticos determina tres problemas farmacoterapéuticos principales: uno de ellos es riesgo de desarrollar reacción de hipersensibilidad potencialmente grave en pacientes sin antecedentes conocidos de alergia; el problema de selección de antibióticos en aquellos pacientes con alergia previa conocida y que frente a ciertas infecciones se puede ver limitado el uso de los fármacos de primera línea; y una tercera situación que es el uso indiscriminado y también irracional del término “alergia” a medicamentos, sin una correcta valoración diagnóstica, lo que determina muchas veces limitaciones en la selección terapéutica innecesarias. La bibliografía sugiere que 90% de los pacientes alérgicos a las penicilinas y derivados, resultan no serlo y podrían recibirlos de forma segura.<sup>(4,5)</sup>

Más de 80% de las alergias reportadas por los pacientes tienen tests cutáneos negativos.<sup>(6)</sup> El rótulo de un paciente, por ejemplo, como “alérgico a penicilina” determina, en la mayoría de los casos que quede inhabilitado su uso, lo que implica también riesgos, por ejemplo, limitación de las opciones terapéuticas alejando la selección del tratamiento de primera línea de las guías de práctica clínica, se utilizan más antibióticos de amplio espectro, uso intravenoso prolongado y mayor riesgo de resistencia a antimicrobianos.<sup>(7)</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad tienen una presentación clínica muy variable en función de la fisiopatología que las determine (Tabla 2). Éstas pueden ser inmediatas cuando ocurren dentro de la primera hora de exposición, o no inmediatas, cuando aparecen después de una hora, habitualmente varios días a semanas después del inicio del fármaco. Éstas últimas se ven en 2% de los casos y sus características clínicas y paraclínicas se resumen en la Tabla 3.<sup>(8)</sup>

**Tabla 2. Presentaciones clínicas más típicas de las reacciones de hipersensibilidad**

<b>Reacciones de hipersensibilidad inmediatas (&lt;1 hora)</b>	<b>Reacciones de hipersensibilidad no inmediatas (&gt;1 hora)</b>
Urticaria	Necrolisis epidérmica tóxica (NET)
Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
Anafilaxia	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
Shock anafiláctico	Pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG)

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) se consideran formas clínico-patológicas de una misma entidad, siendo su diagnóstico clínico. Se deberá descartar etiología viral, micótica y bacteriana en aquellos pacientes sin antecedente de ingesta de fármacos. Clínicamente se manifiestan como una dermatosis generalizada que predomina en cara, cuello, tronco y extremidades (inclusive palmas y plantas). Las lesiones son manchas eritematosas que evolucionan en horas a la formación de lesiones purpúricas, ampollas y erosiones en piel y mucosas.<sup>(9)</sup>

**Tabla 3. Características de las reacciones de hipersensibilidad graves por fármacos<sup>(10)</sup>**

	DRESS	SSJ/NET	PEAG
Inicio de erupción	2-6 semanas	1-3 semanas	48 hs
Duración de erupción (semanas)	Varias	1-3	<1
Fiebre	++++	+++	+++
Presentación cutáneo-mucosa	Edema facial, erupción morbiliforme, pústulas, dermatitis exfoliativa, lesiones ampulares y posibles en diana	Lesiones ampulares en diana atípicas y erosiones cutáneo-mucosas	Edema facial, pústulas, lesiones ampulares y posible en diana, posible compromiso mucoso
Patrón histológico en piel	Infiltrado linfocitario perivascular	Necrosis de la epidermis	Lesiones subcorneales
Adenomegalias	+++	-	+
Histología de Nódulo Linfático	Hiperplasia linfoidea	-	-
Hepatitis	+++	++	++
Compromiso de otros parénquimas	Nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis, tiroiditis	Nefritis tubular, posible necrosis de mucosa traqueo-bronquial	Posible
Neutrófilos	↑	↓	↑↑↑
Eosinófilos	↑↑↑	-	↑
Linfócitos atípicos	+	-	-
Mortalidad (%)	10	5-35	5

En el caso de los betalactámicos, las reacciones inmediatas pueden ser por acción sobre el anillo estructural, lo que aumenta el riesgo de reactividad cruzada entre todo el grupo. Si los anticuerpos son específicos para las cadenas laterales, la reacción cruzada puede ser entre distintos fármacos con cadena lateral similar (R1 para el caso de cefaclor, cefalexina, cefaloglicina o cefalodroxil o de R2 para cefalotina y cefotaxime). El cruce antigénico entre penicilinas y cefalosporinas se observa entre 7 y 10%, mientras que los carbapenemes tienen una reactividad cruzada de 9% en los alérgicos y 4% en la población general, principalmente imipenem.<sup>(11)</sup>

Para las sulfonamidas, dada la presencia en su conformación estructural de un anillo aromático, pueden desencadenar también reacciones de hipersensibilidad. Integran este grupo los antibióticos como sulfadiazina, sulfasalazina y sulfametoxazol; diuréticos tiazídicos

(hidroclorotiazida) y de asa (furosemide), sulfonilureas y otros como celecoxib, topiramato y sumatriptán. Se observan con una frecuencia entre 2 y 4% de la población general, pero se incrementan hasta 50% en los pacientes con VIH, dado que presentan déficit en el sistema de glutatión, incrementando la producción de metabolitos reactivos de las sulfas. Otros pacientes son metabolizadores lentos, por lo que la cantidad del medicamento que se tiene que metabolizar aumenta. En este caso, el mecanismo de daño es por toxicidad.<sup>(5)</sup>

Tradicionalmente la hipersensibilidad a quinolonas era rara, pero su incidencia ha ido en aumento hasta la actualidad. Entre pacientes hospitalizados, son la segunda causa más frecuente de alergia a antibióticos reportada, siendo la más frecuente por moxifloxacina, seguido por ciprofloxacina y levofloxacina. Se ha reportado una incidencia de 21% de alergia cruzada a antibióticos no betalactámicos como quinolonas en pacientes alérgicos a penicilinas, en comparación con un 1% de aquellos no alérgicos.<sup>(11)</sup>

En el manejo clínico de las alergias medicamentosas es imprescindible hacer un diagnóstico adecuado de alergia. Para ello es fundamental una adecuada anamnesis, conociendo los antecedentes personales y familiares, y toda la información sobre cómo se llegó al diagnóstico de alergia en cuanto a: desencadenantes, severidad, latencia en la aparición de los síntomas, tratamiento instituido y reiteración o no del episodio frente a similares u otros desencadenantes. Existen cuadros que por su relación temporal inmediata y su severidad clínica no dejan duda con respecto al diagnóstico, pero en otras situaciones clínicas, sobre todo las reacciones cutáneas leves, que ocurren o no precozmente, puede existir sobrediagnóstico.

Es importante siempre descartar diagnósticos diferenciales que requieran tratamiento específico. Entre ellos se encuentran eritema multiforme, eritrodermia, reacciones fototóxicas, síndrome de shock tóxico estafilocócico, pénfigo paraneoplásico, síndrome de hombre rojo, síndrome de piel escaldada, eritema migratorio necrolítico, enfermedad de Kawasaki y dermatitis por contacto.<sup>(9)</sup>

Frente a una reacción cutánea leve, en la que se tenga una alta sospecha clínica de alergia, es posible utilizar pruebas cutáneas como screening inicial debido a su simplicidad, rapidez, bajo costo y alta especificidad. Su realización puede ser importante, porque más de 80% de las alergias reportadas por los pacientes tienen tests cutáneos negativos.<sup>(13,14)</sup> La sensibilidad y los valores predictivos varían y parecen ser buenos para las reacciones inmediatas para betalactámicos. Para las reacciones no inmediatas, los más indicados son los test del parche (consiste en la aplicación sobre la espalda de unos pequeños parches de papel impregnados con diferentes sustancias a las que se desea saber si es alérgico) y/o pruebas intradérmicas. Para muchos medicamentos, todavía no existen pruebas validadas. En este caso se requieren pruebas de provocación. Las pruebas de provocación de medicamentos son el *gold standard* para la identificación del medicamento que provoca una reacción de hipersensibilidad. Puede confirmar o excluirla, y también demostrar la tolerancia o la menor probabilidad de generar una reacción de un fármaco alternativo. Se usa para los AINE, anestésicos locales, antibióticos distintos a los betalactámicos y betalactámicos cuando las pruebas cutáneas son negativas. Su especificidad es de 90% y la sensibilidad varía en función del fármaco buscado, siendo para betalactámicos de 44-63%, bloqueantes neuromusculares 36%-92%, dipirona 42%-65%, quinolonas 57%-77% y 46%-63% para medios de contraste.<sup>(13)</sup> Estas pruebas consisten en la administración con el paciente internado de dosis creciente del medicamento, empezando por una pequeña cantidad y aumentando lentamente, hasta llegar a la dosis habitual.<sup>(14)</sup> Es necesario determinar, según la condición clínica de cada paciente, en qué situaciones es necesario llegar a realizar estos test de provocación.

Si bien los test paraclínicos pueden ser muy importantes, sobre todo ante la variabilidad de los síntomas y signos clínicos y su multifactorialidad, no siempre es posible contar con ellos, ni son útiles en todas las situaciones clínicas, por lo que es fundamental que el médico optimice sus estrategias diagnósticas clínicas y realice un interrogatorio que considere: la secuencia temporal, la existencia de explicaciones alternativas, y la evolución del paciente (mejoró con la suspensión y hubo o no reexposición).

Una vez conocida la hipersensibilidad a determinado antibiótico, es capital evitar el contacto con el compuesto o con fármacos similares. A pesar del amplio número de opciones alternativas, en ciertas ocasiones el medicamento más indicado es precisamente aquel que desencadena la reacción de hipersensibilidad y por lo tanto es necesario instaurar un esquema de desensibilización. La técnica de desensibilización consiste en la exposición del paciente al antibiótico a dosis crecientes en intervalos de tiempo regulares, con estricto control médico. Sin embargo, son escasos los protocolos sobre su implementación y solo están validados para rifampicina, cotrimoxazol y penicilina G, por lo que es necesario mayor evidencia y la individualización de la desensibilización. Esta falta de evidencia puede deberse a que la necesidad de desensibilización es baja y que existen múltiples alternativas terapéuticas para los pacientes alérgicos.<sup>(13,14)</sup>

Una vez planteado el diagnóstico la valoración y tratamiento dependen de la gravedad del cuadro clínico. En primer lugar, frente a sospecha o diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad a un antimicrobiano se debe retirar el mismo e implementar medidas de soporte en función de la gravedad de la sintomatología. Las medidas específicas para controlar la reacción se basan en el uso de glucocorticoides y antihistamínicos H1. En casos de anafilaxia el pilar del tratamiento es la adrenalina a dosis de 0.3-0.5 ml de una dilución 1:1000 intramuscular, en forma repetida cada 15 a 20 minutos y el soporte de las funciones fisiológicas mayores. La valoración paraclínica también debe ajustarse a la situación clínica, los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones inespecíficas, y en casos de cuadros severos algunos hallazgos pueden ser orientadores como eosinófilos >1000 / mm<sup>3</sup>, linfocitosis, linfocitos atípicos y perfil hepático alterado.<sup>(5,8,9,15)</sup>

En cuanto a las reacciones graves, el tratamiento se realiza en unidad de cuidados intensivos, idealmente área de quemados, mediante el aporte de fluidos y electrolitos, elevando la temperatura ambiental a 30-32<sup>o</sup>, y para el caso de SSJ y NET la administración de inmunoglobulinas en las primeras 48- 72 horas de la aparición de las lesiones ampulosas. La profilaxis de infecciones debe ser mediante manejo con técnicas estériles y no con antibióticos tópicos profiláctico; el uso de sulfadiazina debe evitarse porque puede provocar el síndrome.<sup>(9)</sup> Para el DRESS, el manejo también incluye la administración de glucocorticoides a dosis elevadas (> 1 mg/kg/día).<sup>(10)</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad a antibióticos difícilmente son prevenibles en pacientes sin antecedentes conocidos a las mismas. Los métodos diagnósticos son poco específicos y los estudios paraclínicos disponibles no resuelven completamente el problema. Una estrategia adecuada para evitar riesgos innecesarios es evitar el uso irracional e indiscriminado de antibióticos y en caso de utilizarlos, realizar una anamnesis completa que incluya los antecedentes farmacológicos y toxicológicos en los pacientes, reconocer la existencia de contraindicaciones absolutas para una reexposición y cuándo es posible optar por otras estrategias terapéuticas menos radicales.

## Referencias

Zhou L. Dhopeswarkar N. Blumenthal KG. Goss F. Topaz M. Slight SP. et al Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. Allergy.

2016;71(9):1305-13.

1. Comités de farmacoterapia Guía práctica. Organización Mundial de la Salud Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica Ginebra, Suiza. 2003 Disponible en : [Comités de farmacoterapia Guía práctica - World Health Organizationapps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf](http://Comités de farmacoterapia Guía práctica - World Health Organizationapps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf)
2. Reacciones inmunológicas a los antibióticos más frecuentemente utilizados. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. 2010;19(2):1-3.
3. Audicana MT. Ortega NR. García P. Uriel O. Prevención y tratamiento de la alergia a los fármacos. Desensibilización. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Disponible en : [Prevención y tratamiento de la alergia a los fármacos. Desensibilizaciónwww.seaic.org/wp-content/plugins/.../download.php?id=69...PxTxDesensibilizacion...](http://Prevención y tratamiento de la alergia a los fármacos. Desensibilizaciónwww.seaic.org/wp-content/plugins/.../download.php?id=69...PxTxDesensibilizacion...)
4. Pujal M. Roca M. Domínguez P. Codina C. Ribas J. Desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G en nueve pacientes con hipersensibilidad previa. FARM HOSP . 2006; 30(4): 254-259
5. Cardona V. Cabañes N. Chivato T. Guardia P. Fernández M. Freijó C. et al GALAXIA: Guía de Actuación en AnafilAXIA España 2009.
6. Moran R. Devchand M. Smibert O. Trubiano J. Antibiotic allergy labels in hospitalised and critically ill adults: a review of current impacts of inaccurate labelling. Br J Clin Pharmacol. 2018 (Epub ahead of print)
7. Christel M. Reacciones medicamentosas severas en piel. Rev. Med. Clin. Condes. 2011; 22(6) 757-765.
8. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica en el adulto. Consejo de Salubridad General, México. Guía de Referencia Rápida) Disponible en: [www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/398\\_GPC\\_Diagnostico\\_tratamiento\\_SINDROME\\_STEVENS\\_JOHNSON/GRR\\_STEVENS\\_JONSON.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/398_GPC_Diagnostico_tratamiento_SINDROME_STEVENS_JOHNSON/GRR_STEVENS_JONSON.pdf)
9. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2013;68(5):693.e1- 14
10. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. J Adv Pharm Technol Res. 2010 ;1(1):11-7.
11. Inmaculada D. Moreno E. Pérez-Sánchez N. Inmaculada A. Hernández Fernández de Rojas D. Torres MJ. Update on quinolone allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17: 56.
12. Mayorga C. Ebo D. Lang D. Controversies in drug allergy: In vitro testing. J Allergy Clin Immunol. 2018; 6749: 31426-x.
13. Demoly P., Adkinson F., Brockow K., Castells M., Chiriac A., Greenberger P. et al Consenso internacional sobre alergia a fármacos (ICON). Allergy. 2013
14. Mullins E. Guajardo N. Fuenzalida M. Clavero F. Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo. Rev Chil Dermatol. 2011; 27 (1) : 71-76.