

# Comunicación breve

## Alergia a betalactámicos

JOAQUÍN SASTRE, RICARDO CARDONA

**E**L METABOLISMO DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS produce nuevos compuestos que unidos a proteínas plasmáticas pueden inducir, en una pequeña proporción de casos, una respuesta inmune nociva que en el 50% de los mismos está mediada por inmunoglobulina E (IgE).

Los determinantes antigénicos mayores y menores de la penicilina son de gran utilidad en el diagnóstico in vivo de la alergia a este compuesto, con una sensibilidad de hasta un 70%, pero la detección in vitro de IgE específica tiene una menor sensibilidad que la prueba cutánea.

Los cambios en la prescripción antibiótica han facilitado la aparición de individuos alérgicos a la ampicilina o la amoxicilina que toleran la penicilina G o V.

### **PALABRAS CLAVE**

ALERGIA

AMOXICILINA

BETALACTÁMICOS

CADENAS LATERALES

PENICILINA

.....  
JOAQUÍN SASTRE DOMÍNGUEZ, MD., Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; RICARDO CARDONA VILLA, MD. Unidad de Alergias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

EN LA ACTUALIDAD HAY MÁS de 50 betalactámicos comercializados en casi todos los países del mundo. Estos medicamentos son poco tóxicos y su espectro antimicrobiano varía según la estructura de la molécula. Tienen un anillo común betalactámico, un anillo tiazolínico en el caso de las penicilinas, una dihidrothiazina en las cefalosporinas, un anillo de cinco miembros en el carbapenem o sin anillo en los monobactámicos (1). Todas estas sustancias cuentan además con una cadena lateral que las caracteriza.

El catabolismo de las penicilinas y cefalosporinas genera nuevos compuestos que se unen a proteínas plasmáticas tras la ruptura del anillo betalactámico. Se puede formar así un antígeno completo que desencadena una respuesta inmune. Sólo una pequeña proporción de casos presentan un cuadro clínico manifiesto. Los betalactámicos pueden dar lugar a respuestas tipo I o reacciones alérgicas inmediatas, tipo II, como anemias hemolíticas, tipo III, como la enfermedad del suero, más típicas de las cefalosporinas y tipo IV, mediadas por células, como algunos exantemas descamativos o dermatitis de contacto (2). En la mitad de los casos que desarrollan cuadros de hipersensibilidad el mecanismo principalmente implicado es del tipo I o mediado por IgE. En otras reacciones, presumiblemente de tipo inmunológico, se desconocen los mecanismos de hipersensibilidad; es el caso de los exantemas maculopapulares inducidos por la amoxicilina y la nefritis intersticial o el exantema fijo desencadenados por diferentes betalactámicos.

La frecuencia de manifestaciones alérgicas a la penicilina varía entre el 2 y el 3% y la duración de los tratamientos previos no aumenta el riesgo (3-5). La incidencia de cuadros alérgicos graves es de 1 por 10.000 tratamientos y es aún menor en los niños. Aunque las reacciones a los betalactámicos son las más frecuentes entre los antibióticos esto podría explicarse más por su mayor uso que por su

potencial inmunogénico. La atopia no es un factor de riesgo para estas reacciones.

## DIAGNÓSTICO IN VIVO

PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LA PENICILINA G o V se han utilizado pruebas cutáneas con benzil peniciloyl (BPO) o determinante antigénico mayor y una mezcla de determinantes menores como la benzil penicilina y el benzil peniciloico. La sensibilidad de estos extractos alérgicos varía pero puede alcanzar un 70%. Si un paciente tiene unas pruebas cutáneas negativas a estos antígenos hay una probabilidad menor del 1% de padecer una manifestación alérgica. En más de 500 provocaciones parenterales con Penicilina G realizadas en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, España, en pacientes con sospecha de sensibilización a penicilina G o V, no se presentaron reacciones inmediatas en los pacientes con pruebas cutáneas negativas. La utilización de penicilinas semisintéticas en la batería de pruebas aumenta la sensibilidad (5-10).

Hay que tener en cuenta varios factores a la hora de valorar las pruebas cutáneas:

1. **Su poder diagnóstico** aumenta en las reacciones mediadas por IgE como es el caso del choque anafiláctico, la urticaria o el angioedema inmediato y no son de utilidad en los eritemas tardíos o dermatitis exfoliativas.
2. **Una prueba cutánea positiva** no traduce necesariamente sensibilización clínica. El tratamiento con penicilina induce una sensibilización subclínica hasta en un 20% de los casos.
3. **Pocos estudios han comparado** las pruebas cutáneas frente a las de provocación, de ahí que se desconozca exactamente su valor predictivo positivo o negativo.

Para los casos de exantemas tardíos las pruebas de parche e intradérmicas pueden ser de utilidad.

## PRUEBAS IN VITRO

LA DETERMINACIÓN SÉRICA de IgE específica a penicilina G y V tiene una menor sensibilidad que las pruebas cutáneas y la medición de IgE específica a penicilinas semisintéticas es de escasa utilidad, al menos con los estuches comerciales. Algunos autores con sistemas propios de detección han alcanzado sensibilidades hasta de 50% en pacientes alérgicos a penicilinas semisintéticas. Esto lo han logrado con el empleo de espaciadores en la unión de la penicilina a la fase sólida del inmunoensayo. Recientemente se ha comercializado un estuche que permite la determinación de IgE específica a Cefaclor (CAP-Pharmacia & Upjohn) de baja sensibilidad pero alta especificidad (7-8).

## REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE BETALACTÁMICOS

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS LOS HÁBITOS de prescripción de penicilinas han cambiado en algunos países. Es el caso de España donde el betalactámico más formulado es la amoxicilina y muchos pacientes sólo han recibido este antibiótico como tratamiento de sus infecciones bacterianas. Esto ha permitido que muchos casos se hayan sensibilizado a esta molécula pero toleran la penicilina G o V (11-13). Dicha peculiaridad se explicaría por sensibilización a la cadena lateral exclusiva de la amoxicilina. Sin embargo, en un estudio de reactividad cruzada en pacientes alérgicos a amoxicilina que toleraban penicilina G se les administró cefadroxilo, una cefalosporina que tiene una cadena lateral idéntica a la de la amoxicilina y sólo un 12% tuvieron una reacción inmediata (7). Un hallazgo similar había sido informado en pacientes alérgicos a ampicilina con pruebas cutáneas negativas a determinantes de penicilina y que fueron provocados con cefalexina, una cefalosporina con una cadena lateral idéntica a la de la ampicilina (6). Esta proporción tan baja contradice en parte la teo-

ría de sensibilización a la cadena lateral y en estos casos el antígeno podría estar constituido por parte de la cadena lateral y alguna otra estructura de la molécula. Se han informado algunos pacientes alérgicos a penicilina con buena tolerancia a la amoxicilina.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de primera generación varía entre un 10 y un 20% y es menor con cefalosporinas de segunda y tercera generación. Recientemente Novalbos y colaboradores (14) finalizaron un estudio de reactividad cruzada entre pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas de varias generaciones. Se realizaron pruebas cutáneas y provocaciones en 38 individuos alérgicos a penicilina y/o amoxicilina con cefazolina, cefuroxima y ceftriaxona. Todos ellos toleraron las diferentes cefalosporinas. Se deduce que la reactividad cruzada es nula o infrecuente con cefalosporinas que no comparten cadenas laterales con penicilinas.

La reactividad entre penicilina y otros betalactámicos como monobactámicos o el carbapenem es infrecuente.

## SUMMARY

### ALLERGY TO BETALACTAMS

**METABOLISM OF BETALACTAMIC** antibiotics produces new compounds that may induce, in a small proportion of cases, when joined to plasmatic proteins, a harmful immune response, mediated in 50% of the cases by immunoglobulin E (IgE).

Major and minor penicillin antigenic determinants are of great usefulness for *in vivo* diagnosis of allergy to this compound; they provide up to 70% of sensitivity; however, *in vitro* detection of specific IgE has less sensitivity than the skin test. Changes in antibiotic prescription have facilitated the appearance of allergic individuals to ampicillin and amoxicillin who tolerate either penicillin G or V.

## AGRADECIMIENTOS

LOS AUTORES EXPRESAN SU GRATITUD al Doctor Fernando Montoya Maya por la revisión del presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DE WECK AL. Penicillins and Cephalosporins. In: De Weck AL, Bundgaard H, eds. Allergic reactions to drugs (Handbook of Experimental Pharmacology). Berlin: Springer-Verlag; 1983: 423-482.
2. PADOVAN E. T-cell response in penicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (suppl 4): 33-36.
3. CARSON JL, STROM BL, MORSE ML. Medicaid data bases. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone; 1989: 173-188.
4. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reaction to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337: 1.308-1.310.
5. ROMANO A, QUARATINO D, PAPA G, DI FONSO M, VENUTI A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997; 76: 513-517.
6. REDELMEIER DA, SOX HC. The role of skin testing for penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1.939-1.945.
7. SASTRE J, QUIJANO DL, NOVALBOS A. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance to penicillin. *Allergy* 1996; 51: 383-386.
8. VEGA JM, BLANCA M, GARCÍA JJ, CARMONA MJ, MIRANDA A, PÉREZ-ESTRADA M, FERNÁNDEZ S, ACEBES JM, TERRADOS S. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 1994; 49: 317-322.
9. MÍNGUEZ MA, ZAPATERO L, CALOTO M, MARTÍNEZ-MOLERO MI. A study of allergy to penicillin antibiotics in 1995 in the Child Department of Gregorio Marañón University Hospital. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 43-46.
10. PICHICHERO ME, PICHICHERO DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132: 137-143.
11. BLANCA M, VEGA JM, GARCÍA J, CARMONA MJ, TERRADOS S, ÁVILA MJ, MIRANDA A, JUÁREZ C. Allergy to amoxicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 475-481.
12. BLANCA M, PÉREZ E, GARCÍA J, MIRANDA A, VEGA JM, TERRADOS S, ÁVILA M, MARTÍN A, SUAÚ R. Anaphylaxis to amoxicillin but with good tolerance for benzylpenicillin. *Allergy* 1988; 43: 508-510.
13. AUDICANA M, BERNAOLA G, URRUTIA I, ECHECHIPIA S, GASTAMINZA G, MUÑOZ D, FERNÁNDEZ E, FERNÁNDEZ DE CORRES L. 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.
14. NOVALBOS A, SASTRE J, CUESTA J. Allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* (in press).

