

Documento de Posición

Actualización de las normas generales para el diagnóstico de reacciones alérgicas a betalactámicos

M. Blanca, G. Canto, J. Fernández, C. García-Robaina, S. Juste, C. López Serrano, E. Martí Guadaño, I. Martínez

Comité de Reacciones Medicamentosas de la SEAIC

Los fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas por mecanismo IgE son los antibióticos del grupo beta-lactámicos. Junto con los analgésicos antiinflamatorios son los motivos de consulta más frecuentes tanto en consultas generales como especializadas.

Un alto porcentaje de la población, probablemente mayor que el real, refiere ser alérgico a betalactámicos y concretamente a penicilina. En muchas ocasiones es preciso valorar detalladamente estos casos para alcanzar un diagnóstico correcto.

Debido a la diversificación de sus estructuras químicas, el número de betalactámicos está continuamente aumentando. Estos cambios se deben a un intento de producir estructuras que sean activas frente a un mayor número de gérmenes, incluidos los gram negativos, y a la necesidad de combatir las resistencias bacterianas aparecidas en el curso del tratamiento.

Penicilinas: El prototipo de los betalactámicos es la benzilpenicilina. En general cuando nos referimos a la alergia a penicilina se tiende a pensar que éste puede ser el fármaco implicado. No obstante, hoy en día no es el más utilizado de esta familia. En los últimos diez años las aminopenicilinas, concretamente la amoxicilina, constituye con diferencia el betalactámico usado más frecuentemente. Este hecho se constata a nivel mundial. A pesar de ello existen diferencias importantes en la aparición de sensibilidades y en la especificidad de las mismas.

Las cefalosporinas: Representan el segundo grupo de betalactámicos en orden de importancia.

Son los que más estructuras tienen disponibles para uso terapéutico y en donde se están realizando más innovaciones. Presentan grandes diferencias en su estructura química, lo que hace que la reactividad cruzada sea variable. Los estudios disponibles hasta la actualidad, indican que las cefalosporinas de primera generación tienen mayor tendencia a producir reactividad cruzada con benzilpenicilina que las cefalosporinas de segunda o tercera generación. A su vez la descripción de reacciones selectivas a cadena lateral hace que las cefalosporinas puedan reaccionar con otras estructuras aunque no compartan la estructura bicíclica betalactama-tiazolidina.

Los carbapenems son un grupo de fármacos que se emplean fundamentalmente en medio hospitalario y que pueden presentar reactividad cruzada con penicilinas. La información disponible hasta la actualidad indica que presentan reactividad cruzada alta, aunque hay pocos estudios realizados, en este sentido.

Los monobactámicos son un grupo de medicamentos de uso restringido que está en aumento en los últimos años. El más representativo es el aztreonán. Es posible que en el futuro aparezcan más fármacos de esta familia. Se ha apuntado la posibilidad de que presenten reactividad cruzada con la cefalosporina de tercera generación ceftazidima.

El clavulánico es un compuesto químico que se asocia a la amoxicilina y que en la literatura se describe como fármaco que puede inducir reacciones. Los estudios realizados hasta la actualidad indican que el clavulánico se degrada en diferen-

tes metabolitos muy inestables que son pobremente inmunogénicos. El hecho de que existan sujetos con reacciones selectivas a amoxicilina-clavulánico y que en estudios controlados presenten buena tolerancia a amoxicilina no indica que existan reacciones selectivas a clavulánico a menos que se hayan hecho pruebas con esta sustancia. La gran dificultad para emplear ácido clavulánico en pruebas cutáneas es su gran inestabilidad y la falta de disponibilidad para su uso como sustancia independiente.

Tipos de reacciones: Las reacciones que aparecen más frecuentemente tras la administración de betalactámicos son inmediatas, habitualmente mediadas por IgE, como son la urticaria y la anafilaxis. El número de formas clínicas y de reacciones que aparecen de forma tardía tras la administración de betalactámicos es menor. Entre estas reacciones se describen: urticaria, exantema, dermatitis descamativa, síndrome de Steven-Johnson. El posible mecanismo por el que se desencadenan este tipo de reacciones implica la participación de linfocitos T. En general se tiene la idea de que las reacciones por linfocitos T comienzan tras un período de 24-48 horas después de la administración del fármaco, aunque no es extraño que el tiempo de latencia pueda ser más corto.

Exposición oculta o no terapéutica: Cuando ocurren reacciones anafilácticas severas sin clara exposición a medicamentos en pacientes con alergia previa conocida a betalactámicos se debe sospechar una exposición oculta o inadvertida. Se ha descrito la presencia de betalactámicos en alimentos, en recipientes de cocina o cristal en donde previamente se han diluido los preparados comerciales, la permanencia de restos de sobres o partículas en ropas y tejidos, la transmisión por vía genital, contactos físicos o la simple permanencia en el aire.

Otros tipos de reacciones: Se han descrito reacciones sistémicas y órgano específicas en las que no participan claramente anticuerpos IgE o linfocitos sensibilizados y se especula que puedan estar mediadas por anticuerpos IgG. Los datos disponibles hasta la actualidad no han aclarado cuáles pueden ser los posibles mecanismos implicados.

Existen otras reacciones, con síntomas de aparición tardía, como el exantema fijo por penicili-

na, en los que no se ha podido demostrar un mecanismo inmunológico. Por otro lado, la enfermedad del suero descrita en niños en tratamiento con cefaclor es un caso particular de idiosincrasia. Una posible explicación es que se generen metabolitos citotóxicos para los linfocitos, a través del sistema enzimático citocromo P-450.

Pruebas diagnósticas *in vitro*: Las pruebas diagnósticas *in vitro* van encaminadas a detectar: anticuerpos IgE específicos, liberación de histamina u otros mediadores inflamatorios o la presencia de linfocitos previamente sensibilizados.

Cuantificación de la IgE específica *in vitro*: Para la cuantificación de IgE específica *in vitro* se han empleado diferentes conjugados de PG o PV a albúmina, polilisina y recientemente espaciadores que unen el fármaco a la fase sólida. También existen técnicas de acoplamiento directo a fase sólida o utilización de sefrosa activada con resinas epoxi. En general la sensibilidad es inferior a la de los métodos *in vivo*, pero pueden existir casos con test cutáneos negativos y test *in vitro* positivos. Puede considerarse que en determinados casos ofrecen información complementaria.

El método más frecuentemente utilizado para cuantificar anticuerpos IgE *in vitro* es el RIA, aunque comercialmente están disponibles otras técnicas alternativas como el enzimoimmunoensayo o fluorinmunoensayo. Hasta que no se demuestre lo contrario el RIA es preferible aunque comporta los inconvenientes de usar isótopo radiactivo. Recientemente se han introducido nuevos conjugados de penicilinas: amoxicilina y ampicilina, para uso comercial *in vitro*.

Liberación de histamina: Esta técnica es de menor utilidad que la cuantificación de IgE específica *in vitro*. Existe una gran variabilidad de métodos, pocos de los cuales están estandarizados, lo que dificulta la realización de estudios comparativos. En el mejor de los casos y en manos experimentadas estos métodos ofrecen una gran variabilidad y no tienen la misma reproducibilidad que cuando se trabaja con alérgenos proteicos como inhalantes o alimentos.

Liberación de leucotrienos: Esta técnica está basada en el mismo principio de liberación de histamina consistente en la estimulación *in vitro* de los basófilos pero cuantificando la liberación de leucotrieno LTC₄ por enzimoimmunoensayo, utilizando un anticuerpo anti C₄. No hay estudios sis-

temáticos que prueben su utilidad con medicamentos.

Test de transformación linfoblástica: Los linfocitos de individuos alérgicos pueden responder *in vitro* al estímulo con un hapteno y producir una respuesta proliferativa, medible mediante el procedimiento denominado: Test de transformación linfoblástica. Se han realizado gran cantidad de estas pruebas empleando este método como elemento diagnóstico sin criterios controlados y con escaso rigor científico, por lo que esta técnica sólo debe considerarse útil como metodología en investigación. En la actualidad dicha técnica se está utilizando para el desarrollo de líneas y clones de células T. Se ha demostrado que los linfocitos T de los sujetos que se han expuesto y no han desarrollado reacción, también responden a dicho estímulo. No existen estudios sobre la sensibilidad y especificidad de este tipo de pruebas.

Tests cutáneos: La detección de anticuerpos IgE *in vivo*, se realiza mediante los test cutáneos. Tras la aplicación por vía cutánea del hapteno, se valora tras 10 ó 20 minutos la aparición de pápula y eritema que corresponde a la respuesta positiva. Existen dos formas de realizar el test: el prick y la intradermorreacción.

En el prick, se coloca una gota del medicamento sobre la superficie volar del antebrazo y se realiza la punción de la piel. La aparición de una pápula de 2-3 mm de diámetro, superior al control negativo puede considerarse positiva.

En la intradermorreacción se inyecta 0,04 ml por vía intradérmica y se dibuja el área inicial de la papula así obtenida. El aumento de tamaño en 2-3 mm sobre el diámetro inicial, a los 15-20 minutos, se considera, asimismo una respuesta positiva.

Actualmente hay dos derivados disponibles para estos test: PPL y MDM. El PPL es el grupo peniciloil acoplado a la polilisina. En la literatura médica identificado como BPO-PLL. El MDM es una mezcla de benzilpenicilina y benzilpeniciloico. No incluyéndose todos los determinantes que inicialmente se describieron y que corresponderían a la mezcla de determinantes menores. Las concentraciones habitualmente utilizadas para la realización de test cutáneos son 5×10^{-5} M para el PPL y de 2×10^{-2} M para el MDM tal y como se detalla por las casas comerciales disponibles. Para amoxicilina y ampicilina las concentraciones

máximas sin efecto irritante son de 20 mg/ml. Para otros betalactámicos como son las cefalosporinas debe estimarse, previamente, en controles negativos cuál es la concentración óptima a emplear. En muchas de ellas puede aparecer efecto irritante con 20 mg/ml y se considera la concentración de 2 mg/ml como más segura.

Dado el riesgo de desencadenar reacciones sistémicas mediante la realización de pruebas cutáneas, se aconseja en los casos con historia previa de reacción mediada por IgE comenzar por la realización de prick y si éste es negativo pasar a la realización de intradermorreacciones comenzando por diluciones de 1/100 a 1/1000. Únicamente alcanzaremos las concentraciones máximas para la realización de estos test, en aquellos casos en que las diluciones previas testadas sean negativas.

La lectura de los test cutáneos a las 24 y 48 horas, con el fin de valorar una respuesta tardía o celular, no es en la actualidad una práctica generalizada. Este tipo de pruebas pueden realizarse bien por técnica epicutánea o por intradermorreacción.

La prueba epicutánea consiste en aplicar de forma directa y bajo oclusión el medicamento a testar en aquellas concentraciones que hayan demostrado no poseer capacidad irritante.

La prueba de intradermorreacción, utilizando las concentraciones óptimas para cada fármaco, se ha demostrado eficaz, ofreciendo buena especificidad. Desconocemos actualmente la sensibilidad de dicha técnica y su valor predictivo.

Se ha descrito casos de test cutáneos positivos, tanto en lectura inmediata como tardía. En las biopsias realizadas se demostró la existencia de infiltrados de linfocitos y ocasionalmente de basófilos y eosinófilos. El significado y valor predictivo de estos test no ha sido suficientemente estudiado, debido a que por lo general todas las comunicaciones que se realizan sobre estos casos son anecdóticas.

Muchos pacientes que refieren haber presentado reacciones exantemáticas en el pasado, toleran posteriormente betalactámicos. La realización de test con lectura tardía en estos casos es habitualmente negativa.

Se ha descrito la asociación: infección viral más administración de betalactámico como causa de exantema, desconociéndose el mecanismo de este proceso, así como la frecuencia real de este fenómeno.

Administración controlada: El número de sujetos falsamente etiquetados como alérgicos a penicilina es muy alto. Un porcentaje considerable presentan pruebas cutáneas y IgE específica negativos, siendo necesaria una administración controlada para confirmar que existe buena tolerancia. Por otro lado la sensibilidad por separado o combinada de test *in vitro* e *in vivo* es inferior al 100 %. En general, cuando las pruebas cutáneas son negativas a pesar de presentar una anamnesis sugerente debe realizarse la administración controlada del medicamento. Las dosis adecuadas pueden administrarse por vía oral o parenteral, se debe comenzar con dosis progresivas crecientes, hasta llegar a la que se considera terapéutica, para confirmar la tolerancia.

Repositivización de reacciones: Existen pacientes con reacciones inmediatas que tras un período variable de tiempo, generalmente largo, pueden presentar estudios negativos. Los test que primero se negativizan son los test *in vitro* y posteriormente los test cutáneos. La prueba de tolerancia con el medicamento suele ser negativa en la primera valoración, pero las propias pruebas actúan como estímulo y en una segunda valoración se vuelven positivas. Esto se ha descrito en individuos con reacciones mediadas por IgE. Con objeto de detectar estos posibles reactores, en todos los sujetos que tengan una historia sugerente, test cutáneos y RAST negativos y con buena tolerancia se les debe repetir las pruebas pasado un intervalo entre 15-30 días para comprobar la tolerancia.