ALERGIA A LA PENICILINA

Sergio Manuel Díaz[1]

INTRODUCCIÓN

La reacción alérgica a la penicilina es la de mayor frecuencia frente a otros medicamentos y en general sobre está diagnosticada, esto genera una limitante importante para el acceso al tratamiento óptimo de algunas patologías.

Se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE que provoca síntomas múltiples en los pacientes sensibles y complicaciones diversas. La producción de dicha inmunoglobulina permite predecir la respuesta pero no la severidad de la misma.

Las reacciones alérgicas a penicilinas constituyen un problema de salud importante. El determinante penicilloyl, es común en todos los derivados de penicilina y es la explicación de la reacción a distintos tipos de penicilinas, lo que se conoce como reacción cruzada o cross reactivity.

La frecuencia de reacciones es variable en los estudios analizados, desde el 0,7% al 10%. Dentro de éstos se encuentran anafilaxias que se presentan del 0,0015% al 0,002% entre los pacientes tratados. Sin embargo, este porcentaje está basado en las reacciones confirmadas y, como se mencionó anteriormente, uno de los principales problemas de esta alergia es el error del diagnóstico, que llega hasta 80 o 90%[1].

Según la clasificación de Gell y Coombs, se considera alergias a las reacciones tipo I. Incluso en las personas con el diagnóstico confirmado, el 80 al 90% de ellos pierden dicha sensibilidad a los 10 años de la reacción, inclusive los que presentaron anafilaxia.

Es importante realizar un correcto diagnóstico de la misma, ya que la penicilina se ha extendido por muchos tratamientos y están entre los más seguros y eficaces[2].

Por otra parte, gran parte de las reacciones tiene que ver con el anillo heterocíclico de cuatro átomos, llamadas cadenas laterales, que se diferencian en distintas moléculas, siendo éstas cadenas laterales complementarias, las relacionadas con actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad[2].

[1] Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545 (B7602CBM). Mar del Plata.

Si se tiene en cuenta los registros médicos, la de la penicilina es la alergia medicamentosa más frecuente, siendo del 6 al 25%, sin predominio claro de edad. Su forma de expresión más frecuente es el exantema maculo papular. Se debe tener en cuenta que, en caso de infección viral, habitualmente por Epstein-Barr, se produce un cuadro similar, que no es inmunomediado sino por hipersensibilidad y desgranulación provocada por el virus.

En cuanto a la fisiopatología, se produce un primer contacto con la producción de IgE especifica, que luego provocara la liberación de gránulos y su consecuente anafilaxia (dependiendo de la intensidad de la liberación, la misma no es predecible). También puede producir anemia hemolítica, enfermedad del suero y DRESS[3].

Un punto a recordar es que las penicilinas tienen reportados casos de reacción en los 4 tipos de la clasificación de Gell y Coombs, pero en esta revisión nos ocuparemos de la IgE mediada.

A modo de clasificación, las reacciones que se producen más cerca de la exposición son las más graves. No se debe confundir los mecanismos inmunológicos con los efectos tóxicos de la medicación, que representa uno de los errores más frecuentes aproximadamente 75% , ya que la mayoría son reacciones leves.

En cuanto a la reacción cruzada, en caso de compartir el anillo lateral se puede considerar hasta un 40%, pero entre grupos penicilínicos, menos del 1%[4-6].

DIAGNÓSTICO

Las reacciones inmunomediadas se encuentran dentro del tipo B de reacciones adversas y se clasifican en reacciones inmediatas o mediatas, dependiendo si aparecen antes de las 6 horas de la exposición. Debe tenerse en cuenta que la clasificación es arbitraria ya que muchas veces las expresiones clínicas son mixtas o con algún componente de otro tipo[8].

Por último, el costo a nivel sanitario y sobre el sistema de salud es entre 63% y 158% más alto en alérgicos a la penicilina, teniendo en cuenta el costo de los tratamientos, pero también la evolución, ya que los pacientes alérgicos a penicilina tienen estadía más prolongada en hospitalizaciones con el consecuente aumento en el costo y presión al sistema de

Tabla 1. Clasificación de Gell- Coombs[3]

Clasificación Gell- Coombs	Mecanismo	Tiempo de inicio	Ejemplos de reacciones adversas a penicilinas	¿Qué prueba se puede realizar? Prueba cutánea	Desafío de drogas	Prueba de parche
I	Mediada por IgE	Min a hs	Anafilaxia, urticaria, angiodema, prurito, hipotension, distrés respiratorio, broncoespasmo	Sí	Sí*	No
II	Dependiente del complemento IgG/IgM	>72 hs	Anemia hemolítica, trombocitopenia, citopenia, proteiunuria, hematuria	No	No	No
III	Mediada por Inmunocomplejos IgG/IgM	10 - 21 días	Fiebre, enfermedad del suero, vasculitis, eritema multiforme, nefritis intersticial, linfanedopatía, esplenomegalia, artralgias	No	No	No
IV	Retardada/ hipersensibilidad celular	2 - 4 (o más días)	Erupciones morbiliformes, síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidermica tóxica, dermatitis de contacto, erupción medicamentosa fija	No	Sí**	Sí †

* Precaución con antecedentes de anafilaxia; use una dosis inicial más baja con una tasa de aumento más lenta.
** Sólo indicado para arupciones morbiliformes; contraindicado en Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
† La prueba del parche o la provocación con fármacos se pueden realizar en una erupción farmacológica fija.

salud. Así que es necesario ser prudentes al momento de diagnosticar la alergia a penicilina, porque también se relaciona con el aumento en la tasa de resistencia microbiana y aproximadamente el 90% de los que dicen ser alérgicos, no son verdaderas reacciones inmunomediadas, por lo que podrían tratarse con penicilina para las infecciones que así lo requieran[9].

Si bien la alergia a penicilina es la más descripta en las historias clínicas, aproximadamente el 90% se descartaría con un correcto interrogatorio.

Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Cuánto hace que presentó la reacción? La pérdida de la reactividad a los 10 años está probada en el 80% -90% de los casos.
- Qué síntomas presentó? Rash, prurito, sensación de cuerpo extraño generalizada (parestesias), disestesias.
- Se le realizaron pruebas cutáneas inmediatas? No son diagnósticas por la irritación local que produce el fármaco.
- El tiempo entre la exposición y la respuesta inflamatoria. Esto permite dividirlos en dos grupos. Inmediata, antes de los 60 min hasta las primeras 6 hs de la exposición. Mediata o retardada, puede ser incluso semanas después.
- Dosis y vía de administración? Para evaluar tiempo y severidad de la respuesta.
- Manejo empleado para el control de la reacción. Haciendo referencia a si fue necesario el uso de adrenalina o antihistamínicos.
- Cuál fue la indicación de la medicación? Existen reacciones de inmunidad que se relacionan a infecciones virales y no necesariamente a alergias[3].

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas cutáneas: son la primera línea de evaluación de alergia mediado por IgE con un valor predictivo negativo de 95%. Se inicia de forma percutánea (aplicando una gota de la penicilina que debe ser puesta a prueba y se realiza puncion superficial) y, de ser negativas, se pasa a intradérmica. Se recomienda hacerlas 6 semanas después del episodio para evitar falsos negativos, debido a que existe el periodo de refractariedad que consiste en un periodo en que las células de defensa no llegan a producir nuevos gránulos y, por consecuencia, no pueden des granular.

Recordar que las pruebas cutáneas en la mayoría de llos casos presenta reacciones leves, pero puede ser causa de shock anafiláctico, por lo que debe realizarse en un lugar preparado y con personal capacitado.

Pruebas intradérmicas: se realizan si la anterior resultó negativa. Inyectando 0,02-0,04 ml del medicamento a estudiar en cara volar de brazo para producir una ampolla de 4-6 mm. En caso de haber presentado una reacción severa, se puede diluir 1/100 de la concentración del fármaco terapéutico, aumentando de a 10 veces hasta alcanzar una concentración no irritante. Un aumento de 3 mm con respecto a basal se considera positivo.

Prueba de reto con amoxicilina: es la prueba definitiva para eliminar la sospecha o confirmarla. Se realiza en pacientes con pruebas cutáneas negativas, así como los de riesgo bajo sin necesidad de pruebas cutáneas. Presenta valor predictivo negativo (en combinación de prueba cutánea negativa) del 99% para exclusión de alergia a penicilina IgE mediada. Puede realizarse en forma escalonada, con inicio del 10% de la dosis diaria total y control de signos vitales, y aumentando hasta llegar al 100%.

Pruebas in vitro IgE especifica: la medición se suele realizar con el método Inmuno-Cap. Su rendimiento es variable cuando se evalúan distintos fármacos, pero en el caso de la amoxicilina y la bencilpenicilina, la sensibilidad es del 65% y la especificidad del 95%.

Test de activación de basófilos: mide el entrecruzamiento de la IgE especifica a su antígeno. Se apoya en la citometría de flujo, identificando marcadores celulares. En el caso de respuesta inmediata a betalactámico, se ha reportado sensibilidad de 22-55% y especificidad de 80-97%, en el caso de reacción IgE mediada[3-9].

Es de gran importancia a nivel hospitalario o asistencial, tener un protocolo de diagnóstico de la alergia a penicilina para evitar errores en la asignación del rotulo , y a su vez para dar respuesta a los médicos o asistentes médicos, que están encargados del primer contacto y tratamiento de urgencia.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Una vez concluido el interrogatorio, se debe definir el riesgo.

- Riesgo bajo: síntomas no alérgicos aislados, antecedentes familiares de alergia a penicilina, prurito sin rash, reacciones difíciles de caracterizar, más de 10 años de evolución.
- Riesgo intermedio: si se presenta urticaria u otro tipo de rash, reacciones compatibles con hipersensibilidad de tipo I. Se sugiere realizar pruebas cutáneas y posteriormente reto con amoxicilina si éstas son negativas.
- Riesgo alto: si hay antecedentes de anafilaxia, pruebas cutáneas positivas, reacciones recurrentes, múltiples betalactámicos, usuarios de oxígeno domiciliario, función cardiaca comprometida- y embarazadas. En todos estos casos el plan de acción es usar tratamientos alternativos o protocolo de desensibilización en caso de ser de primera elección (sifilis en embarazadas por ejemplo).

La posibilidad de tener reacción de novo en pacientes sin historia de alergias medicamentosas o de atopias es muy bajo. Tambien la relación familiar de alergia a penicilina sola; ésta última solo adquiere valor si está acompañado de reacciones alérgicas múltiples en el paciente que se expondrá a penicilina.

Es importante conocer que la alergia a penicilina aumenta en pacientes ancianos e internados[7].

TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta la fisiopatología de la inflamación inmunomediada por IgE, aunque el polimorfismo HLA siempre es una gran dificultad, existe la posibilidad de tratar la alergia a penicilina.

Una vez expuesta la importancia del correcto diagnóstico, así como la forma de estratificar el riesgo en los pacientes, debemos tener la seguridad de ofrecer el tratamiento que corresponde, en todos los casos se debe suspender el tratamiento con la medicación causal.

Si la reacción es leve, que incluya solo compromiso cutáneo sin reacción edematosa, el tratamiento con antihistamínicos es de primera elección, preferentemente de segunda o tercera generación (loratadina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina).

Si es moderado, con compromiso muco-cutáneo sin repercusión respiratoria, el agregado de corticoides puede ser evaluado, según la evaluación clínica del momento, pero siempre con dosis máxima de anti histamínicos (hasta 4 veces la dosis diaria).

Si son casos severos, con anafilaxia como forma de expresión clínica, debe realizarse adrenalina IM, con control cercano y re-evaluar necesidad de nueva adrenalina a los 3-5 minutos, ya que es el único tratamiento probado para este tipo de reacción y si bien puede recibir antihistamínico o corticoides, no son la base del tratamiento.

Una vez que se llega al diagnóstico y el paciente esta informado de la situación, debe evitarse el uso de penicilinicos con alguna relación entre sí, sobre todo con las cefalosporinas, que presenta reacción cruzada cercano al 2%, a pesar de ser un número bajo. Si la reacción fue anafiláctica debe evitarse su uso.

En el caso de los monobactámicos o carbapenémicos, la relación es 10 veces menor[9].

Si el tratamiento con penicilínicos es la única opción, se debe proceder a la inducción de tolerancia o desensibilización, el caso más frecuente es el de la embarazada con sífilis, ya que no hay opción terapéutica efectiva.

Consiste en la administración de la medicación que es necesaria en dosis progresiva y controles cada 15 minutos de frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, saturación y en caso de ser posible pico flujo una vez cada hora, con lo que se logra una seguridad cercana al 99% y si bien el protocolo inicial es 3 diluciones 1/100, 1/10 y concentrado, es posible, si sospechamos alta sensibilidad preparar más soluciones. Debe ser monitorizado por médico experto, las reacciones leves son frecuentes pero la anafilaxia es rara.

El objetivo de la desensibilización es provocar tolerancia a la medicación, por la desgranulación progresiva y controlada de las células de defensas que presentan gránulos reactivos, es por esto que, una vez suspendido el tratamiento, el paciente vuelve a generar los gránulos y por consecuencia, nuevamente es sensible a la medicación y debe realizarse nueva desensibilización en cada oportunidad que lo requiera[4-10].

Recomendaciones para los pacientes[10]

1- Las penicilinas incluyen amoxicilina, ampicilina, penicilina.
2- Las cefalosporinas incluyen cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefuroxima.
3- Debe estar informado el personal de salud (alerta en la historia clínica).
4- Colocarse brazalete o medalla aclaratoria.
5- Las pruebas invitro son seguras, pero con sensibilidad baja.
6- Las pruebas invivo tienen riesgo bajo, pero existe y el resultado es altamente preciso.
7- 10 años posterior a la reacción es altamente probable que ya no sea alérgico.
8- Existe tratamiento a la alergia.

ABREVIATURAS

IgE inmunoglobulina E
Hs horas
Mm milímetros
HLA (human leokocyte antigens) antigenos leucocitarios humanos
IM intramuscular

BIBLIOGRAFIA

1. Idsøe O, Guthe T, Willcox RR,De Weck AL. Nature and Extent of Penicillin Side-reactions, with Particular Reference to Fatalities from Anaphylactic Shock. Bull. Wld Hlth Org 1968; 38: 159-188.
2. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of Penicillin Resensitization in Patients With a History of Penicillin Allergy After Receiving Repeated Penicillin Courses JAMA. Arch Intern Med. 2002;162:822-826)
3. Cisneros MO, Villela VLM, Bañuelos AD, Beas IMM, Chávez YA, García IVO, Meléndez MÁC, Hernández NG. Alergia a la penicilina. Revista alergia México.28 Feb 2022. DOI: 10.29262/ram.v69iSup1.1038.
4. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; Alergia a la penicilina. ¿Qué debe saber? 2023. En: https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/biblioteca-de-condiciones/ biblioteca-de-alergia/alergia-a-la-penicilina-%C2%BFque-debe-saber
5. Trubiano JA, Stone CA, Grayson LM, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, Phillips EJ. The Three C's of Antibiotic Allergy – Classification, Cross-Reactivity and Collaboration. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2017;5:1532–1542.
6. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy; JACI. 1984;74:567-72. https://www.jacionline.org/article/0091-6749(84)90108-8/pdf
7. Shenoy ES, Macy E, Rowe T. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. JAMA.2019;321:188-199.
8. Deshpande P, Hertzman RJ, AM Palubinsky AM,Giles JB,Karnes JH, Gibson A, Phillips EJ. Immunopharmacogenomics: Mechanisms of HLA-Associated Drug Reactions; National Institutes of Health's National Library of Medicine. 2021; 17; 110:607–615.
9- Pongdee T, Li JT. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. Mayo Clinic Proceedings. 2018;93:101-107. En: https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30769-3/fulltext
10. Middlesex Health. Alergia a la penicilina. 2021. Recuperado a partir de: https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/enfermedades-y-afecciones/alergia-a-la-penicilina