

ALERGIA ANTIBIÓTICOS



Dr. Luis A. Peña Luengo
Servicio Urgencias CAZA

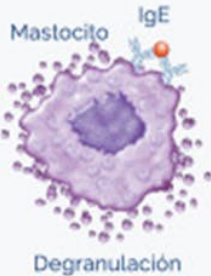




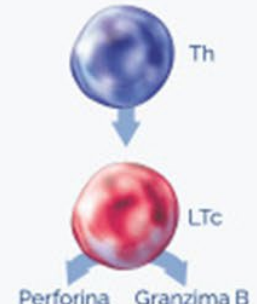
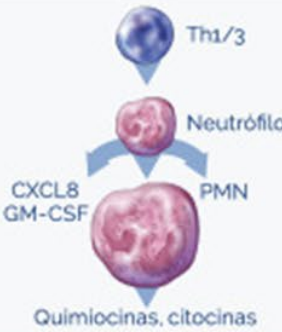


Introducción: Definición y clasificación

- **Reacción adversa a medicamentos (RAM):** cualquier efecto perjudicial y no intencionado causado por un fármaco a dosis normalmente empleadas (profilaxis, diagnóstico o tratamiento).
- Se clasifican en:
 - **RAM tipo A (augmented):** (70-80%). Relacionadas con la actividad farmacológica del fármaco. Son dosis dependientes, predecibles y cualquiera puede presentarlas. Ej: Sobredosis, efectos 2º o colaterales, interacciones...
 - **RAM tipo B (bizarre):** Independientes de la dosis del fármaco, son impredecibles y afectan a individuos predispuestos. Incluyen intolerancia y las **reacciones de hipersensibilidad (RHS):**
 - **RHS mediadas por mecanismos inmunológicos** (Gell y Coombs): **Reacciones alérgicas (RAL)**. Aparecen si el paciente se expone de nuevo al fármaco.
 - **RHS mediadas por mecanismos no inmunológicos:** Actividad farmacológica off-target de ciertos medicamentos sobre receptores y enzimas de las células efectoras (**seudoalergia**).

Introducción: Mecanismos inmunológicos

(Adaptado de Gell y Coombs 1976 y Pichler y cols. 2003)

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV			
				TIPO IVa	TIPO IVb	TIPO IVc	TIPO IVd
Tiempo	Inmediata	Retardada	Retardada	Retardada	Retardada	Retardada	Retardada
Mediado	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo	Célula T	Célula T	Célula T	Célula T
Antígeno	Soluble	Ag asociado a célula o matriz	Soluble	Ag + CPA o estimulación célula T directa	Ag + CPA o estimulación célula T directa	Ag + CPA o estimulación célula T directa	Ag + CPA o estimulación célula T directa
Célula efectora	Mastocito Basófilo	Fagocitos, células NK	Complemento	Macrófagos célula Th1	Eosinófilos Célula Th2	Célula T CD8+	Neutrófilos, célula T CD4+yCD8+
Reactivo inmune	IgE	IgG o IgM	Inmunocomplejos IgG o IgM	IFN- γ , TNF- α	IL-5, IL-4, IL-13	Perforina/granzima B	CXCL8, GM-CSF
							
Ejemplos	Rinitis, anafilaxia	Anemia hemolítica, trombocitopenia	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, tuberculina	Asma, exantema maculopapular con eosinofilia, DRESS	Dermatitis contacto, exantema bulloso, SSJ/NET, EFP, hepatitis	PEAG, Behçet



Tipos de Reacciones Hipersensibilidad Inmunológica (1/3)

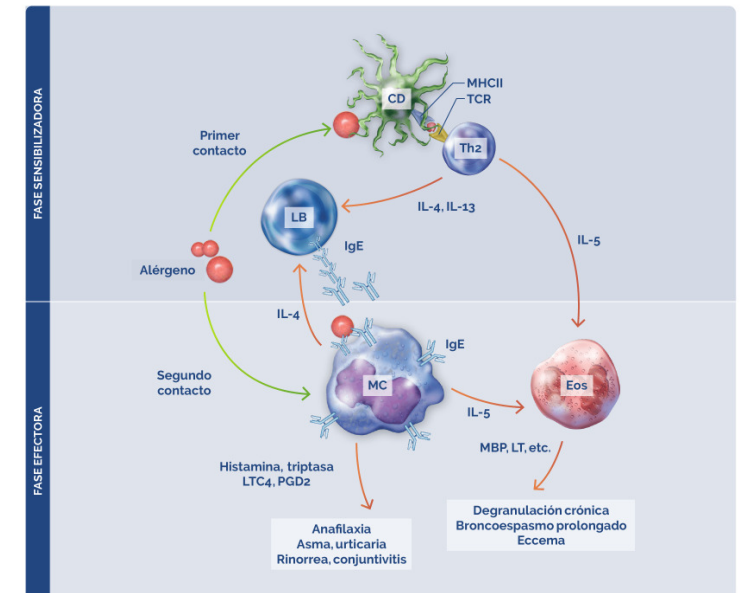
• Tipo I o mediada por IgE

- Más frecuente.
- Manifestación **inmediata o en minutos**.
- Los mastocitos y basófilos liberan mediadores, tras la activación **mediada por IgE específica**.
- Dos fases:
 - **Fase de Sensibilización:** Primer contacto con el sistema inmunitario, se produce IgE específica frente a los alérgenos que se fija a la membrana de mastocitos y basófilos.
 - **Fase Efectora:** 2ª o posteriores exposiciones al alérgeno interaccionará con esta IgE fijada a la membrana, activación mastocitos y basófilos y liberación de mediadores (Manif. clínicas).
- **Manifestaciones clínicas:** Eritema, urticaria, angioedema, prurito, broncoespasmo, rinitis, diarrea, vómitos. Anafilaxia.

TIPO I	
Tiempo	Inmediata
Mediado	Anticuerpo
Antígeno	Soluble
Célula efectora	Mastocito Basófilo
Reactivo inmune	IgE



Mastocito
IgE
Degranulación





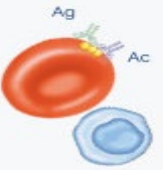
Tipos de Reacciones Hipersensibilidad Inmunológica (2/3)


• Tipo II o mediada por anticuerpos

- Retardada.
- Mediada por IgM o IgG específicos para Ag de superficie o matriz celular que pueden activar el sistema de complemento y reclutar células inflamatorias (fagocitos, linfocitos NK o macrófagos), provocando daño tisular.
- Manifestaciones clínicas: anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, vasculitis y dermatitis ampollosas.

• Tipo III o mediada por inmunocomplejos

- Retardada (horas o días).
- Mediada por IgM o IgG específicos para Ag solubles en sangre, que forman **inmunocomplejos** y se depositan en paredes de vasos sanguíneos de tejidos, causando inflamación, trombosis y lesión tisular (activación complemento y células inflamatorias).
- Manifestaciones clínicas: Enfermedad del suero (fiebre, artritis, urticaria, glomerulonefritis o miocarditis). Fenómeno de Arthus.

TIPO II	
Tiempo	Retardada
Mediado	Anticuerpo
Antígeno	Ag asociado a célula o matriz
Célula efectora	Fagocitos, células NK
Reactivo inmune	IgG o IgM
	

TIPO III	
Tiempo	Retardada
Mediado	Anticuerpo
Antígeno	Soluble
Célula efectora	Complemento
Reactivo inmune	Inmunocomplejos IgG o IgM
	



Tipos de Reacciones Hipersensibilidad Inmunológica (3/3)

• Tipo IV o mediada por células T

• Retardada

• **Activación de linfocitos T** que induce inflamación o eliminación directa de la célula marcada con el antígeno, provocando lesión tisular. Inicialmente en una respuesta única.

• En 2003, Pichler y cols. describieron 4 subtipos según la célula efectora predominante:

- **IVa:** mediado por **linfocitos Th1 CD4+ y macrófagos activados**. Dermatitis por contacto y exantema maculo-papular. Rcc. Tuberculínica.
- **IVb:** mediado por **linfocitos Th2 CD4+ y la secreción de sus citocinas IL-5, IL-4 e IL-13**. Exantema maculopapular con eosinofilia, DRESS.
- **IVc:** mediado por **linfocitos CD8+ (citotóxicos)**. Exantema bulloso, Síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (NET).
- **IVd:** implicación de **linfocitos CD4+, CD8+, neutrófilos y citocinas (IL-8 y GM-CSF)**. Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

	TIPO IV			
	TIPO IVa	TIPO IVb	TIPO IVc	TIPO IVd
Tiempo	Retardada	Retardada	Retardada	Retardada
Mediado	Célula T	Célula T	Célula T	Célula T
Antígeno	Ag + CPA o estimulación célula T directa	Ag + CPA o estimulación célula T directa	Ag + CPA o estimulación célula T directa	Ag + CPA o estimulación célula T directa
Célula efectora	Macrófagos célula Th1	Eosinófilos Célula Th2	Célula TCD8+	Neutrófilos, célula T CD4+yCD8+
Reactivo inmune	IFN- γ , TNF- α	IL-5, IL-4, IL-13	Perforina/granzima B	CXCL8, GM-CSF
	<p>IFN-γ Th1 Quimiocinas, citocinas, citotoxinas</p>	<p>Th2 Eosinófilo IL-4, IL-5 Eotaxin Quimiocinas, citocinas</p>	<p>Th LTC Perforina Granzima B</p>	<p>Th1/3 Neutrófilo CXCL8, GM-CSF PMN Quimiocinas, citocinas</p>



Epidemiología reacciones hipersensibilidad a medicamentos (1/2)

- Las **RHS** a medicamentos representan el **10-15% de las RAM** y el **1,5-4% de todos los casos RAM atendidos en Sº Urgencias**.
- Afectan al **7-10%** de la **población general**.
- Edad: Cualquier edad (+ fte en torno a 40 años).
- Sexo: Mujeres 2:1.
- Aumento progresivo del nº de consultas a Alergología (Alergológica 1992,2005 y 2015, SEIAC).
- Datos de prevalencia muy variables:
 - Escasez de estudios epidemiológicos sobre incidencia.
 - Diferentes patrones de prescripción en los diferentes países.
 - Sobreestimación al identificar un efecto adverso (RAM tipo A) como una reacción alérgica.



Epidemiología reacciones hipersensibilidad a medicamentos(2/2)

- **Datos más específicos** (fuente: Alergológica 2015, SEAIC):
 - **3ª causa de consulta a Alergología (18,7%).**
 - La alergia se confirmó en el 16% casos y se descartó en el 29% (**55% sospecha**).
 - **Reacción inmediata** en el **55%** casos y retardada en el 30%.
 - **Síntomas exclusivamente cutáneos** en el **82%** (64% urticaria y 33% angioedema). Anafilaxia (8%).
 - **El 40% consultas por RAL a fármacos corresponde a betalactámicos (70% amoxicilina +/- clavulánico, 22% penicilinas).** El resto de antibióticos no llegan al 10% de las consultas (quinolonas 4,3% , macrólidos 3,2%, sulfamidas 1,1% y tetraciclinas 0,2%). AINEs 37%, pirazolonas 9% y anestésicos 5%.
 - La vía oral es la vía de administración más frecuente (80%).
- Prevalencia alergia antibióticos en niños es del 0,21% (Betalactámicos 4,8%, macrólidos 0,07-0,7%, sulfamidas 0,2-2,2%). (Fuente: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Alergología e Inmunología Clínica, SEICAP 2020)



Diagnóstico: Durante la fase aguda de la reacción (1/2)

- **Objetivo:** Establecer que los síntomas corresponden a una RHS.
- **Método:**
 - Anamnesis detallada.
 - Exploración física completa.
 - Pruebas de laboratorio:
 - Triptasa en suero para RHS Tipo I o inmediatas.
 - Enzimas hepáticos, creatinina y hemograma, que pueden ser signos de alarma en RHS no inmediatas o retardadas.
 - Biopsia cutánea piel afectada y serología viral para confirmar/descartar otras causas.



Diagnóstico: Durante la fase aguda de la reacción (2/2)

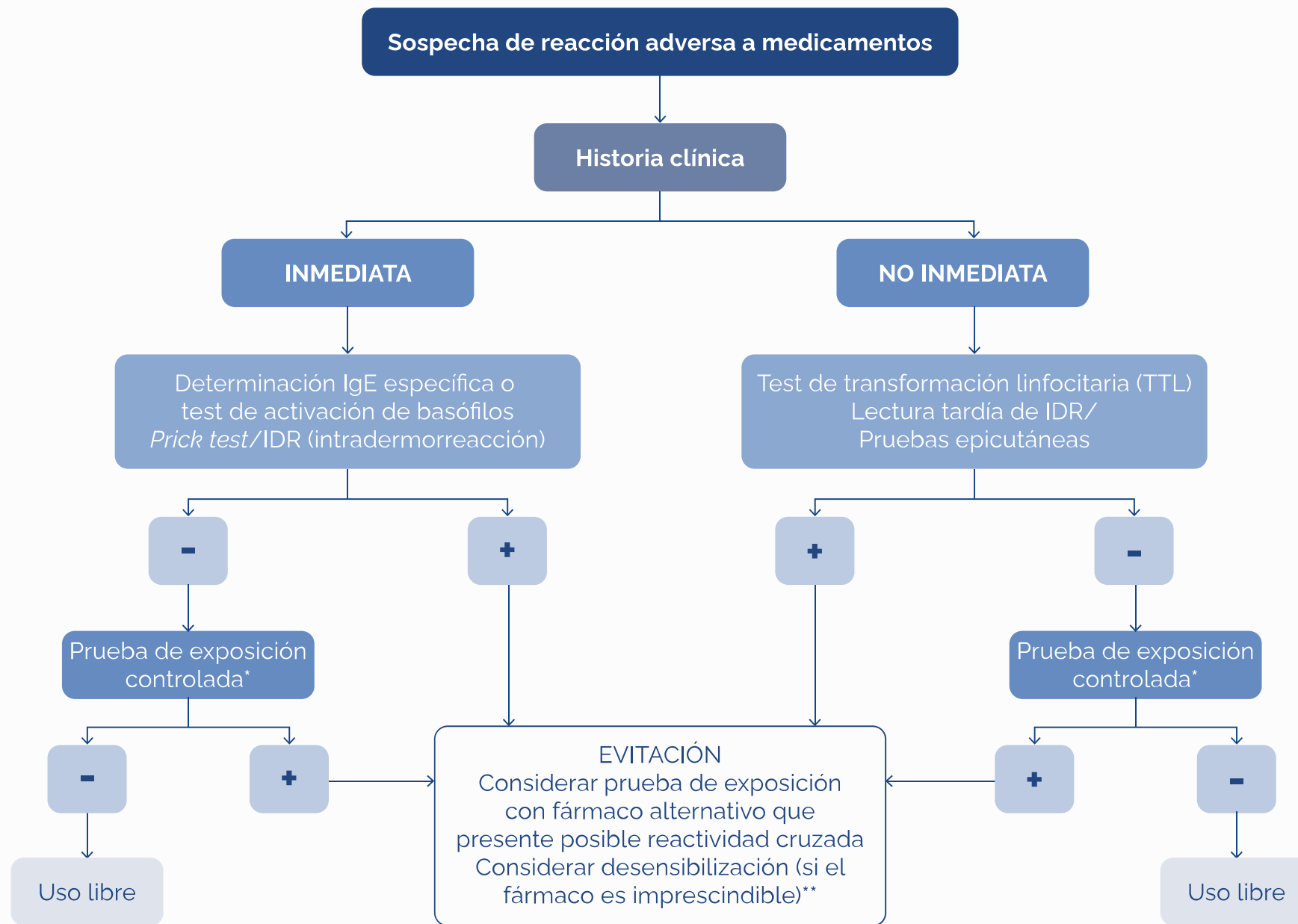
Anamnesis

1. **Fármaco sospechoso.**
2. **Motivo** por el que tomó el medicamento.
3. **Vía** de administración, **dosis** administradas y **tiempo** desde última dosis hasta la aparición de los síntomas.
4. **Administración** concomitante de **otros fármacos.**
5. **Manifestaciones clínicas.**
6. **Tratamiento administrado** para tratar la reacción y respuesta al mismo, incluyendo **duración de la reacción.**
7. **Tolerancia previa** al fármaco.
8. **Toma posterior de otros antibióticos** y su tolerancia para usarlo como alternativas.
9. El tiempo transcurrido desde la reacción y el estudio alergológico.
10. **Antecedentes personales.**



Diagnóstico: Tras la remisión de la reacción

- **Objetivo:** Diagnóstico **etiológico**.
- **Momento de estudio:** **4-6 semanas** tras la resolución de la reacción y antes de 1 año.
- **Métodos:**
 - 1. Métodos in vitro:**
 1. Determinación IgE específica (betalactámicos).
 2. Test de activación basófilos (betalactámicos, quinolonas, pirazolonas, CI)
 3. Test de transformación linfocitaria/linfoblástica (TTL).
 - 2. Pruebas cutáneas:**
 1. Pruebas intraepidérmicas (prick test).
 2. Pruebas intradérmicas (IDR).
 3. Pruebas epicutáneas y/o pruebas intradérmicas con lectura tardía (48-72 h)
 - 3. Pruebas de exposición controlada (PEC).** “Gold standard” para confirmar o descartar el diagnóstico, así como para detectar alternativas seguras y descartar reactividad cruzada.
Contraindicadas en anafilaxia/shock anafiláctico y reacciones no inmediatas graves.



*Contraindicado con el implicado en anafilaxia/shock anafiláctico y reacciones no inmediatas graves

**Contraindicado en reacciones no inmediatas graves

Adaptado y modificado de Mirakian, et al.
Clinical and Experimental Allergy 2009)



ALERGIA A BETALACTÁMICOS

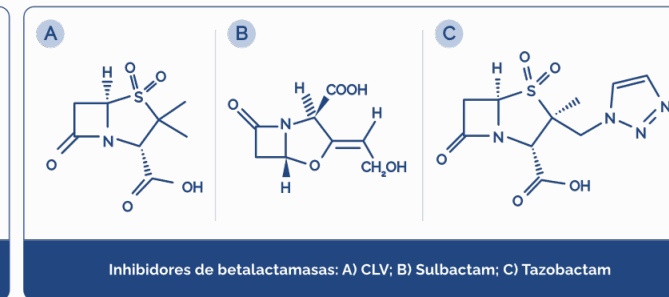
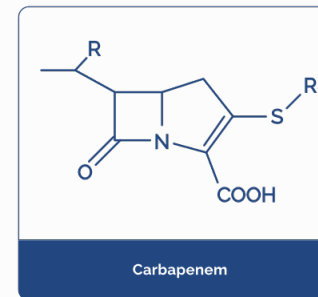
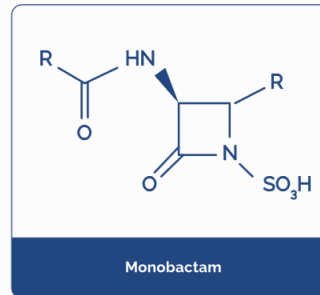
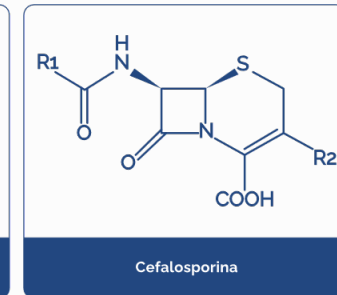
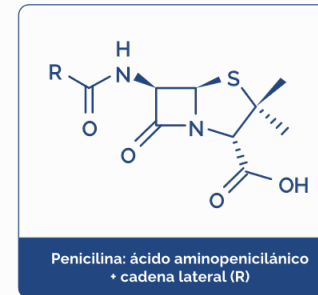
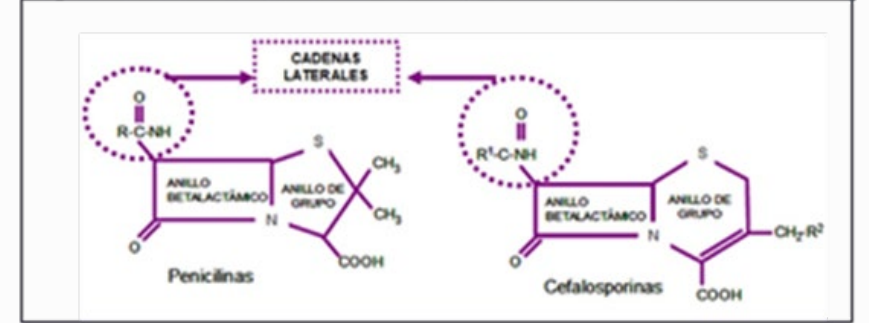


Características betalactámicos (BL)

1. **Anillo betalactámico** (común, 4C)
2. **Anillo de grupo:**
 1. Penicilinas: anillo tiazolidínico.
 2. Cefalosporinas: anillo de dihidrotiazina.
 3. Carbapenémicos: anillo de 5 C.
 4. Monobactámicos: no poseen anillo de grupo.
3. **Cadena lateral (-R):** que puede ser idéntica o similar a la de otros BL, pese a pertenecer a diferentes grupos

La reactividad cruzada entre BL se basa en la respuesta inmunológica a la formación de determinantes antigénicos a partir de las estructuras similares de sus cadenas laterales y/o del anillo central.

Figura 1: Estructura química de los principales betalactámicos.





Clasificación de las reacciones alérgicas a betalactámicos según aparición y tipo de reacción inmunológica

TIEMPO	TIPO REACCIÓN	CLINICA	ACTUACIÓN
Inmediata < 1 hora	Tipo I (mediada IgE)	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Angioedema • Edema laríngeo • Broncoespasmo • Hipotensión • Anafilaxia (<0,05%, 1-5/10.000 pac.) 	<p>No administrar BL con cadenas laterales similares. Valorar, si necesidad, cefalosporinas con cadenas laterales no similares.</p> <p>Estudio ALERGIA</p> <p>TTO: corticoides, antihistamínicos y adrenalina si anafilaxia.</p>
No inmediata Acelerada >1h y < 72 h	Tipo IV o idiopáticas	<p>RAL no inmediatas no graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash morbiliforme • Rash maculopapular • Urticaria 	<p>En el caso de RAL no inmediatas no graves</p> <p>No administrar BL con cadenas laterales similares. Valorar, si necesidad, cefalosporinas con cadenas laterales no similares o carbapenem.</p>
No inmediata Retardada ≥ 72 h	Tipo II,III y IV e idiopáticas	<p>RAL no inmediatas no graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash morbiliforme. • Rash maculopapular • Urticaria tardía (raramente) 	<p>Estudio ALERGIA</p> <p>TTO: corticoides.</p>
		<p>RAL no inmediatas graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sd. Stevens-Johnson. • Enfermedad del suero • Necrólisis epidérmica tóxica (NET) • Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) • Nefritis intersticial • Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia... 	<p>En el caso de RAL no inmediatas graves</p> <p>Derivación hospitalaria</p> <p>Estudio ALERGIA</p> <p>EVITAR INDEFINIDAMENTE LOS BETALACTÁMICOS</p>



Diagnóstico tras la remisión de la reacción alérgica a Betalactámicos

- Objetivo: confirmar el **diagnóstico etiológico**.
- Se realiza **a las 4-6 semanas** tras la resolución de la reacción y **antes del año** (disminución niveles IgE con el tiempo, pérdida de sensibilidad).
- **Clasificar la reacción como inmediata** (Tipo I o IgE mediada) **o no inmediata** (Tipo IV o mediada por células).
- **Planificar estudio** tras **consentimiento informado**.
- Se utilizan **pruebas in vitro, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada (PEC)**.
- En pacientes **de alto riesgo** se recomienda comenzar con **pruebas in vitro**:
 - **Reacciones Inmediatas: Determinación sérica de IgE específica** (InmunoCAP) para bencilpenicilina, penicilina V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor y del **test de activación de basófilos**, que podremos utilizarlo con aquellos BL que no están disponibles en el primero (ácido clavulánico).
 - **Reacciones no inmediatas graves: Test de transformación linfocitaria** (no disponible de forma rutinaria).



Reactividad cruzada entre betalactámicos (RAL tipo I)

- **Entre las distintas penicilinas:** similitudes del anillo betalactámico y/o cadenas laterales.
- **Entre penicilinas y cefalosporinas de primera generación:** aprox. 10% por similitud de sus cadenas laterales. Si son idénticas (amoxicilina-cefadroxilo) alcanza el 30%.
- **Entre penicilinas y cefalosporinas de segunda generación:** es menor (3%), la cefuroxima es la que menor riesgo presenta.
- **Entre penicilinas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación:** no se suele presentar dicha reactividad (estructura química no tan similar).
- **Entre penicilinas y carbapenémicos (imipenem, ertapenem, meropenem):** reactividad cruzada del 0,9% para imipenem y del 1% con meropenem.
- **Entre penicilinas y monobactámicos (aztreonam):** reactividad cruzada muy débil y se toleran bien en alérgicos a penicilina.
- **Excepciones:** cefazolina (1ª), Cefuroxima(2ª), ceftriaxona y cefixima (3ª), suelen dar reacciones selectivas.



Estudio de la reactividad cruzada entre betalactámicos. Recomendaciones

ALERGIA selectiva	RETIRADA	ESTUDIO	PERMITIDOS
Bencilpenicilina Penicilina V Amoxicilina	Penicilinas Cefalosporinas 1ª gen	Cefalosporinas 2ª, 3ª y 4ª gen Carbapenémicos Aztreonam	
Clavulánico	Clavulánico	Tazobactam Sulbactam	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenémicos Aztreonam
Cefalosporinas	Aminopenicilinas (cadena lat similar) Cefalosporinas (responsable y las de cadena lateral similar)	Aminopenicilinas Cefalosporinas (dif. cadena lat) Carbapenémicos Aztreonam	Bencilpenicilina Penicilina V
Carbapenémicos	Carbapenémicos		
Aztreonam	Aztreonam	Ceftazidima (3ª gen)	





Importancia de un buen diagnóstico de reacción alérgica a BL

- En **España aprox. el 10-15%** de los pacientes **refieren ser alérgicos** a la penicilina. En EEUU, aprox. el 8%.
- **Solo menos del 1% son verdaderamente alérgicos.**
- Confusión entre alergia y otras reacciones adversas o síntomas de infección viral.
- No hay un patrón hereditario de la alergia a la penicilina.
- **El 97%** de los alérgicos a la penicilina confirmados **toleran las cefalosporinas** y el **99% los carbapenémicos.**
- **Consecuencias/Daños colaterales por uso de alternativas antibióticas:**
 - Fracaso terapéutico.
 - Más eventos adversos.
 - Más infecciones bacterias multirresistentes e infección por C. Difficile.
 - Más resistencia a los antibióticos.
 - Estancias hospitalarias más largas y mayor tasa de reingresos.
 - Crecimiento del gasto.

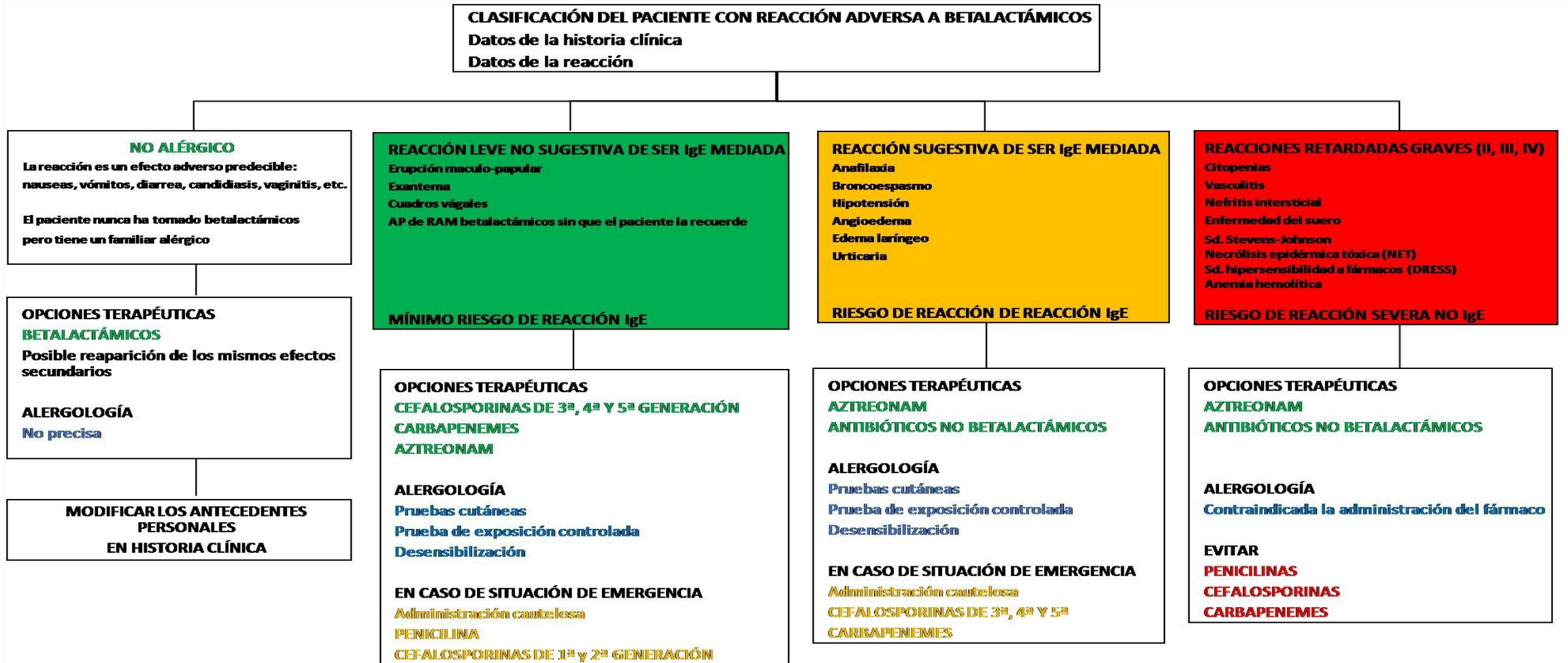


Iniciativas



SEMÁFORO DE LA ALERGIA

Proyecto Desetiquetado Alergia Betalactámicos. Grupo PROA del HU Virgen Macarena, Sevilla. 2019





Regla de decisión clínica: PEN-FAST

PEN	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> <i>If yes, proceed with assessment</i>
F	Five years or less since reaction ^a	<input type="checkbox"/> 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
	OR	
S	Severe cutaneous adverse reaction ^b	
T	Treatment required for reaction ^a	<input type="checkbox"/> 1 point
		<hr/>
		<input type="checkbox"/> Total points
Interpretation		
Points		
0	Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
1-2	Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
3	Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
4-5	High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

La **regla de decisión clínica PEN-FAST**, para pacientes que informan alergia a la penicilina, utiliza **3 criterios clínicos**:

1. Tiempo desde el episodio de alergia a la penicilina < 5 años

2. Manifestaciones clínicas

3. Tratamiento requerido.

Se calcula una **puntuación total** usando el panel superior, y la interpretación de la estrategia de riesgo se proporciona en el panel inferior.

Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule
Jason A. Trubiano, MBBS, PhD; Sara Vogrin, MBBS, MBiostat; Kyra Y. L. Chua, MBBS, PhD; Jack Bourke, MBBS; James Yun, MBBS, PhD; Abby Douglas, MBBS; Cosby A. Stone, MD; Roger Yu, MD; Lauren Groenendijk, MD; Natasha E. Holmes, MBBS, PhD; Elizabeth J. Phillips, MD
[JAMA Intern Med .1 de mayo de 2020; 180 \(5\): 745-752.](#)



ALERGIA A QUINOLONAS



Reacciones adversas / alérgicas a Quinolonas

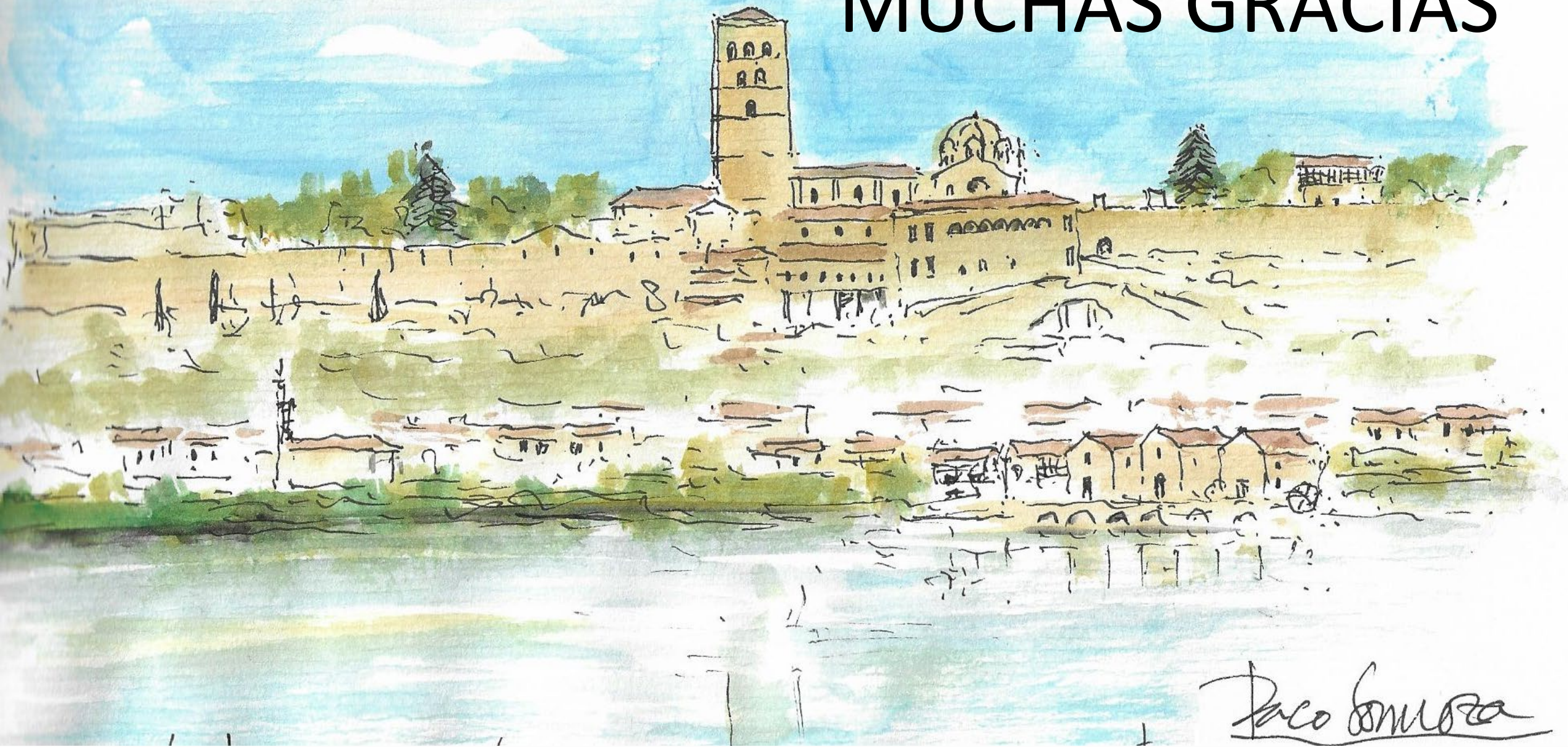
- Solo el **4% de las consultas por RAL** a medicamentos (Prevalencia: 1‰ Ttos.).
- Alerta farmacológica por RAM graves (EMA y AEMPS, 2019) que limitan su uso. Evitar su uso asociado a corticoides (aumento les. tendinosas)
- Frecuencia RAL: **Ciprofloxacino (45%), Levofloxacino (30%) y Moxifloxacino (23%).**
- **Mecanismos inmunológicos Tipo IV** (retardada) o **no inmunológicos sobre receptores MRGPRX2 de los mastocitos**, con liberación de histamina entre otros mediadores (**Reacción “seudoalérgica”, inmediata, 1ª dosis**).
- Síntomas más frecuentes son los **cutáneos**: Urticaria, angioedema, EFM. Fotosensibilidad (al igual que tetraciclinas). **Anafilaxia en 1/10⁵-10⁶ Ttos.**
- La rentabilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas es limitada, debiendo complementarse con una **prueba de exposición controlada.**
- Mucha **variabilidad respecto a la reactividad cruzada**, que se debería a una hipersensibilidad a la estructura común (esqueleto bicíclico de un anillo aromático con un átomo de flúor en posición 6 y una piridona).
- **En casos de reacción grave se recomienda prohibir todo el grupo farmacológico.**



Resumen reacciones alérgicas a antibióticos

Mecanismo Inmunológico	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV a	Tipo IV b	Tipo IV c	Tipo IV d
ANTIBIÓTICOS	<ul style="list-style-type: none"> •Penicilina •Cefalosporinas 	<ul style="list-style-type: none"> •Penicilinas •Cefalosporinas •Sulfamidas •Rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> •Penicilina (amoxicilina) •Cefalosporinas (Cefaclor) •Sulfamidas (TMP/SMX) 	<ul style="list-style-type: none"> •Bacitracina •Neomicina 	<ul style="list-style-type: none"> •Amoxicilina •Sulfamidas •Vancomicina 	<ul style="list-style-type: none"> •Sulfamidas •Penicilinas •Macrólidos •Quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> •Penicilinas •Quinolonas •Sulfamidas •Macrólidos •Tetraciclinas
CLÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> •Urticaria •Angioedema •Anafilaxia •Broncoespasmo 	<ul style="list-style-type: none"> •Citopenias 	<ul style="list-style-type: none"> •Enfermedad del suero 	<ul style="list-style-type: none"> •Dermatitis contacto 	<ul style="list-style-type: none"> •Asma •Exantema maculopapular • S. DRESS 	<ul style="list-style-type: none"> •S. Stevens Johnson •Necrólisis epidérmica tóxica 	<ul style="list-style-type: none"> •Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

MUCHAS GRACIAS



Paco Serrano