

# Reacciones inmunológicas a los antibióticos más frecuentemente utilizados



Aldairi

**L**as reacciones inmunológicas a los antibióticos son cualquier evento nocivo, no intencional e indeseado, desencadenado por un mecanismo inmunológico secundario al empleo de un antibiótico a dosis adecuadas para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento. Se dividen principalmente en 2 tipos:

- *Predecibles*: que son dependientes del medicamento. Es importante la dosis, ya que es más factible desencadenar una reacción cuando se administra el antibiótico a dosis altas por periodos prolongados o de manera recurrente. Hay que valorar la interacción medicamentosa, pues algunos modifican la farmacocinética de otros, y considerar en algunas ocasiones la vía de administración.

*Publicado en el Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina, 2010;19(2):1-3.\**

- *Impredecibles*: son independientes covalentemente a moléculas portadoras del medicamento, ya que no influyen la dosis o los efectos farmacológicos; ocurren únicamente en individuos susceptibles, y se producen por sensibilización. La capacidad de sensibilización del fármaco ocasiona que el individuo genere una respuesta en contra de sus proteínas, metabolitos o por medio de una reacción cruzada entre aquellos de estructura química semejante. Todas las vías de administración son sensibilizantes, la oral es la más segura y la cutánea la más riesgosa.

La mayoría de las reacciones se deben a hipersensibilidad por daño inmunológico y se clasifican en 4 grupos básicos (**tabla 1**). Todas estas reacciones representan una respuesta alérgica, aunque con frecuencia el mecanismo involucrado no está por completo claro. Las de tipo I, mediadas por inmunoglobulina E, son las responsables de apenas el 10% de todas las reacciones adversas, aunque erróneamente se les considera como el mecanismo principal de hipersensibilidad. Para que los medicamentos desencadenen una reacción, deben tener un peso molecular mayor a 5000 daltons, con inestabilidad de su estructura molecular y ser metabolizados o

\* Reacciones inmunológicas a los antibióticos más frecuentemente utilizados. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. 2010;19(2):1-3. Los artículos publicados en el *Boletín de Información Clínica Terapéutica* son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

**Tabla 1.** Clasificación de las reacciones alérgicas a medicamentos

Tipo	Mecanismo	Resultado
I	Inmunoglobulina E Degranulación de mastocitos/basófilos	Anafilaxia
II	Reacción citotóxica por inmunoglobulinas G y M contra componentes de la superficie celular Fijación complemento	Anemia hemolítica
III	Reacción por complejos inmunes circulantes	Enfermedad del suero
IV	Reacción retardada mediada por linfocitos T	Dermatitis por contacto

bioactivados. Los metabolitos que se unen a macromoléculas producen daño celular, mientras que si se unen con ácidos nucleicos, alteran la formación de productos finales.

La mayoría de fármacos son de bajo peso molecular y no desencadenan una respuesta inmune por sí solos, por lo que deben unirse covalentemente a moléculas portadoras (proteínas séricas) por un proceso llamado hapténación y, una vez formados como haptenos, causar una respuesta inmunoproducen lógica, humoral, celular o combinada.

### PENICILINA Y OTROS BETALACTÁMICOS

Son los principales causantes de anafilaxia. Todas las penicilinas contienen un anillo lactámico y un anillo de tiazolidina. Cerca del 95% de las moléculas se unen a proteínas, formando el determinante antigénico más importante, el peniciloil benzil, responsable del 95% de las reacciones; el resto es por los determinantes menores, peniciloato, penicilina y penicilamina.

Las cadenas laterales de los grupos carboxilo unidos al anillo betalactámico, distinguen a los grupos de cefalosporinas e inducen las reacciones inmunes.

En las reacciones por IgE pueden estar dirigidas contra el anillo estructural, lo que aumenta el riesgo de reactividad cruzada entre todo el grupo. Si los anticuerpos son específicos para la cadena lateral (R1 o R2) la reacción cruzada puede ocurrir al reconocer las cadenas idénticas de R1 (cefactor, cefalexina, cefaloglicina o cefalodroxil) o de R2 (cefalotina y cefotaxime).

**Tabla 2.** Reacciones de hipersensibilidad a penicilinas

Mecanismo	Efecto
Inmunoglobulina E	Anafilaxia Urticaria Exantemas
Inmunoglobulinas G y M	Anemia hemolítica Citopenias Nefritis intersticial
Complejos inmunes	Enfermedad del suero Fiebre inducida por antibióticos
Hipersensibilidad retardada	Dermatitis de contacto Exantemas Hepatitis Eosinofilia
Otras reacciones cutáneas graves	Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis exfoliativa Enfermedad bulosa de la piel

El cruce antigénico entre penicilina y cefalosporinas oscila entre 7 y 10%; los metabolitos de los carbapenemes, representados por imipenem, tienen una reactividad cruzada del 9% en los alérgicos y 4% en la población general; los monolactams, representados por aztreonam, son poco inmunogénicos y bien tolerados por los alérgicos a los betalactámicos (**tabla 2**).

### SULFONAMIDAS

El grupo de fármacos que contienen esta estructura ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) está integrado por antimicrobianos (sulfazalacina, sulfisoxazol), diuréticos tiazídicos (hidroclotiazida) y de asa (furosemide), sulfonilureas (tolbutamida, globenclamida), agentes reumatológicos (sulfasalazina, celecoxib) y otros, como sumatriptan, topiramato y dapsona. Las reacciones son generalmente cutáneas, ocurren entre el 2 y el 4% de la población general, pero se incrementan hasta un 50% en los pacientes con sida. Los síntomas son diversos e incluyen anafilaxia, urticaria, eritodermia, eritema pigmentado fijo, eritema multiforme, exantema macular, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET). Mediante el citocromo P450 se metabolizan la mayoría de los medicamentos (por acetilación, hidroxilación o glucuronidización), formando metabolitos no tóxicos; sin embargo, algunos pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana

**Tabla 3.** Principales reacciones de hipersensibilidad a antibióticos

Reacción	Reacción	Medicamentos
Multisistémica	Anafilaxia Enfermedad del suero Fiebre medicamentosa Vasculitis Reacciones similares a lupus ( <i>lupus-like</i> ) Linfadenopatías generalizadas	Penicilinas Cefalosporinas Vancomicina Tetraciclinas
Cutánea	Urticaria/angioedema Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica Eritema pigmentado fijo Eritema máculo-papular morbiliforme Dermatitis por contacto Fotosensibilidad Eritema nodoso	Penicilinas Cefalosporinas Sulfas Macrólidos Fluoroquinolonas Tetraciclinas Vancomicina
Medular	Anemia hemolítica Trombocitopenia Neutropenia Anemia aplásica Eosinofilia	Cefalosporinas Penicilina
Pulmonar	Broncoespasmo Neumonitis Edema pulmonar Infiltrados intersticiales con eosinofilia	Tetraciclinas Sulfas
Renal	Nefritis intersticial Síndrome nefrótico	Penicilinas Cefalosporinas
Cardíaca	Miocarditis	Sulfas
Hepática	Disfunción hepática	Cefalosporinas

(VIH), son deficientes en glutatión, incrementando la producción de metabolitos reactivos de las sulfas.

Otros son acetiladores lentos, por lo que la cantidad del medicamento que se tiene que metabolizar aumenta. En este caso, el mecanismo de daño por toxicidad, mientras que la formación de haptenos, que resulta de la unión del componente nitroso unido al sulfametoxazol, produce la reacción de hipersensibilidad. Los pacientes seropositivos producen anticuerpos IgM, IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> contra sulfadiazina, sulfisoxazol y N-acetilsulfanilamida. Se ha demostrado que la infección estimula la producción de interferón gamma, e induce la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II, favoreciendo la presentación de antígenos a las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>.

### CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica es muy variable (tabla 3). La más frecuente es la cutánea (eritema máculopa-

pular, urticaria y prurito); típicamente ocurre días o semanas después de administrar el medicamento si se trata de la primera exposición al fármaco, o mucho antes, en caso de sensibilización previa.

Además del compromiso cutáneo, las reacciones pueden ser sistémicas o afectar ciertos órganos, como hígado, riñón o médula ósea. Cualquier antibiótico puede causar anafilaxia.

La historia clínica es esencial, además orienta para elegir las pruebas diagnósticas, brinda información importante para decidir la conveniencia y seguridad de reiniciar el medicamento o sustituirlo. Hay que determinar el fármaco responsable, la evolución y extensión del cuadro y los antecedentes de reacciones similares. Sin duda, las penicilinas son los compuestos más frecuentemente involucrados en las reacciones adversas, pero los datos epidemiológicos indican que hasta 90% de las personas supuestamente alérgicas, no lo son y los pueden tolerar sin mayores contratiempos. Si se sospecha que la

reacción es IgE dependiente, hay que realizar pruebas in vivo o in vitro, buscando los determinantes mayores y algunos menores, con combinaciones del tipo de peniciloil-polilisina o penicilina G-benzilpeniloato, debe hacerse en forma electiva e, idealmente, en condiciones en que el paciente no requiera tratamiento antimicrobiano inmediato.

Las pruebas tienen un alto valor predictivo negativo, lo que permite descartar reacciones alérgicas graves inmediatas; se considera que sólo del 1 al 3% de los sujetos con pruebas negativas son verdaderamente alérgicos.

En cuanto a las reacciones a cefalosporinas, las más comunes son las cutáneas (eritema máculo-papular, prurito), de tipo febril (fiebre medicamentosa) o bien una prueba de Coombs positiva; las reacciones tipo anafiláctico son raras (menos de 0.1%) y afectan a sujetos alérgicos a penicilinas. La mayoría de reacciones son mediadas por IgE y para el diagnóstico están disponibles pruebas in vivo o in vitro, aunque no se ha esclarecido su sensibilidad y especificidad.

Por otra parte, los antibióticos carbapenemes poseen un núcleo betalactámico similar al de la penicilina por lo que hay que tenerlo en mente si se sospecha de alergia a la penicilina y tomar las precauciones necesarias.

Con respecto a las sulfonamidas, las manifestaciones más frecuentes son de tipo dermatológico y consisten en eritema máculopapular o morbiliforme de tipo retardado, aunque también puede presentarse: urticaria y angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y disfunción renal. El diagnóstico definitivo lo hará la prueba de reto, que no se recomienda ya que es sumamente peligrosa y se realizará sólo en casos especiales, únicamente en áreas de terapia intensiva y por médicos especializados.

## TRATAMIENTO

Cuando aparece una reacción de hipersensibilidad aguda a antibióticos, el abordaje del paciente comprende la eliminación del compuesto involucrado y las medidas específicas encaminadas a controlar la reacción, dependiendo de la naturaleza de la misma.

En cuanto al manejo de los individuos con hi-

persensibilidad a determinado antibiótico, la medida básica es evitar el contacto con el compuesto o con fármacos similares; por ejemplo, en un sujeto con alergia a penicilina, en caso de requerir antibioticoterapia, los fármacos de elección son aquellos que no tienen un anillo betalactámico en su estructura, como los macrólidos o las quinolonas.

Aunque casi siempre hay un amplio número de opciones para escoger, en algunas circunstancias, el medicamento más indicado es precisamente aquel que desencadena la reacción de hipersensibilidad o alergia y por eso es necesario instaurar un esquema de desensibilización; como acontece, en los pacientes con sida y neumocistosis por *Pneumocystis jirovecii*, en quienes la opción terapéutica más adecuada en términos de eficacia y seguridad es el trimetoprim-sulfametoxazol.

Los esquemas de desensibilización sólo deberán ser llevados a cabo en instituciones con personal especializado y con experiencia, no son procedimientos de rutina.

## SÍNDROME DE ALERGIA MÚLTIPLE

Con este nombre se describió una condición poco común que consiste en la hipersensibilidad a 2 o más antibióticos no relacionados estructuralmente entre sí, documentado por pruebas cutáneas o por detección de inmunoglobulina E específica; debido a las limitadas evidencias y estudios al respecto, su existencia es controversial.

## PREVENCIÓN

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a antibióticos tienen un mecanismo poco conocido, lo que dificulta el establecimiento de medidas efectivas para prevenir su aparición; además de que no se cuenta con métodos diagnósticos confiables; una estrategia preventiva es evitar el uso indiscriminado de antibióticos cuando no sea necesario y la investigación cuidadosa de los antecedentes farmacológicos y toxicológicos en los pacientes.

Por fortuna, la amplia gama de antimicrobianos disponibles permite sustituir satisfactoriamente al responsable de la reacción y sólo en contadas ocasiones es necesario recurrir a la desensibilización, medida que no siempre resulta efectiva. ●