

RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS: Actualización 2023.

Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Víctor Soriano Gomis, María Purificación González Delgado y Francisco Javier Fernández Sánchez.

Sección Alergología, Hospital General Universitario Dr. Balmis-ISABIAL.

Introducción

La familia de los antibióticos betalactámicos incluye 5 grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactámicos e inhibidores de las betalactamasas. La alergia a estos antibióticos es la alergia a medicamentos mediada por anticuerpos de tipo IgE reportada con mayor frecuencia, con una tasa de prevalencia del 5-10% en la población general (1), sin embargo, de aquellos pacientes que manifiestan ser alérgicos a estos antibióticos, más del 95% resulta negativo en el estudio alergológico y puede tolerar cualquier betalactámico (1–4). La mayoría de estos pacientes han superado el proceso alérgico a lo largo del tiempo (5,6) y otros han sido erróneamente diagnosticados como alérgicos debido a eventos adversos no inmunológicos como vómitos, diarrea, erupciones cutáneas inespecíficas u otros efectos secundarios inapropiadamente atribuidos a alergia a estos medicamentos (2,7,8).

En cualquier caso, evitar los antibióticos betalactámicos basándose en un diagnóstico erróneo de alergia podría conducir al uso excesivo e inapropiado de antibióticos de segunda línea, potencialmente más tóxicos, menos efectivos, relacionados con la aparición de cepas bacterianas multirresistentes y que tienen mayor impacto económico en los sistemas de atención de salud (1,7,9–12).

Reactividad cruzada entre los betalactámicos

La evidencia actual ha permitido demostrar que la reactividad cruzada entre penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas es poco frecuente, y la reactividad cruzada con monobactámicos (aztreonam) es casi inexistente. Sin embargo, es necesario separar los diferentes grupos de betalactámicos para entender mejor estas aseveraciones.

La reactividad más alta la encontramos entre la bencilpenicilina (BP) con las aminopenicilinas: amoxicilina o ampicilina u otras penicilinas semisintéticas como piperacilina-tazobactam y cloxacilina(13,14).

En relación a la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas, los estudios recientes sugieren una tasa de reactividad cruzada **global** <5% (15–19), siendo las reacciones más frecuentes entre amoxicilina con cefadroxilo, cefaclor y cefalexina, así como ampicilina con cefalexina y cefaclor que pueden llegar al 38%(20,21).

La reactividad cruzada entre penicilinas y carbapenemas se ha demostrado que es <1% (22).

Las reacciones cruzadas entre penicilinas y aztreonam son anecdóticas.

En relación con cefalosporinas y aztreonam, hay publicaciones de casos de reacciones cruzadas entre ceftazidima y cefiderocol con aztreonam (23,24).

Clasificación

Las reacciones alérgicas a fármacos se pueden clasificar en dos grupos:

a) Reacciones alérgicas inmediatas: suelen aparecer en los primeros 60 minutos. Suelen cursar con urticaria, angioedema, prurito, rinitis, edema laríngeo, tos, broncoespasmo, desaturación, taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal. La combinación de 2 ó más órganos en una misma reacción se denomina ANAFILAXIA y si asocia hipotensión arterial SHOCK ANAFILÁCTICO.

b) Reacciones no inmediatas: aparecen después de 1 hora de haber tomado el medicamento, aunque lo usual es que aparezca transcurridas 6 horas de la exposición. Suelen debutar con urticaria, erupciones maculopapulares, y en casos más graves puede asociarse afectación orgánica con eosinofilia (síndrome de DRESS), exantemas exfoliativos, pustulosis exantemática aguda o exantemas bullosos graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Estudio alergológico

El estudio alergológico debe hacerse a todos los pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad, inmediatas o tardías por este grupo de antibióticos.

Para establecer el diagnóstico es necesario:

-**Historia clínica** exhaustiva.

-**Pruebas cutáneas** con lectura inmediata y/o tardía. Estas pruebas deben hacerse según la normativa de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) usando las concentraciones publicadas de las que se conoce su carácter no irritativo(25,26).

-**IgE específicas** (disponible sólo para amoxicilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V, cefaclor) no han demostrado ser superior a las pruebas cutáneas, tienen una sensibilidad muy baja, con lo cual un resultado negativo no descarta alergia(27).

-**Test de activación de basófilos**: solo útil para reacciones inmediatas, especialmente en aquellos casos en los que la prueba de exposición controlada (provocación) está contraindicada.

-**Triptasa y citoquinas en suero**: son los biomarcadores disponibles para identificar reacciones alérgicas, ya sea por la desgranulación de mastocitos y basófilos en reacciones mediadas por anticuerpos (IgE) o en caso de mecanismos no dependientes de IgE. Se deben medir transcurridos 30 minutos del inicio de la reacción.

- **Prueba de exposición controlada** con medicamentos (provocación), está indicada para el diagnóstico certero de alergia o su exclusión, también para buscar alternativas terapéuticas al medicamento sugestivo de ocasionar la reacción alérgica. Una buena tolerancia al fármaco con posterioridad a la reacción, descarta alergia al mismo.

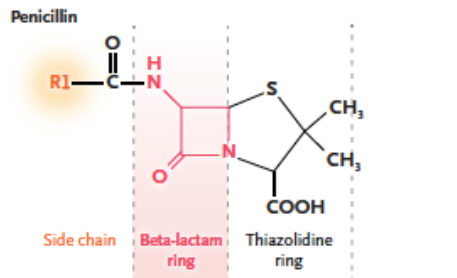
Recomendaciones para la utilización de betalactámicos previos al estudio alergológico

La evidencia científica disponible ha dejado claro que en la actualidad la mayoría de las reacciones alérgicas a betalactámicos son secundarias a las cadenas laterales R1 (Ver figura 1), con lo cual, en este caso los antibióticos que tengan las mismas cadenas R1 deberán evitarse. Por el contrario, cuando se sospecha de alergia al anillo betalactámico,

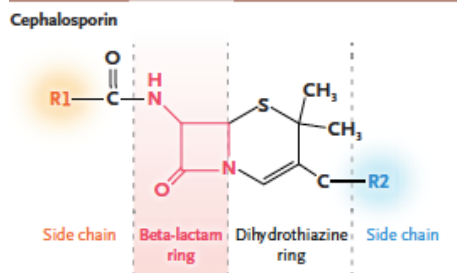
que antes se producía más al utilizar Penicilina G o Benzatínica(28,29), y que es común a todos los grupos, se deberían evitar todos los betalactámicos hasta completar estudio alergológico.

GRUPOS DE BETA-LACTÁMICOS

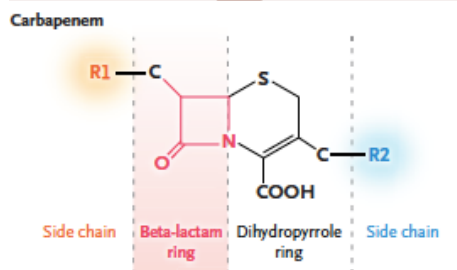
1. Penicilinas



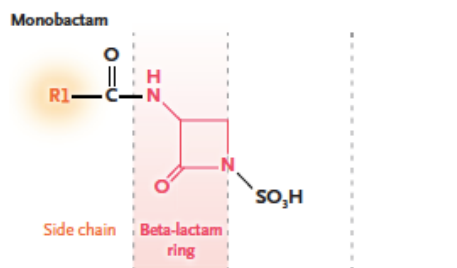
2. Cefalosporinas



3. Carbapenemas



4. Monobactámicos



5. Inhibidores de las betalactamsas

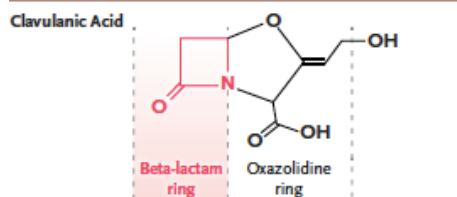


Figura 1. Estructura química de los betalactámicos con sus diferentes grupos reactivos y cadenas laterales.

Con permiso de Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381(24):2338–51, Copyright Massachusetts Medical Society (30).

En caso de reacciones por betalactámicos antes de reintroducir antibiótico ver algoritmo. No obstante, todos los pacientes deberán ser derivados para estudio a Alergología y la evitación dependerá de los fármacos causantes de la reacción (tabla 1 y 2).

En caso de una reacción producida en el Hospital por un betalactámico, cuando se quiera continuar con otro antibiótico betalactámico, se deberá valorar cuáles están claramente contraindicados considerando el causante de la reacción (ver tabla 1), además aquellos que pueden reintroducirse con precaución antes del estudio alergológico (ver en tabla 2 los que aparecen en amarillo) y solo usar los que en la tabla 2 aparecen en blanco que corresponden a aquellos que carecen de reactividad cruzada.

Si el paciente declara el antecedente de alergia a betalactámicos, se recomienda consultar la tabla 2 y prescribir preferentemente otro antibiótico betalactámico sin reactividad cruzada (aquellos que no figuran ni en rojo, ni en amarillo).

En caso de necesitar un antibiótico que tenga reactividad cruzada con el sospechoso, es decir, aquellos que en la tabla 2 aparezcan en amarillo o en rojo, **SIEMPRE DEBERÁ CONSULTARSE CON LA SECCIÓN DE ALERGOLOGÍA ANTES DE LA PRESCRIPCIÓN PARA REINTRODUCCIÓN BAJO SUPERVISIÓN DE UN ALERGOLOGO.**

En caso de no saber el antibiótico betalactámico que produjo la reacción, se podrán utilizar cefalosporinas de 3ª, 4ª ó 5ªG, aztreonam o carbapenemas hasta consultar con la Sección de Alergología.

En caso de reacciones con betalactámicos de 2 o más grupos diferentes (Ejm: penicilinas y cefalosporinas, cefalosporinas y carbapenemas, etc.), no deberá ser tratado con ningún betalactámico hasta valoración por la Sección de Alergología.

Algoritmo de prescripción de antibióticos en caso de reacciones a betalactámicos (Actualización 2023)



Tabla 1: Antibióticos prohibidos de acuerdo al causante de la reacción inicial.

ANTIBIOTICO CAUSANTE	EVITAR
PENICILINA	Piperacilina-tazobactam, ampicilina, amoxicilina, cloxacilina.
AMOXICILINA	Penicilina, Ampicilina, cefadroxilo, cefaclor, cefalexina.
AMPICILINA	Penicilina, amoxicilina, piperacilina- tazobactam, cefalexina, cefaclor.
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Penicilina, ampicilina, ceftolozano/tazobactam
CEFADROXILO	Amoxicilina.
CEFALEXINA	Amoxicilina, ampicilina, cefaclor.
CEFACTOR	Amoxicilina, ampicilina, cefalexina.
CEFONICID	Cefamandol.
CEFAMANDOL	Cefonicid.
CEFTRIAXONA	Cefepima, cefotaxima, cefditoreno, cefpodoxima.
CEFOTAXIMA	Ceftriaxona, cefditoreno, cefpodoxima, cefepima.
CEFDITORENO	Ceftriaxona, cefotaxima, cefepima.
CEFTAZIDIMA	Ceftazidima/avibactam, aztreonam, cefiderocol.
CEFEPIME	Cefotaxima, ceftriaxona, cefditoreno.
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM	Ceftazidima, cefiderocol, aztreonam.
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	Piperacilina/tazobactam.
CEFIDEROCOL	Ceftazidima, ceftazidima/avibactam, aztreonam.
MEROPENEM	Imipenem, ertapenem.
IMIPENEM	Meropenem, ertapenem.
ERTAPENEM	Imipenem, meropenem.
AZTREONAM	Ceftazidima , ceftazidima/avibactam, cefiderocol.

Tabla 2: Reintroducción de betalactámicos de acuerdo a la reactividad cruzada (24,31).

	PENICILINA	AMOXICILINA	AMPICILINA	PIPERACILINA-TAZOBACTAM	CEFADROXILO	CEFALEXINA	CEFAZOLINA	CEFACLOR	CEFUROXIMA	CEFONICID	CEFAMANDOL	CEFTRIAXONA	CEFOTAXIMA	CEFDITORENO	CEFTAZIDIMA	CEFEPIME	CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM	CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM	CEFIDEROCOL	CEFTAROLINA	MEROPENEM	IMIPENEM	ERTAPENEM	AZTREONAM	CLOXACILINA	
PENICILINA	Black	Red	Red	Red	Yellow	Yellow		Yellow																	Red	
AMOXICILINA	Red	Black	Red		Red	Red		Red																		
AMPICILINA	Red	Red	Black	Red	Yellow	Red		Red																		
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	Red		Red	Black	Yellow	Yellow		Yellow										Red								
CEFADROXILO	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Black	Yellow		Yellow																		
CEFALEXINA	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Black		Red																		
CEFAZOLINA							Black																			
CEFACLOR	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Red		Black																		
CEFUROXIMA									Black			Yellow	Yellow	Yellow	Yellow											
CEFONICID										Black	Red															
CEFAMANDOL										Red	Black															
CEFTRIAXONA									Yellow			Black	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow		Yellow						
CEFOTAXIMA									Yellow			Black	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow		Yellow						
CEFDITORENO									Yellow			Black	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow						
CEFTAZIDIMA									Yellow			Black	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow					Red	
CEFEPIME									Yellow			Black	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow						
CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM									Yellow			Black	Red	Red	Yellow	Red	Black	Yellow	Yellow	Yellow					Red	
CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM				Red								Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Black	Yellow	Yellow						
CEFIDEROCOL												Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Black	Yellow	Yellow					Red	
CEFTAROLINA												Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Black						
MEROPENEM																					Black	Red	Red	Red		
IMIPENEM																					Red	Black	Red	Red		
ERTAPENEM																					Red	Red	Black			
AZTREONAM															Red		Red							Black		
CLOXACILINA	Red																							Black		Black

En rojo los antibióticos prohibidos de acuerdo al fármaco causante de la reacción, en amarillo aquellos que pueden administrarse con precaución, en blanco los que carecen de reactividad cruzada y podrían administrarse.

Adaptada de Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):72-81.e1 y Collins CD, Bookal RS, Malani AN, Leo HL, Shankar T, Scheidel C, et al. Antibiotic Use in Patients with β -Lactam Allergies and Pneumonia: Impact of an Antibiotic Side Chain-Based Cross-Reactivity Chart Combined with Enhanced Allergy Assessment. Open Forum Infect Dis. 2022;9(1):1-10.

REFERENCIAS

1. Solensky R. Allergy to betalactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1442-1442.e5.
2. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2819–22.
3. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790–6.
4. Solensky R, Khan D. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-273.e78.
5. Blanca M, Torres M, García J, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. Vol. 103, *J Allergy Clin Immunol*. 1999. p. 918–24.
6. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(5):295–300.
7. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(4):501–6.
8. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy*. 2013;11(1):2.
9. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):489–94.
10. Macy E. Penicillin allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):308–13.
11. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido FJ, Gracia MT, Macías EM, Dávila I. Using β -lactam antibiotics in patients with a history of β -lactam allergy: Current concepts. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127(7–8):540–9.
12. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;112(5):404–12.
13. Torres MJ, Romano a, Mayorga C, Moya MC, Guzman a E, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850–6.
14. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy*. 2015;70(8):1013–9.
15. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TWTW, Somoza MLML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):707–21.
16. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):404–10.
17. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sánchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1177–83.
18. Romano A, Gueant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Gueant J-L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004;141(1):16–22.
19. Romano A, Gaeta F, Poves MFA, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma*

- Rep. 2016;16(3):1–12.
20. Fernandez J, Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N. Classifying cephalosporins: from generation to cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Jun 1;21(4):346–54. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ACI.0000000000000755>
 21. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Sep;98(3):671–7.
 22. Buonomo A, Pascolini L, Rizzi A, Aruanno A, Pecora V, Ag R, et al. Cross-reactivity and Tolerability of Ertapenem in Patients With IgE-Mediated Hypersensitivity to β -Lactams. 2016;26(2):100–5.
 23. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quaratino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):179–86.
 24. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72-81.e1.
 25. Testi S, Severino M, Iorno ML, Capretti S, Ermini G, Macchia D, et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):171–2.
 26. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961–72.
 27. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057–64.
 28. Campanón Toro MDV, Moreno Rodilla E, Gallardo Higuera A, Laffond Yges E, Muñoz Bellido FJ, Gracia Bara MT, et al. Changes in Sensitization Patterns in the Last 25 Years in 619 Patients with Confirmed Diagnoses of Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactams. *Biomedicines*. 2022 Jun;10(7).
 29. Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, et al. Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins. *J Asthma Allergy*. 2019;12:421–35.
 30. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338–51.
 31. Collins CD, Bookal RS, Malani AN, Leo HL, Shankar T, Scheidel C, et al. Antibiotic Use in Patients with β -Lactam Allergies and Pneumonia: Impact of an Antibiotic Side Chain-Based Cross-Reactivity Chart Combined with Enhanced Allergy Assessment. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(1):1–10.