

025-23/CNFV/DFV/DNFD  
26 de julio de 2023.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

## NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### REACCIONES ALÉRGICAS A PENICILINAS Y SU REACTIVIDAD CRUZADA CON OTROS BETALACTÁMICOS.

**PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia, desde que pudo contarse con la primera han surgido otros antimicrobianos, pero sigue siendo uno de los más importantes y de mayor uso, y se siguen sintetizando nuevos derivados del núcleo penicilínico básico. Muchos de ellos ofrecen ventajas peculiares y, por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.

#### Cuadro N° 1: Clasificación de las Penicilinas

Clasificación de las Penicilinas
<b>Penicilinas Naturales</b> Penicilina G Penicilina G Benzatínica Penicilina G Procaínica Penicilina V Potásica
<b>Aminopenicilinas</b> Ampicilina Amoxicilina/Sulbactam Amoxicilina Amoxicilina/Clavulanato
<b>Penicilinas Resistentes a penicilinasas</b> Dicloxacilina Meticilina Nafcilina Oxacilina
<b>Penicilinas de amplio espectro (antipseudomónicas)</b> Carbenicilina Piperacilina Piperacilina/Tazobactam Ticarcilina Ticarcilina/Clavulanato

En el Cuadro No.1, se presenta una clasificación sencilla de las penicilinas y algunas de las moléculas más representativas del grupo.

Los reportes de alergia a penicilinas inicialmente incluyeron reacciones similares a la enfermedad del suero y erupciones cutáneas tardías mediadas por células T. La alergia a penicilina a menudo es diagnosticada en etapas muy tempranas de la vida y su antecedente permanece en el historial médico durante años sin una correcta verificación.

#### **Epidemiología de las reacciones alérgicas a Penicilinas:**

Las penicilinas son causantes de una de las alergias a medicamentos más comúnmente identificadas en los registros médicos, con una prevalencia que varía de 6 a 25 % en varias regiones y poblaciones de tratamiento, pudiendo ocurrir a cualquier edad.

Entre los principales factores de riesgo para desarrollar alergias a las penicilinas se han identificado los siguientes: edad avanzada, exposición frecuente, vía de administración parenteral y hospitalización.

025-23/CNFV/DFV/DNFD  
 26 de julio de 2023.  
 Página 2/4

La urticaria y el exantema maculopapular son las expresiones clínicas más comunes. Las aminopenicilinas se encuentran entre los fármacos de mayor riesgo de causar exantemas benignos tardíos, que suelen ocurrir en el contexto de una infección aguda por el virus de Epstein-Barr. La anafilaxia inducida por penicilina es relativamente rara, con una tasa de aproximadamente 0.01 a 0.04% de los pacientes tratados.

### **Fisiopatología de la alergia a las penicilinas**

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se clasifican ampliamente en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las reacciones predecibles comprenden el 80% de las RAM, suelen depender de la dosis, están relacionadas con las acciones farmacológicas conocidas del medicamento y ocurren en personas sanas. Las reacciones impredecibles son independientes de la dosis y ocurren solo en individuos susceptibles. Estas se subdividen en intolerancia al fármaco, idiosincrasia, reacción de hipersensibilidad y reacciones pseudoalérgicas. Por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los fármacos a menudo se dividen en cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs.

Se ha documentado que los antibióticos betalactámicos, especialmente las penicilinas, pueden inducir reacciones de hipersensibilidad de los cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs.

**Cuadro N° 2:** Clasificación de Gell-Coombs

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	Minutos a horas	Anafilaxia, urticaria, angioedema, prurito, hipotensión, distrés respiratorio, broncoespasmo	Sí	Sí*	No
II	Dependiente del complemento IgG/IgM	> 72 horas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, citopenia, proteinuria, hematuria	No	No	No
III	Mediada por inmunocomplejos IgG/IgM	10-21 días	Fiebre, enfermedad del suero, vasculitis, eritema multiforme, nefritis intersticial, linfadenopatía, esplenomegalia, artralgias.	No	No	No
IV	Retardada/hipersensibilidad celular	2-4 (o más) días	Erupciones morbiliformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica 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.

\*\*Solo indicado para erupciones 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.

### **Manifestaciones clínicas de la alergia a penicilina**

La alergia a medicamentos, incluida la alergia a penicilina, puede clasificarse por su temporalidad en reacciones inmediatas y retardadas. Una reacción inmediata ocurre en los primeros 60 minutos hasta las primeras seis horas, tras la ingesta del medicamento problema. Mientras que una reacción retardada superará los 60 minutos, hasta varias semanas.

Es importante determinar el tiempo de inicio, ya que puede dar pautas para inferir los mecanismos involucrados en el desarrollo del padecimiento; las reacciones inmediatas son mediadas por IgE, y las retardadas pueden ser mediadas por células T.

Las reacciones inmediatas también pueden estar dadas por los efectos tóxicos del fármaco, sin mecanismo inmunológico de fondo, el cuadro clínico con síntomas aislados como náusea, vómito, diarrea, o cefalea, nos marcará la pauta. Las reacciones inmediatas mediadas por IgE (Gell-Coombs tipo I), tendrán un fenotipo clínico de reacción alérgica, manifestándose por urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, compromiso hemodinámico o incluso anafilaxia.

En un estudio realizado en Reino Unido, se mostraron las asociaciones clínicas en porcentajes, siendo para urticaria/angioedema 57%, compromiso vía aérea superior 36%,

025-23/CNFV/DFV/DNFD  
26 de julio de 2023.  
Página 3/4

compromiso de la vía aérea inferior 28%, compromiso cardiovascular 21%, síntomas gastrointestinales 7%.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II, tras la formación de anticuerpos contra las membranas celulares, se traducen clínicamente como anemia hemolítica, trombocitopenia o petequias. El depósito de inmunocomplejos podrá manifestarse como vasculitis de pequeños vasos. Finalmente, las reacciones, mediadas por células T, pueden tomar de días a semanas en comenzar a manifestarse y generarán un espectro de manifestaciones que pueden ir desde las lesiones no complicadas como los exantemas maculopapulares y la urticaria retardada, hasta presentaciones más severas como Síndrome de DRESS o Síndrome de hipersensibilidad a fármacos, Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP); las cuales podrían poner en riesgo la vida del paciente.

Las reacciones graves que se presentan inmediatamente son anafilaxia, compromiso hemodinámico o respiratorio, angioedema, así como la urticaria generalizada. Mientras que, entre las reacciones graves, pero retardadas se incluyen el síndrome de DRESS, SSJ, NET, AGEP. De la misma manera las reacciones no severas, inmediatas incluyen la urticaria leve y el rash cutáneo inmediato; y las retardadas abarcarían el rash maculopapular y el rash benigno de la infancia.

### **Reactividad cruzada entre betalactámicos**

Los betalactámicos incluyen las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y los monobactámicos. Todos ellos contienen el anillo  $\beta$ -lactámico, el cual es una amida cíclica con alta tensión anular y reactividad. Un resultado de esta reactividad es la formación de haptenos alergénicos *in vivo*, ya que algunas proteínas forman conjugados covalentes penicilina-proteína que inducen una respuesta alérgica. Las penicilinas poseen como estructura básica el ácido 6-aminopenicilánico, que se compone del anillo  $\beta$ -lactámico y el anillo tiazolidínico. La cadena lateral (R) es lo que las diferencia.

Las cefalosporinas se sintetizan a partir del anillo 7-aminocefalosporánico, que se conforma del anillo  $\beta$ -lactámico y el anillo dihidrotiazínico. La presencia de un átomo de sulfuro en la posición 1 define al grupo de las cefalosporinas. Poseen dos cadenas laterales (R1 y R2); las modificaciones en estos grupos químicos resultan en cambios en el espectro de actividad antibiótica y en sus propiedades farmacocinéticas.

La reactividad cruzada entre los diferentes grupos de betalactámicos puede deberse tanto al propio anillo  $\beta$ -lactámico, al anillo tiazolidínico, al anillo dihidrotiazínico o a las cadenas laterales (R1 en las penicilinas o R1 y R2 en las cefalosporinas). Las cadenas laterales contribuyen de forma significativa al reconocimiento inmunológico, por lo que son frecuentemente responsables de la verdadera reactividad cruzada.

### **Situación en Panamá:**

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente existe una gama de productos registrados pertenecientes a la familia de las penicilinas y cefalosporinas.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido seis (6) reportes de sospecha de reacciones adversas a medicamentos asociadas a la familia de las **Penicilinas**, entre las que podemos mencionar: Penicilina benzatínica, dicloxacilina, y ampicilina. Las reacciones adversas reportadas incluyen: mareo, zumbido de oídos, sudoración, temblor fino, vómito, diarrea, dolor local, hematuria, dermatitis reactiva, tos, broncoespasmos, taquicardia, taquipnea, disnea, prurito generalizado, sialorrea, palidez e hipotensión.

En uno de estos reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos, el paciente tenía antecedentes de alergias a penicilinas y aun así se le indicó un tratamiento con **dicloxacilina**, presentando **manifestaciones alérgicas**. Riesgo que se identifica y se puede evitar, seleccionando otro grupo de antibióticos diferente a los betalactámicos.

025-23/CNFV/DFV/DNFD

26 de julio de 2023.

Página 4/4

### **Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia:**

Comunicar el riesgo identificado en los reportes de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, referentes a reacciones alérgicas con el uso de penicilinas.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado una nota de seguridad de medicamentos relacionada a la seguridad del uso de **betalactámicos**, la cual se encuentra publicada en la página web del Ministerio de Salud en el enlace de “Notas de Seguridad de Medicamentos” <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>:

- Nota 087/CNFV/DFV/DNFD del 28 de septiembre de 2018, titulada “Antibiótico Betalactámicos-Evaluación del riesgo potencial de reacciones adversas cutáneas severas (SCAR)”.

### **Recomendaciones a los profesionales de la salud:**

- 1) Se recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración al momento de prescribir, dispensar y administrar antibióticos betalactámicos, la reactividad cruzada entre los diferentes principios activos de este grupo de antibióticos.
- 2) Los médicos y profesionales de la salud deben consignar en el expediente clínico del paciente las alergias a medicamentos tales como: Antibióticos, AINES, entre otros.
- 3) Si el paciente es alérgico a alguna molécula perteneciente al grupo de las penicilinas puede ser alérgico al resto de los principios activos del grupo e inclusive a cefalosporinas, por lo que es preferible evitar el uso de este grupo de antibióticos con ese paciente.

### **Recomendaciones a los pacientes y cuidadores:**

- 1) Los pacientes deben indicarle a su médico y a los profesionales de la salud los medicamentos a los que son alérgicos o han presentado algún tipo de manifestación alérgica con su uso.
- 2) No automedicarse.
- 3) Buscar atención médica si presenta manifestaciones alérgicas con el uso de algún antibiótico u otro medicamento.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa); E-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Ortega-Cisneros Margarita, Moras-Villela Victoria Leilani, Delgado-Bañuelos Angélica, Madrigal-Beas Ileana María, Aguilar-Chávez Yoal, Ochoa-García Itzel Vianey et al. Alergia a la penicilina. Rev. alerg. Méx. [revista en la Internet]. 2022 [citado 2023 Jul 14]; 69 (Suppl 1): 81-93. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902022000500081&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902022000500081&lng=es).
2. Mayo Clinic. Alergia a la penicilina. Septiembre 29, 2021. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/penicillin-allergy/symptoms-causes/syc-20376222>
3. Brunton, Laurence; Lazo, John; Parker, Keith. Goodman & Gilman. Manual de Farmacología y Terapéutica. Primera edición. México. McGraw- Hill Interamericana, 2007. 1127- 1142p.
4. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 14/07/2023].
5. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 14/07/2023.]

SL-----Última Línea-----