

Betalaktamikoekiko alergia: osasun-langileon erantzukizuna

Allergy to Beta-lactams: a responsibility of health workers

Miren Ercilla Liceaga¹, Aitziber Lizardi Mutuberria², Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran¹, Maitane Umerez Igartua³, June Landa Alberdi⁴, Larraitz Leunda Eizmendi¹, Mikel Urretavizcaya Anton⁵, Leire Ulacia Epelde¹, Idoia Beristain Aramendi¹

¹Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

²Elizondoko Lanbide Eskola

³Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

⁴Debagoiena Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

⁵Onkologikoa Fundazioko Farmazia Zerbitzua

mirenercilla@hotmail.com

Laburpena

Betalaktamikoak giltzarri dira infekzio gehienek tratamenduan. Populazioaren portzentaje garrantzitsu batek betalaktamikoekiko alergia duela dio, baina gehienek ez dute benetako alergia. Horrek infekzioen tratamendu desegoki bat ekar dezake eta heriotza-tasan eragin zuzena izan dezake. Osasun-langileok horren garrantziaz konturatu behar gara, eta gure egunerokoan alergia-etiketa hori benetakoa den ala ez egiaztatzeak gure eginkizuna izan beharko luke. Horretarako ezinbestekoa da betalaktamikoek egitura eta elkarren arteko antzekotasun kimikoak ezagutzea, beti ere alergologoarekin lankidetzan.

Gako-hitzak: Betalaktamikoak, alergia, osasun-langileak, desetiketaztea.

Abstract

Beta-lactams are essential in the treatment of most infections. A significant percentage of the population reports being allergic to beta-lactams, and most are not actually allergic. This may lead to an inappropriate treatment of infections and have a direct impact on mortality. As health workers, we need to be aware of the importance of this fact, and it should be our duty to find out if this allergy tag is real or not. For this purpose, it is essential to know the structure and the chemical similarities between beta-lactams always in cooperation with the allergologist.

Keywords: Beta-lactams, allergy, health workers, de-labeling.

Betalaktamikoak

Antibioterapiaren historian, antibiotiko betalaktamikoak giltzarri bilakatu dira, infekzio larri askoren tratamenduan duten eraginkortasunagatik, espektroagatik eta segurtasunagatik. Tamalez, batzuetan, betalaktamikoak ezin dira erabili, bakterioek antibiotikoarekiko sortzen duten erresistentziagatik edota hauek eragindako kontrako erreakzioengatik. Azken horien artean, betalaktamikoekiko hipersentikortasunak eragin handia du pazienteengan. Albo-ondorio horrek, sarritan gertatzen ez den arren, kasu larrietan bizia arriskuan jar dezake.

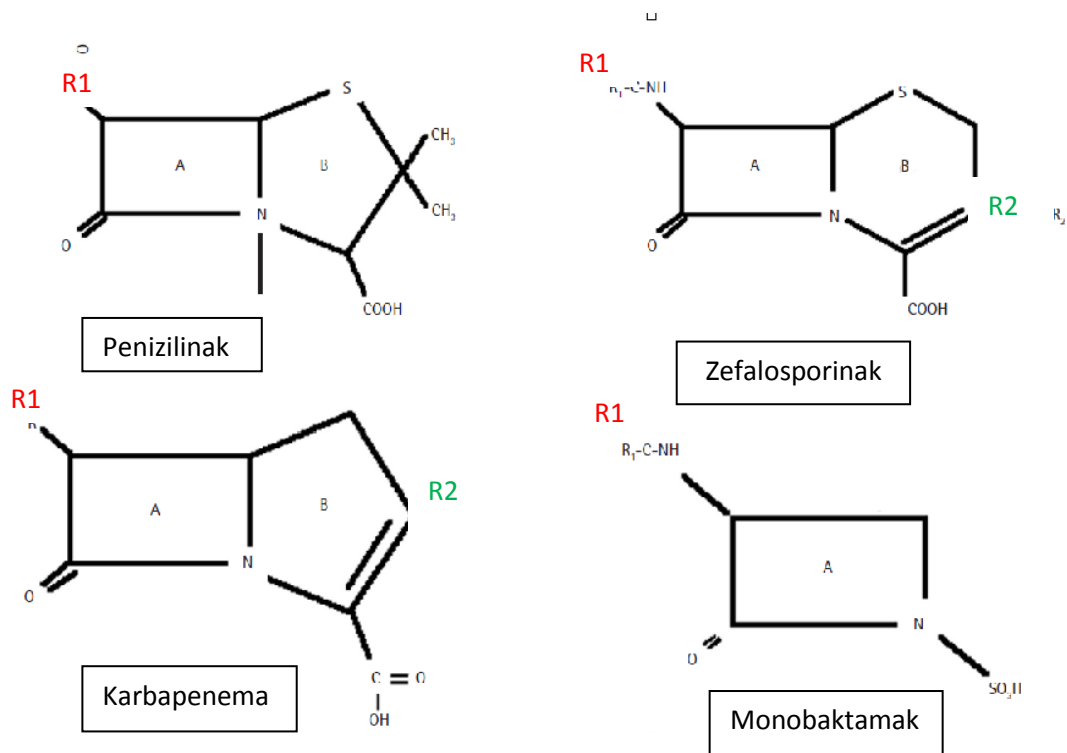
Betalaktamikoek taldea, eraztun betalaktamiko (1. irudian A letrarekin irudikatzen da) deritzen lau karbono atomoko eraztun bat partekatzen duten antibiotikoek osatzen dute. Egitura horren aldaeren arabera lau antibiotiko-talde aurki ditzakegu (1. irudia): monobaktamek eraztun betalaktamiko

Miren Ercilla, Aitziber Lizardi *et al.*

baino ez dute, eta penizilinek, zefalosporinek eta karbapenemikoek eraztun betalaktamikoaz gain, eraztun tiazolidinikoa, dihidrotiazina eraztuna eta bost karbonoko beste eraztun bat dituzte hurrenez hurren (1. irudian B letrarekin irudikatua).

Betalaktamikoek, gainera, alboko kate bat dute (R), talde bakoitzaren barruan hainbat desberdintasun eragingo dituena. Esate baterako, antibiotikoek bakterio ezberdinen aurrean duten eraginkortasunean (eraginkortasun-espektra) edo/eta antibiotikoen ezaugarri farmakozinetiko ezberdinetan eragina izan dezake. Zefalosporinek eta karbapenemikoek bi alboko kate dituzte (R1 eta R2). Garrantzitsua da jakitea talde ezberdinek alboko kate berdinak izan ditzaketela (1).

1. irudia. Betalaktamikoaren egitura. Barberan J *et al.*-etik moldatua (1).



Azalpena: A eraztun betalaktamikoa da; B eraztun tiazolidinikoa dapienizilinen kasuan, dihidrotiazina eraztuna zefalosporinen kasuan eta eraztun pirrolinikoa karbapenemetan. R1 eta R2 alboko kateak dira.

Alboko kate berdinak dituzten betalaktamikoaren artean erreaktibitate gurutzatua egon daiteke, eta alboko kate horien homologia kontuan hartu behar da alternatiba bat bilatzeko garaian. Esate baterako, zeftazidimarekiko alergia duen paziente batean ez da aztreonama erabiltzea gomendatzen, alboko kate bera dutelako. Ikus adibide gehiago 1. eta 2. tauletan.

1. taula. Betalaktamikoaren R1 alboko katea partekatzearen adibideak.

G Penizilina eta Zefoxitina
 Amoxizilina, Zefadroxiloa eta Zefalexina
 Anpizilina, Zefalexina eta Zefaklorra
 Zeftriaxona, Zefotaxima, Zefditorenoa eta Zefepima
 Aztreonam eta Zeftazidima

Azalpena. R1 alboko kate bera duten betalaktamikoak multzokatuta agertzen dira. Espainiako Estatuan merkaturatuta dauden antibiotikoak bakarrik deskribatzen dira (2).

2. taula. Zefalosporinen R2 alboko katea partekatzearen adibideak.

Zefadroxiloa eta Zefalexina
Zefuroxima eta Zefoxitina
Zeftriaxona, Zefepima, Zefazolina eta Zefaklorra

Azalpena. R2 alboko kate bera duten betalaktamikoak multzokatuta agertzen dira. Espainiako Estatuan merkaturatuta dauden antibiotikoak bakarrik deskribatzen dira (2).

1. Erreakzio alergiko motak

Modu orokor batean, antibiotikoen aurkako erreakzio alergikoak bi motatakoak izan daitezke, Elg edo T zelulen bidez gertatzen direnak (3):

Berehalako erreakzioak: Farmakoa eman eta 60 minutu igaro baino lehen agertzen dira. Antimikrobianoaren aurkako Elg espezifikoaren bitartekotza izaten dute. Urtikaria/angioedema izaten da agerpenik ohikoena. Anafilaxia eta asma bronkiala ez dira hain ohikoak. Anafilaxia da zalantzarik gabe agerpenik larriena eta denbora gutxian heriotza ekar dezake (3).

Berehalakoak ez diren erreakzioak: T linfzitoen, immunokonplexuen eta abarren bitartekotza izan ohi dute. Gehienetan azalari eragiten diote (% 90).

Zorionez, erreakzio ohikoenak larriak izaten ez diren exantema makulopapulosoak eta urtikariak izaten dira. Hala ere, berehalakoak ez diren zenbait erreakzio larriak izan daitezke, esate baterako: pustulosi exantematiko akutua, eosinofilia, sintoma sistemikoak dituzten farmakoekiko erreakzioa (DRESS), Stevens-Johnson sindromea, edota nekrolisi epidermiko toxikoa, beste batzuen artean (3).

2. Betalaktamikoekiko alergiaren intzidentzia

Orokorrean, populazioari galdetuta % 10ek dio penizilinari alergia diola, baina zenbait ikerketaren arabera, benetako intzidentzia askoz baxuagoa da, % 1-2 ingurukoa (4). Aldiz, erreakzio anafilaktikoen prebalentzia % 0,004 eta 0,015 bitartean deskribatzen da argitalpen ezberdinetan, gehienetan amoxicilina sortutakoak (5).

Haurren kasuan berdin gertatzen da. Ikerketa ezberdinetan, ikertzaile gehienak bat datoz: antibiotiko betalaktamiko bat hartu ondoren erreakzio bat izateagatik aztertzen diren % 10-20 bitartean izango dira benetan alergikoak (6).

Haur eta helduetan, Elg espezifikoaren bitartekotza duten penizilinekiko erreakzioak eta erreakzio larriak arraroak dira (4,5,6). Horregatik guztiagatik, funtsezkoa da ebaluazio egokia egitea azterketa alergologiko oso bat eginez eta diagnostiko faltsuak saihestuz. Zergatik gertatu da hau? Zergatik jotzen dute beren burua alergikotzat horrenbeste pertsonak, horrela izan gabe?

Alde batetik, laborategiek farmakoak fabrikatzeko prozesuak asko hobetu dituzte. Hau da, garai bateko antibiotikoen formulazioa eta egungo antibiotikoen formulazioa ezberdinak dira, egungoen purutasuna handiagoa izanik. Horrek esan nahi du duela urte asko "etiketatu ziren" alergiak ez direla benetako alergiak. Hori horrela izanik, duela urte asko alergikotzat jo ziren paziente asko benetan alergikoak ez direla ondoriozta daiteke.

Beste zenbait kasutan, pazienteak berak etiketatzen du bere burua alergikotzat, betalaktamikoek eragindako kontrako efektuaren bat (azaleko erreakzioa, beherakoa, onddoak...) pairatu dutelako eta ez dira jabetzen horrek eragiten duen arriskuaz.

3. Benetako alergia den ala ez jakitearen garrantzia

Miren Ercilla, Aitziber Lizardi *et al.*

Hau guztia kontuan hartuta, ospitaleetan eta lehen arretan jarduten dugun osasun-langileok gero eta garbiago izan behar dugu sekulako garrantzia duela pazienteei betalaktamikoekiko alergia izatearen etiketa kentzea, horrek pazienteen bizi-itxaropenean eta infekzioen tratamenduen arrakastan sekulako eragina duelako.

Ikerketa askok erakutsi dute paziente alergikoen pronostikoa infekzio ezberdinei aurre egiteko garaian okerragoa dela eta heriotza-tasa handiagoa dela. Ikerketa horiek testuinguru ezberdinetan garatu dira, esate baterako, profilaxi kirurgikoan (7), gaixo hematologikoetan (8) edota zaintza intentsiboetan ingresatuta dauden pazienteetan (9), beste batzuen artean noski.

Gainera, alergia izatearen etiketak askotan espektro zabaleko antibiotikoen erabilera dakar, eta horrek antibiotikoekiko erresistentziak areagotuko ditu. Jakina da erresistentzia horiek aldi berean infekzioaren sendatzea zailduko dutela eta inguruko pazienteei eragingo diela gainera, antibiotikoek inguruko mikrobiotan duten eraginagatik.

Hori guztia kontuan izanik, oso garrantzitsua da, osasun-langileok pazientearen anamnesian, alergiari merezi duen garrantzia eta denbora ematea. Pazienteari galdetu beharko zaio noiz gertatu den alergia hori, zer erreakzio mota izan den eta antibiotikoa hartu eta erreakzioa hasi arte zenbat denbora iragan den. Betalaktamikoaren egitura eta elkarren arteko antzekotasun kimikoak ere kontuan izan beharko ditugu. Eta ondoren, hori guztia kontuan izanik alergologoari lankidetzara eskatu beharko zaio dagokionean.

4. Alergologoaren lankidetzara. Prozesu diagnostikoa

Alergologoak probak egingo dizkio alergia aztertzeko, azaleko irakurketa-probak, Elg espezifikoak eskuragarri badago, edota basofiloen aktibazio-testa esate baterako (10,11). Proba horien sentikortasuna eta espezifikotasuna kontuan izanik, esan beharra dago, emaitzak negatiboak izanda ere, tamalez alergia ezin dela baztertu.

Kasu gutxi batzuetan, baldintza batzuk betetzen direnean, hala nola probak negatiboak izatea, arrisku-faktorerik ez egotea eta antibiotikoa benetan beharrezkoa izatea, probokazio-proba bat egin ahal izango da. Proba horretan, substantzia susmagarria (kasu honetan antibiotikoa), egoera kontrolatu batean administratuko da. Betiere hasierako dosia oso baxua izango da eta pixkanaka handitzen joango da. Alergologoari dagokio esposizioak dakarren arriskua neurtzea eta, batzuetan, alboko katean antzekotasuna eta erabilera terapeutikoa kontuan hartuz, esposizioa beste betalaktamiko ezberdin bat erabiliz egitea erabaki dezake (11).

Probokazio-probaren inguruan, kontuan hartu behar da, betalaktamikoekiko erreakzio alergikoa gertatu ondoren, berehalako erreakzioen kasuan, Elg maila denborarekin jaisten joaten dela. Beraz, sei hilabeteren ondoren, azaleko proben sentikortasuna gutxitzen joaten da Elg maila jaisten doan heinean. Kasu horietan, azaleko probak eta probokazio-proba negatiboak izan daitezke, eta antibiotikoa preskribatu ahalko da. Antibiotikoa preskribatu bada, azaleko probak errepikatu egin beharko dira antibiotiko-zikloa bukatu eta hilabetera, birsentiberatze fenomenoak gerta baitaiteke kasu gutxi batzuetan ($\% < 5$) (10).

Bestalde, anamnesia eta proba ezberdinen ondoren hipersentikortasun-erreakzioa IgE-ren bitartekotzarekin gertatzen dela baieztatzen denean eta antibiotiko jakin hori guztiz beharrezkoa denean, desentsibilizazioa egin ahalko da, betiere arriskuaren ebaluazio baten ondoren. Adibide bat, G penizilina behar duen eta haurdun dagoen sifilis kasu bat izan daiteke (12).

Desentsibilizazioa egiteko, denbora-epe labur batean, gero eta dosi handiagoak emango dira progresiboki, dosi terapeutiko osoa lortu arte (13). Farmakoarekiko tolerantzia eragiteko prozesua konplexua da, eta badirudi mastozitoei espezifikoak eragiten diela. Desentsibilizazioa itzulgarria da, eta farmakoak organismoan duen etengabeko presentziaren menpe dago. Farmakoa gorputzetik desagertzen denean (48 ordu inguru), desentsibilizazioa desagertu egingo da.

Probokazio-probak eta desentsibilizazioa, duten arriskua kontuan hartuta, beti ospitalean egin beharko dira behaketa egoki batekin. Baimen informatua eskatu beharko da kasu guztietan.

5. Ondorioa

Osasun-langileon eta alergologoaren arteko lankidetzak ezinbestekoa da eta oso garrantzitsua da lankidetzak horren beharra garaiz antzematea. Batik bat, immunoeskasia duten edo izango duten pazienteetan alergien berrespena alde aurretik egin beharko litzateke, batez ere prospektiboki sendatzeko prozesuan (transplanteak, kimioterapia eta abar) infekzio larriak izateko arriskua dutela aurreikusten bada, egoera hori sortu aurretik benetan alergikoa den ala ez jakitea guztiz komenigarria delako.

Erantzukizuna eremu guztietan dihardugun osasun-langile guztiona den arren, askotan denborarik ezagatik edo alergologoarengana joateko zailtasun ezberdinengatik ezinezkoa egiten zaigu benetako alergia den ala ez baieztatzea. Ospitaleen kasuan, gaur egun, ospitale gehienetan antibiotikoen erabilera optimizatzeko programak (AEOP) hedatuta daude, eta jakina da haien helburua antibiotikoen erabilera egokia bermatzea dela. Zentzu horretan, AEOPren barruan geroz eta garbiago dago arazo honek duen garrantzia. Horrela, gaixotasun infekziosoren batengatik ospitaleratuta dauden pazienteen maneian, AEOP taldeak egoera ezin hobean daude antibiotikoei alergia-etiketa zalantzarria izan dezaketen pazienteak detektatu eta alergologoekin lankidetzan haienzako tratamendu onena bermatzeko (14).

6. Bibliografia

1. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar P, Torres MJ, Moreno E, Serrano R, García-Rodríguez JA. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(1):60-82.
2. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to betalactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(3):381-99.
3. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy.* 1988;18:515-40.
4. Vyles D, Macy E. Self-reported beta-lactam intolerance: not a class effect, dangerous to patients, and rarely allergy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17(6):429-435.
5. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporin in penicillin allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
6. Blanca M, Torres MJ. Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en la infancia. *Allergol et Immunopathol.* 2003;31(3):103-9.
7. Kuriakose JP, Vu J, Karmakar M, Nagel J, Uppal S, Hendren S, Englesbe MJ, Ravikumar R, Campbell DA, Krapohl GL. β -Lactam vs non- β -Lactam antibiotics and surgical site infection in colectomy patients. *J Am Coll Surg.* 2019; 229(5):487-496.e2.
8. Huang K, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(7):27-33.
9. Strazzulla A, Lordache L, de Pontfarcy A, Pitsch A, Belfeki N, Jockmans S, Lezmi S, Monchi M, Diamantis S. β -Lactam allergy and risk of multidrug-resistant bacteria in the intensive care unit: A cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):1-6.
10. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106: 1-7.

Miren Ercilla, Aitziber Lizardi *et al.*

11. Navarro JA, Lasa E. Alergia a antimicrobianos. Hemen:Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. 2. Edizioa. Donostia:Osakidetza, OSI Donostialdea;2017.38-44 or.
12. Pham MN, Ho HE, Desai M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(5):537-541.
13. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols Pharmacy (Basel). 2019 Aug 9;7(3):112-138.
14. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):526-37.