

11220
2ej. 8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"ENCUESTA COMPARATIVA ENTRE
LAS REACCIONES CLINICAS ALERGICAS A
MEDICAMENTOS, Y DOS METODOS IN VITRO
USADOS PARA EL DIAGNOSTICO
DE ESTAS REACCIONES"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
ALERGOLOGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A
DRA. PATRICIA MAYELA ORTEGA ALBA



IMSS
SEGURIDAD PARA TODOS

ASESOR DE TESIS

DR. GUILLERMO ZAMACONA RAVELO

INST. MEX. DEL SEG. SOC.
HOSP. DE ESP.
DEL C. M. N.

ENE. 10 1987
MEXICO, D.F. FEB. 1987
SECRETARIA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

RECEBIDA EN
FEB. 1987
OR. GEN.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.- Justificación.....	1
2.- Problema.....	2
3.- Objetivos.....	3
4.- Hipótesis.....	4
5.- Revisión Bibliográfica.....	5
6.- Material.....	9
7.- Método.....	11
8.- Resultados.....	14
9.- Análisis de Resultados.....	36
10.- Discusión.....	40
11.- Conclusiones.....	43
12.- Bibliografía.....	45

JUSTIFICACION

Las reacciones alérgicas a medicamentos son un problema - diagnóstico común, en la consulta externa de los servicios de Alergología, cuya frecuencia de presentación varía dependiendo de la población en estudio y de las características de la misma, aunque se mencionan algunos medicamentos que son los más frecuentemente involucrados en este tipo de reacciones, así como una predominancia de sexo, edad y cuadro clínico de presentación. Estos datos no son aplicables para todas las poblaciones, debiéndose de contar con estadísticas propias en cada región.

PROBLEMA

Mediante cuadro clínico y métodos de laboratorio (degranulación de basófilos y factor inhibidor de la migración), hacer un diagnóstico de reacciones alérgicas a medicamentos, en los pacientes que acuden por este problema a la consulta externa del departamento de Alergología del Centro Médico Nacional.

OBJETIVOS

- Valorar cuantas de las reacciones alérgicas a medicamentos por cuadro clínico, muestran resultados positivos a los métodos de laboratorio in vitro (degranulación de basófilos y factor inhibidor de la migración), usados en nuestro hospital como auxiliares diagnósticos.
- Conocer los medicamentos que más frecuentemente nos dan reacciones alérgicas en nuestra población.
- Correlacionar antecedentes heredofamiliares y personales alérgicos con la presentación de alergia a medicamentos.
- Saber cuáles son los cuadros clínicos de mayor presentación en las reacciones alérgicas a medicamentos.
- Ver si existe predominancia de sexo y edad en la presentación de reacciones alérgicas a medicamentos.

HIPOTESIS NULA

La confiabilidad de los estudios de laboratorio in vitro - (degranulación de basófilos y factor inhibidor de la migración), en las reacciones alérgicas a medicamentos, es igual a la obtenida mediante el cuadro clínico.

HIPOTESIS ALTERNA

La confiabilidad del cuadro clínico en las reacciones alérgicas a medicamentos, es mayor que la obtenida por métodos in vitro (degranulación de basófilos y factor inhibidor de la migración).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Existen pocos tópicos tan complejos, como el problema de alergia a medicamentos (7,44,59) y aunque es un problema común que se trata en la práctica clínica diaria (48), muchas veces es difícil su diagnóstico, ya que frecuentemente se confunde con otro tipo de reacciones adversas a fármacos no alérgicas (1,8,17,20,40,44,65,66,67,69,78).

Las reacciones a medicamentos son una herencia del desarrollo farmacológico, problema que se complica con la utilización de dos o más combinaciones de medicamentos (13,23), además de que la reacción alérgica puede no estar directamente relacionada con el medicamento, sino que es el solvente el responsable de la misma (36).

En las reacciones alérgicas a medicamentos, se ha tratado de documentar una predisposición genética (43), relacionada al -- HLA A29, B8, B12, Dw35, DR3, DR4 y DR7 (64), así como la inducción de las mismas por infecciones virales (1).

El medicamento que inicia la reacción alérgica debe de ser de bajo peso molecular (menor de 1000 d), actuando por lo general como hapteno y necesitando unirse a una proteína para provocar la reacción (5), requiriéndose de una exposición previa al medicamento, siendo la única excepción la enfermedad del suero (1), en algunas ocasiones la fiebre, es manifestación única a medicamentos (29). La alergia a medicamentos puede presentarse no sólo por la aplicación parenteral del medicamento, sino también por la exposición a este por otras vías, un ejemplo sería la alergia a penicilina que puede ocurrir in útero por anticuerpos anti-penicilina que cruzan la barrera placentaria.

Las primeras publicaciones de alergias a medicamentos fueron --

en 1919 e incluyeron reacciones a la aspirina (75), con un predominio en el sexo femenino (12), las cuales hoy no se consideran reacciones alérgicas (75). La alergia a medicamentos se reconoce en forma más amplia a fines de 1930 con las sulfonamidas -- reacciones que se presentan en menos del 10% de los pacientes - (51), las verdaderas reacciones alérgicas a anestésicos locales son muy raras, siendo más frecuentemente las reacciones coincidentes o efectos tóxicos (66).

Actualmente la penicilina y sus derivados, son las drogas que - más frecuentemente causan problemas de alergia a medicamentos - (48). Este medicamento descubierto por Fleming en 1924 (47), cuya antigenicidad depende del ácido-6-aminopenicilínico (16), des conociéndose la frecuencia real de reacciones alérgicas a penicilina (8), que varía dependiendo de la población en estudio y las variaciones pueden ser tan amplias como del 1 al 10% (8, 24, 35, 49, 71, 73, 79), estimándose que en Estados Unidos 300 personas mueren cada año, después de la aplicación de penicilina y probablemente más de 3000 lleguen a desarrollar choque anafiláctico (29). Las reacciones alérgicas a cefalosporinas ocurren cuatro veces más frecuentemente en individuos alérgicos a penicilina que - en quienes no lo son.

En las reacciones alérgicas a medicamentos, puede estar implicado un fenómeno inmunológico de naturaleza humoral o celular (27). En las reacciones humorales se cree que la IgE corresponde a las - - reacciones en las que estas se presentan en forma inmediata y la IgG, IgM o IgA a las tardías (77). Las reacciones en las que está implicada la inmunidad celular pueden manifestarse como cuadros - de dermatitis de contacto a otra enfermedad de tipo IV, pudiendo presentarse una reacción anafiláctica a la siguiente administración del medicamento (15).

La reacción tipo I es mediada por IgE unida a la célula y el antígeno libre, la célula es un basófilo circulante, o un mastocito unido a los tejidos(47). Los basófilos son los leucocitos sanguíneos circulantes menos comunes, representan del 0.5 al - 1.0% de la población de células sanguíneas (29).

Para estudio de reacciones alérgicas a medicamentos, se ha usado el método de la degranulación de basófilos (31, 53, 46, 70). Esta prueba in vitro introducida en 1962 por Ever y Shilley ha sufrido varias modificaciones, una de ellas fue en 1977, basada en la capacidad que tienen los basófilos para teñirse con azul de toluidina sólo cuando están intactos y la pérdida de esta -- propiedad después de su degranulación.(57), requiriéndose aproximadamente de un mínimo de 40 basófilos, para que la degranulación sea significativa, con menos de 20 basófilos no se obtienen resultados confiables(70). Algunas de las ventajas que nos ofrece este método, es que es una técnica simple, fácil de montar en cualquier laboratorio, los resultados se obtienen en una hora, - es específico, sensible, reproducible, no necesita mucho equipo para realizarse, no se contamina por exposición a rayos x, o al medio ambiente, además de ser barato. (57,70).

Entre las desventajas, se pueden señalar que debe de realizarse en un período de tiempo de 24-36 horas después de obtenida la muestra(57).

Una de las pruebas in vitro aceptada para la valoración de la inmunidad mediada por células, es la inhibición de la migración de leucocitos. Este método descrito primeramente por George y Vaughan, y después modificado por David y col. (54) nos muestra un fenómeno temporal, viéndose que cuando los cultivos se incuban por 24 horas, la migración celular es menos bien definida que -- cuando es por 15 a 18 hrs. (9) además, se ha visto que el fac-

tor responsable de la inhibición de la migración de leucocitos es una sustancia presente en el suero de los pacientes alérgicos ya que es posible sensibilizar leucocitos de individuos normales, con el suero de sujetos alérgicos, este factor es específico. (80) Algunas de las aplicaciones de este método es en enfermedades infecciosas, autoinmunes, alérgicas a medicamentos, colitis ulcerativa (6) etc.

Entre las ventajas que ofrece la técnica se señalan: El organismo se excluye del contacto con el antígeno; la reacción tiene una cantidad específica de antígeno y de células, encontrándose se fuera de la influencia no específica del organismo; el peligro de infección se elimina; es posible una evaluación cuantitativa y exacta; las muestras pueden colectarse frecuentemente o a intervalos según se requieran.

Viéndose que hay una estimulación de la migración durante las primeras horas con el antígeno específico, seguida después de 6 a 10 hrs por una inhibición. El porcentaje de inhibición de la migración no parece estar relacionado con la intensidad de la reacción. (54).

M A T E R I A L

- Pacientes de ambos sexos mayores de 16 años de edad, con historia clínica de alergia a medicamentos.
- Médicos residentes del servicio de Alergología del Centro Médico Nacional, para la selección de pacientes.
- Dos químicos farmacobiólogos con amplia experiencia en la realización de degranulación de basófilos y factor inhibidor de la migración.

Para la elaboración de la degranulación de basófilos se utilizó:

- Microscopio óptico con objetivo de inmersión.
- Porta objetos desengrasado
- Contador 2 teclas
- Centrífuga
- Estufa 37°C
- Baño María 37°C
- 20 cc de sangre periférica para onda degranulación de basófilos obtenida de los pacientes en estudio.
- Heparina 1000 U/ml
- Buffer tris
- Jeringa de plástico
- Cloruro sódico 0.85% nl.
- Medicamentos a los que se refería la reacción alérgica.
- Alcohol absoluto
- Rojo neutro al 0.3%
- Azul de Toluidina.

- Para la prueba del factor inhibidor de la migración se utilizo:
- Microscopio con proyector de transparencia manual
 - Estufa de 37°C
 - Centrífuga refrigerada
 - 20 cc de sangre periférica obtenida de los pacientes en estudio
 - Heparina 1000 U/ml
 - RPMI 1640 (Medio de cultivo)
 - Solución salina balanceada o Hank's
 - Suero fetal bovino
 - Cloruro de sodio al 0.83% nl.
 - Medicamentos a los que se refería la reacción alérgica
 - Capilares desengrasados
 - Cámaras de Bloom
 - Cubre objetos 22x22
 - Cajas Petri con gasa
 - Tubos de rosca 20 cc.
 - Tubos de 7x1.5 mm
 - Matraz Erlenmeyer de 50, 125 y 250 ml.
 - Pipetas de Thoma
 - Cámara de Neubauer
 - Jeringas de plástico de 3 y 20 cc
 - Sagueta
 - Plastilina
 - Silicón en jeringa
 - Hielo.

M E T O D O

Es un estudio observacional, retrospectivo, comparativo (14), realizado durante un año (del 24 de septiembre de 1987 al 23 de septiembre de 1988), en pacientes que acudían a la consulta externa - del departamento de Alergología del Centro Médico Nacional con historia clínica de alergia a medicamentos.

A los pacientes se les investigó antecedentes heredofamiliares, - personales atópicos, edad y cuadro clínico de presentación de la - reacción alérgica al medicamento referido. Incluyéndose como reacciones alérgicas las referidas a ácido acetil salicílico que en -- nuestro servicio se detectan por los mismos métodos in vitro.

La selección de pacientes se llevó a cabo por los residentes del servicio. Incluyéndose en el estudio 150 pacientes; 37 del sexo -- masculino con edades entre 16 y 75 años (edad promedio de 40.44 años); y 113 del sexo femenino con edades entre 17 y 72 años (edad promedio de 43.19 años).

Se les tomó 20 c.c. de sangre periférica por cada medicamento a los que se referían alérgicos para la degranulación de basófilos, la toma de la muestra sanguínea se hizo 20 días después de presentado el cuadro clínico de reacción y antes de los seis meses, que tuvieran los pacientes como mínimo 5 días sin ingesta de antihistamínicos - ni corticosteroides, perfil de lípidos normales y se encontraran - al momento de la toma de la muestra en ayunas.

Se han descrito varias técnicas para la degranulación de basófilos (32, 41, 70), usamos una modificación de la descrita originalmente por Shelley (70), que usa pH de 7.6 y buffer Tris. (La degranulación de basófilos se realizó en una sola ocasión para todos los me-
dicamentos.

A los pacientes que referían alergia a penicilina se les dividió en 3 grupos: En el primer grupo 10 pacientes (7 mujeres y 3 hombres; en el grupo II, 12 pacientes (10 mujeres y 2 hombres), y en el grupo III, 31 pacientes (21 mujeres y 10 hombres). Al grupo I se le tomaron muestras sanguíneas para degranulación de basófilos, en el grupo II se le tomaron muestras sanguíneas para degranulación de basófilos y factor inhibidor de la migración, y en el grupo III para factor inhibidor de la migración. (Todas las tomas de las muestras se hicieron en una sola ocasión).

En la toma de las muestras sanguíneas para factor inhibidor de la migración, se usaron los mismos criterios que para degranulación de basófilos, difiriendo sólo en que no hubo tiempo máximo límite después de presentada la reacción alérgica. Se han descrito varias técnicas para factor inhibidor de la migración (6,9,38,54,55,64). Nosotros usamos la descrita por el Dr. Zamacona (8).

Esta comparación entre hipersensibilidad celular y mediada por IgE se hizo con el fin de ver cuantos de los pacientes que daban resultados negativos por un método, eran positivos cuando se valoraba la otra vía del mecanismo inmunológico.

Todas las muestras fueron leídas en forma independiente por las 2 Q.F.B. antes de dar el resultado final. Existen varias clasificaciones para la interpretación de resultados (57), nosotros consideramos la degranulación de basófilos negativa si era menor de 20% (en comparación a un control), dudosa si eran entre 21-29% y positivas si eran mayores de 30% (16). Para valorar la inhibición de la migración con el medicamento, se usaron porcentajes similares tomando también como base un control.

Se agrupó a los pacientes por edades de acuerdo a la fórmula de Sturges, para encontrar las edades a las que más frecuentemente se presentan las reacciones alérgicas a medicamentos.

Correlacionandose los medicamentos referidos como causa de reacc*ión* alérgica, con los resultados de las pruebas in vitro. Y -- los cuadros clínicos referidos con los resultados de las pruebas in vitro.

RESULTADOS

Las reacciones alérgicas a medicamentos que durante el año en que se realizó el estudio representaron el 0,68% de la consulta externa del departamento de Alergia del Centro Médico Nacional. (Dato obtenido del departamento de estadística del I.M.S.S. C.M.N.)

Se presentaron con un predominio del sexo femenino sobre el masculino en una proporción de 3:1; refiriéndose en la población total un promedio de 2.72 medicamentos por paciente como causantes de sus reacciones alérgicas.

En la población general se encontró que el 29.33% (44 pacientes) tenían antecedentes heredofamiliares positivos para atopias; el 70.66% (106 pacientes) negativos. Los antecedentes personales atópicos fueron positivos en el 62.22% (94 pacientes) y negativos en el 37.33% (56 pacientes).

En la población general las edades más frecuentes de presentación de reacciones alérgicas fueron entre 32 y 39 años, con un segundo pico entre los 48-55 años, en el sexo femenino se reportó un fenómeno similar siendo las edades más frecuentes entre los 33 a 40 años, con un segundo pico entre los 49-56 años. En el sexo masculino el pico fue entre los 16-27 años.

En la población general los 3 cuadros clínicos más frecuentes por los que se manifestó la reacción alérgica a medicamentos fueron: 1.- Urticaria en el 24.66% (38 pacientes) de los casos; 2.- Rininitis en el 9.33% (14 pacientes) de los casos y 3.- Insuficiencia respiratoria en el 8% (12 pacientes) de los casos.

Los medicamentos que más frecuentemente se encontraron como causa de reacciones alérgicas en nuestra población general fueron: 1.- Penicilina en el 13.91% (53 pacientes) de los casos; 2.- Ácido acetil salicílico en el 13.64% (52 pacientes) y 3.- Trimetoprim con Sulfametoxazol en el 8.13% (31 pacientes) de los casos.

El diagnóstico de alergia a medicamentos por degranulación de basófilos en la población general fue positivo en el 33.50% (128 pacientes) de los casos. Dudoso en el 15.48% (59 pacientes) de los casos y negativo en el 50.91% (194 pacientes) de los casos. De los pacientes que reportaban alergia a la penicilina en el grupo 1, que sólo se realizó degranulación de basófilos: 3 fueron positivos, 1 dudoso y 6 negativos; en el grupo 2 (12 pacientes) a los que se les realizó MIF y degranulación de basófilos los 10 pacientes del sexo femenino fueron MIF negativos, con positividad para la degranulación en 6 casos y 4 casos fueron degranulación negativa, en el sexo masculino 1 fue positivo a la degranulación y el otro dudoso, y el MIF 1 fue negativo (El paciente con degranulación positiva, y el dudoso a la degranulación fue MIF positivo. En el grupo 3 (31 pacientes), a los que se les realizó sólo MIF; 17 fueron negativos (54.83%); 10 pacientes (32.25%) positivos y 12.90% dudosos (4 pacientes). Pudiendo corroborar el diagnóstico de alergia a medicamentos por los 2 métodos (MIF y degranulación de basófilos) en el segundo grupo en el 66.66% de los casos (60% en el sexo femenino y 100% en el sexo masculino.)

TABLA 1; CORRELACION ENTRE LOS CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFIESTA LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN LA POBLACION GENERAL Y ANTECEDENTES HEREDOPAMILIARES Y PERSONALES ATOPICOS.

CUADRO CLINICO	ANTECEDENTES HEREDOPAMILIARES ATOPICOS		ANTECEDENTES PERSONALES ATOPICOS	
	POSITIV.	NEGATIV.	POSITIV.	NEG.
URTICARIA	21	68	46	43
RINITIS	6	9	12	3
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	5	7	8	4
CHOQUE ANAFILACTICO	7	1	8	0
ANGIOEDEMA	3	5	5	3
SINTOMAS INESPECIFICOS	0	7	2	5
ROSACEA	0	3	2	1
ERITEMA FIJO	0	4	2	2
STEVEN-JOHNSON	0	2	2	0
SINDROME DE LYELL	2	0	2	0

TOTAL:	44	106	94	56
PORCENTAJE	29.33%	70.66%	62.66%	37.33%

TABLA 2 : CORRELACION ENTRE LOS CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFESTO LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS - EN EL SEXO FEMENINO Y ANTECEDENTES HEREDOPAMILIARES Y PERSONALES ATOPICOS.

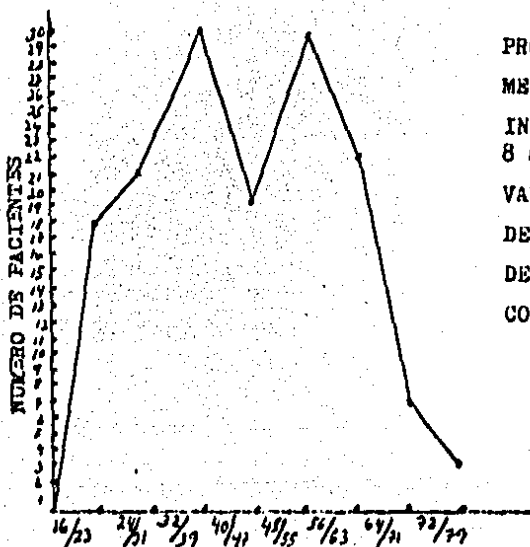
CUADRO CLINICO	ANTECEDENTES HEREDOPAMILIARES ATOPICOS.		ANTECEDENTES PERSONALES ATOPICOS	
	POSITIV.	NEG.	POSITIV.	NEG.
URTICARIA	13	50	40	29
RINITIS	2	7	6	3
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	5	3	8	0
CHOQUE ANAFILACTICO	5	1	6	0
ANGIOEDEMA	2	3	3	2
SINTOMAS INESPECIFICOS	0	5	0	5
ROSACEA	0	3	2	1
ERITEMA FIJO	0	4	2	2
STEVEN-JOHNSON	0	2	2	0
SINDROME DE LYELL	?	0	2	0
TOTAL	35	78	76	37
PORCENTAJE	30.97%	69.02%	67.25%	32.74%

TABLA 3; CORRELACION ENTRE LOS CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFIESTA LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN EL - SERVO MASCULINO Y ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES Y PERSONALES ATOPICOS.

CUADRO CLINICO	ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES ATOPICOS		ANTECEDENTES PERSONALES ATOPICOS	
	POSITIV.	NEG.	POSITIV.	NEG.
URTICARIA	2	18	6	14
RINITIS	4	2	6	0
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	0	4	0	4
SINTOMAS INESPECIFICOS	0	2	2	0
CHOQUE ANAFILACTICO	2	0	2	0
ANGIOEDEMA	1	2	2	1

TOTAL	9	28	18	19
PORCENTAJE	31.5%	78.6%	44.64%	51.35%

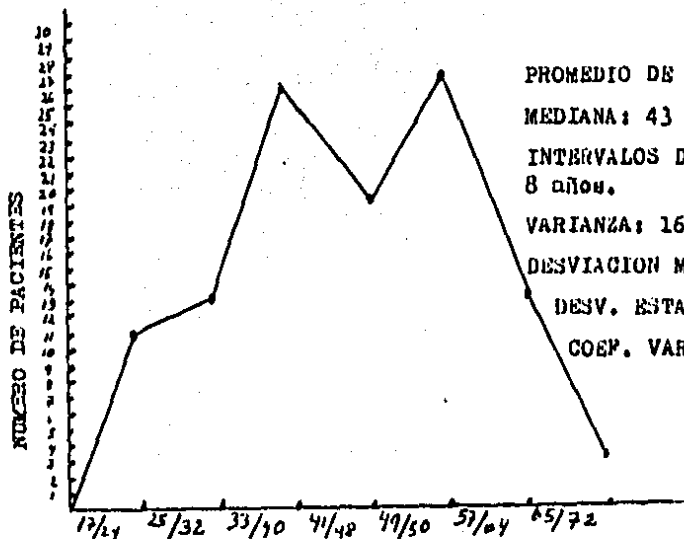
GRAFICA 1; FRECUENCIA DE EDAD DE LA POBLACION GENERAL



PROMEDIO EDAD: 42.83 años
MEDIANA: 43 años
INTERVALOS DE CLASE DE:
8 años
VARIANZA: 202.44
DESVIACION MEDIA: 12.02
DESVIACION ESTANDAR: \pm 14.22
COEF. VARIANZA: 33.21

E D A D.

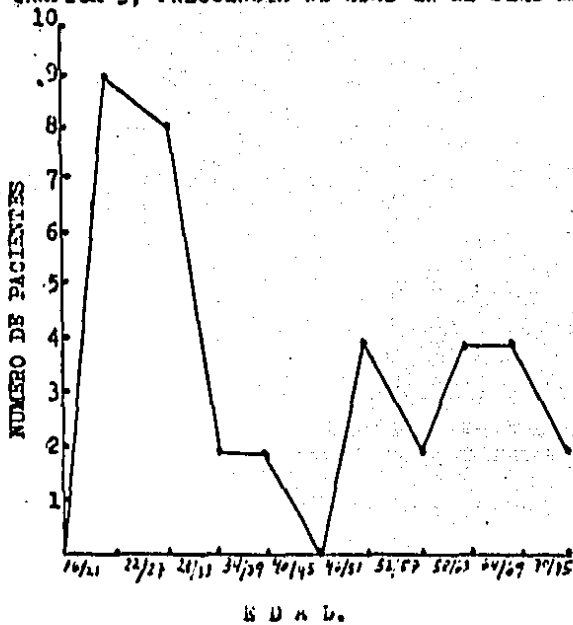
GRAFICA 2; FRECUENCIA DE EDAD EN EL SEXO FEMENINO



PROMEDIO DE EDAD: 43.19 años
MEDIANA: 43 años
INTERVALOS DE CLASE DE:
8 años.
VARIANZA: 160.03
DESVIACION MEDIA: 10.61
DESV. ESTANDAR: \pm 12.65
COEF. VARIANZA: 29.28

E D A D.

GRAPICA 3; FRECUENCIA DE EDAD EN EL SEXO MASCULINO



PROMEDIO EDAD: 40.44 años

MEDIANA: 33.5 años

INTERVALOS DE CLASE: 6 años

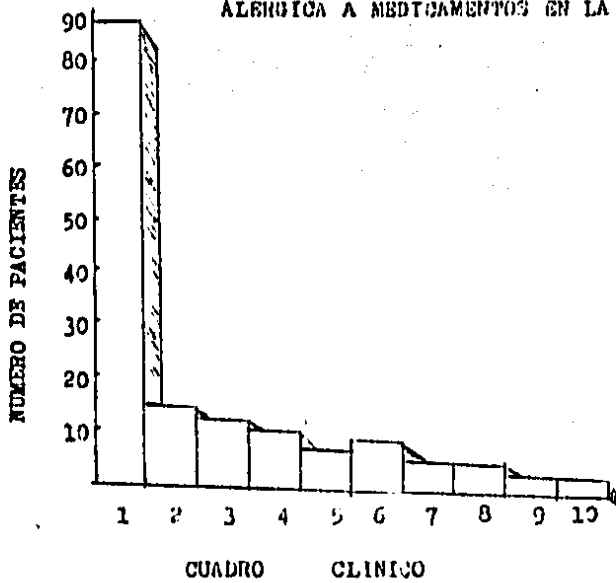
VARIANZA: 408.96

DESVIACION MEDIA: 18.04

DESVIACION ESTANDAR: 42.02

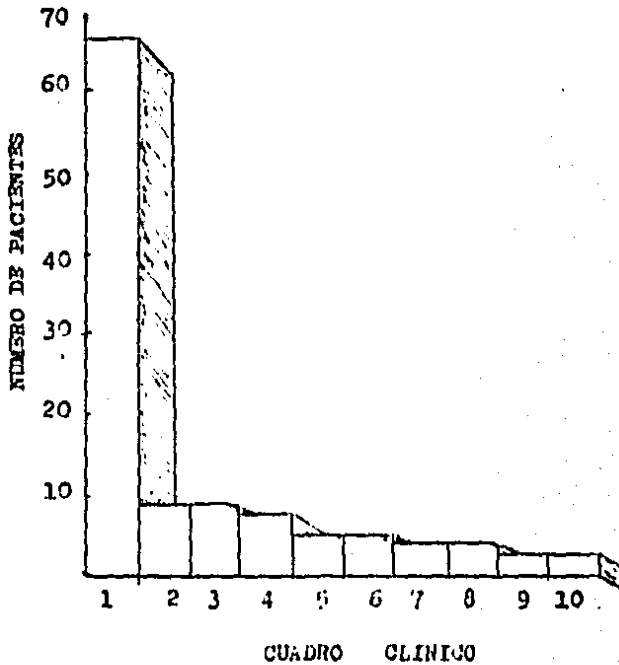
COEFICIENTE DE VARIANZA: 50.00

GRAFICA 4; CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFIESTA LA REACCION
ALERGICA A MEDICAMENTOS EN LA POBLACION GENERAL.



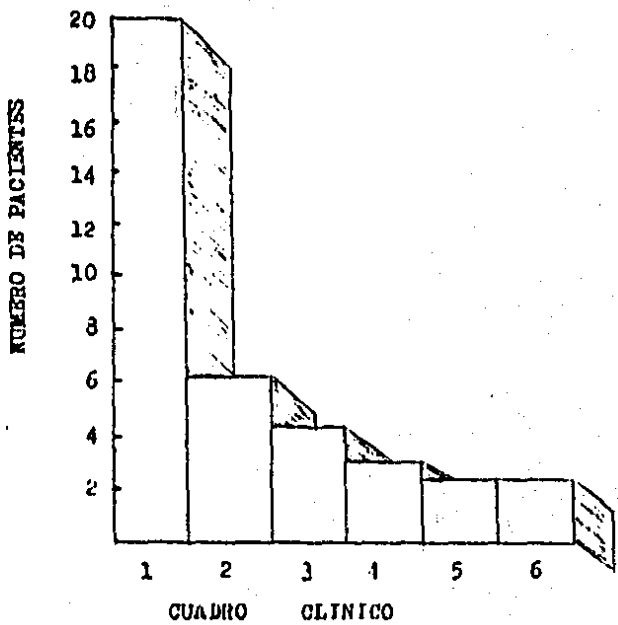
CLAVE	CUADRO CLINICO	NUM.PAC.	PORCENTAJE POBLACION.
1.-	URTICARIA	88	58.66%
2.-	RINITIS	14	9.33%
3.-	INSUFICIENCIA RESP.	12	8.00%
4.-	CHOQUE ANAFILACTICO	9	6.00%
5.-	ANGIOEDEMA	7	4.00%
6.-	SINTOMAS INESPECIFICOS	8	5.33%
7.-	ROSAcea	4	2.66%
8.-	ERITEMA FIJO	4	2.66%
9.-	STEVEN-JHONSON	2	1.33%
10.-	SINDROME LYELL	2	1.33%
TOTAL		150 pac.	99.30%

GRAFICA 5; CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFESTO LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN EL SEXO FEMENINO.



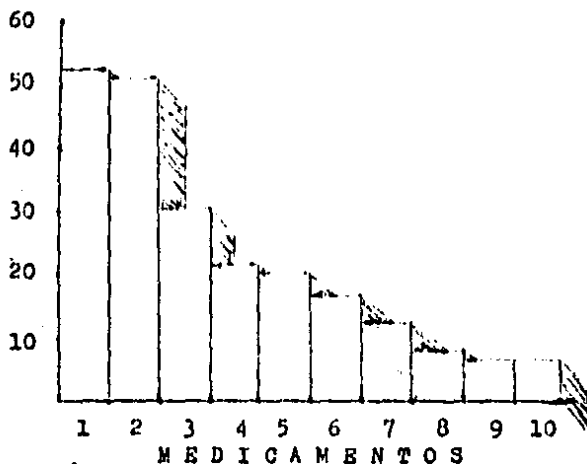
CLAVE	CUADRO CLINICO	NUM. DE PAC.	PORCENTAJE POBLACION
1.-	URTICARIA	68	60.17%
2.-	RINITIS	8	7.07%
3.-	INSUFICIENCIA RESP.	8	7.07%
4.-	CHOQUE ANAFILACTICO	7	6.19%
5.-	ANGIOEDEMA	5	4.42%
6.-	SINTOMAS INESPECIFICOS	5	4.42%
7.-	ROSACEA	4	3.53%
8.-	ERITEMA FIJO	4	3.53%
9.-	STEVEN-JOHNSON	2	1.76%
10.-	SINDROME DE LYELL	2	1.76%
	TOTAL	<u>113</u>	<u>99.92%</u>

GRAFICA 6; CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFESTO LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN EL SEXO MASCULINO.



CLAVE	CUADRO CLINICO	NUM. DE PAC.	PORCENTAJE POBLACION
1.-	URTICARIA	20	54.05%
2.-	RINITIS	6	16.21%
3.-	INSUFICIENCIA RESP.	4	10.81%
4.-	SINTOMAS INESPECIFICOS	3	8.10%
5.-	CHOQUE ANAFILACTICO	2	5.40%
6.-	ANGIOEDEMA	2	5.40%
	TOTAL	37	99.97%

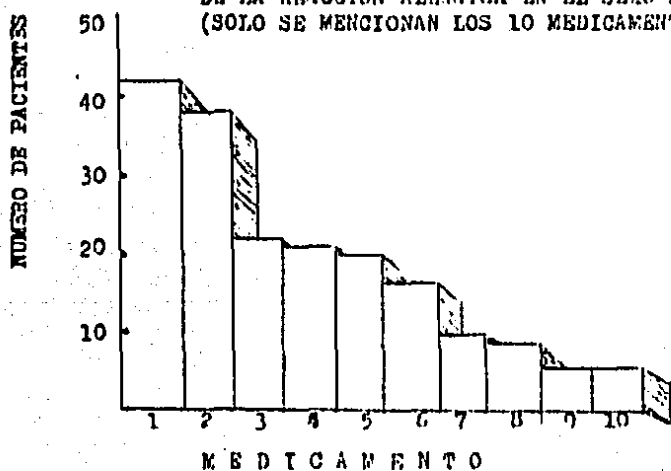
GRAFICA 7; MEDICAMENTOS MAS FRECUENTEMENTE SEÑALADOS COMO CAUSA DE LA REACCION ALERGICA, EN LA POBLACION GENERAL. (SOLO SE MENCIONAN LOS 10 MEDICAMENTOS MAS FRECUENTES).



CLAVE	MEDICAMENTO	NUM. DE PAC.	PORCENTAJE
1.-	PENICILINA	53	13.91%
2.-	ACIDO ACETIL SALICILICO	52	13.64%
3.-	TRIMETHOPRIM CON SULFAMETOXASOL	31	8.13%
4.-	DIPIRONA	22	5.77%
5.-	NAPROXEN	20	5.24%
6.-	LIDOCAINA	17	4.46%
7.-	ERITROMICINA	13	3.41%
8.-	ACETAMINOPEN	8	2.09%
9.-	BUTILHIOSCINA	6	1.57%
10.-	PROPANOLOL	6	1.57%
11.-	OTROS MEDICAMENTOS	<u>153</u>	<u>40.15%</u>
	TOTAL	381	99.64%

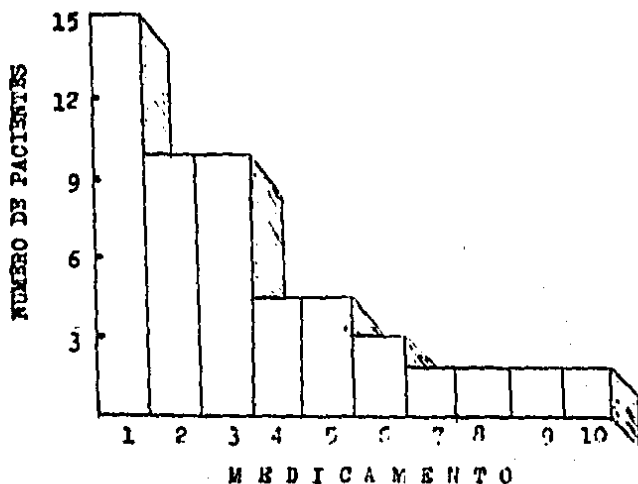
- 15 -

GRAFICA 8; MEDICAMENTOS MAS FRECUENTEMENTE SEÑALADOS COMO CAUSA DE LA REACCION ALERGICA EN EL SEXO FEMENINO (SOLO SE MENCIONAN LOS 10 MEDICAMENTOS MAS FRECUENTES)



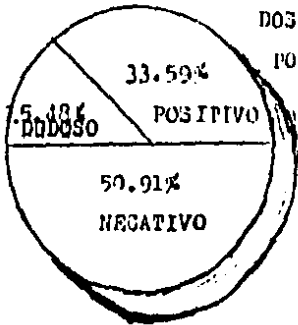
CLAVE	MEDICAMENTO	NUM. DE PAC.	PORCENTAJE
1.-	ACIDO ACETIL SALICILICO	42	13.90%
2.-	PENICILINA	38	12.58%
3.-	TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXASOL	21	6.95%
4.-	DIPYRONA	20	6.62%
5.-	NAPROXEN	19	6.29%
6.-	LIDOCAINA	15	4.96%
7.-	ERITRONICINA	9	2.98%
8.-	ACETAMINOFEN	8	2.64%
9.-	BUTILHIOSCINA	6	1.98%
10.-	PROPANOLOL	6	1.98%
11.-	OTROS MEDICAMENTOS	118	39.07%
	TOTAL	302	99.95%

GRAPICA 9; MEDICAMENTOS MAS FRECUENTEMENTE SEÑALADOS COMO CAUSA DE LA REACCION ALERGICA EN EL SEXO MASCULINO (SOLO SE MENCIONAN LOS 10 MEDICAMENTOS MAS FRECUENTES)



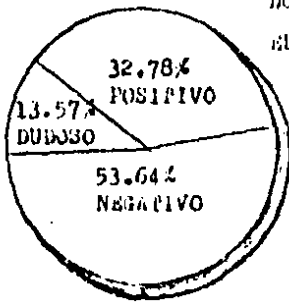
CLAVE	MEDICAMENTO	NUM. DE PAC.	PORCENTAJE
1.-	PENICILINA	15	18.98%
2.-	ACIDO ACEFIL SALICILICO	10	12.65%
3.-	BACTRIM	10	12.65%
4.-	DIYODIHIIDIOXIQUINO LEINA	4	5.06%
5.-	ERITROMICINA	4	5.06%
6.-	LIDOCATINA	3	3.79%
7.-	AMPICILINA	2	2.53%
8.-	METHONIDAZOL	2	2.53%
9.-	DICLOXACILINA	2	2.53%
10.-	CEPALOTINA	2	2.53%
11.-	OTROS MEDICAMENTOS	<u>25</u>	<u>31.64%</u>
	TOTAL	79	99.95%

GRAFICA 10; REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA DEGRANULACION DE BASOPILOS EN LA POBLACION GENERAL.



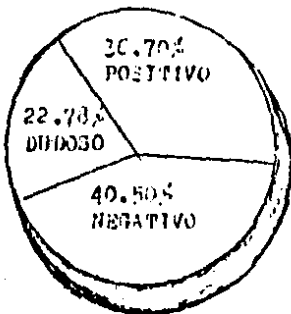
RESULTADO	NUM. DE DEG.	PORCENTAJE
DUDOSO	59	15.40%
POSITIVO	128	33.59%
NEGATIVO	<u>194</u>	<u>50.91%</u>
TOTAL	381	99.98%

GRAFICA 11; REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA DEGRANULACION DE BASOPILOS EN EL SEXO FEMENINO.



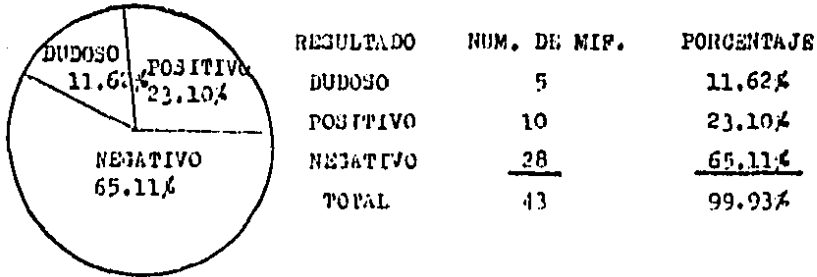
RESULTADO	NUM. DE DEG.	PORCENTAJE
DUDOSO	41	13.57%
POSITIVO	99	32.78%
NEGATIVO	<u>162</u>	<u>53.64%</u>
TOTAL	302	99.99%

GRAFICA 12; REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA DEGRANULACION DE BASOPILOS EN EL SEXO MASCULINO.

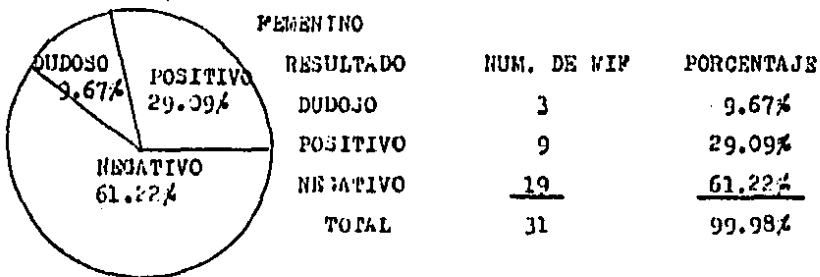


RESULTADO	NUM. DE DEG.	PORCENTAJE
DUDOSO	18	22.78%
POSITIVO	29	36.70%
NEGATIVO	<u>32</u>	<u>40.50%</u>
TOTAL	79	99.98%

GRAFICA 13; REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS AL FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION EN LA POBLACION GENERAL.



GRAFICA 14; REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS AL FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION EN EL SEXO FEMENINO



GRAFICA 15; REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS AL FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION EN EL SEXO MASCULINO.

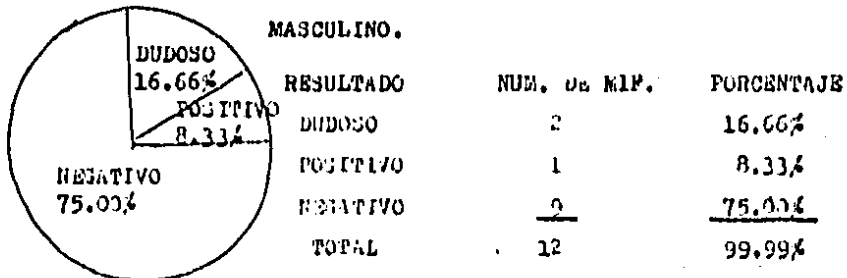


TABLA 4 : CORRELACION ENTRE CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFIESTA LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN LA POBLACION GENERAL Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS - DE LA PRUEBAS IN VITRO

CUADRO CLINICO	DEGRANULACION			M. I. P.		
	DUD.	POST.	NEG.	DUD.	POST.	NEG.
URTICARIA	29	71	138	1	4	12
RINITIS	4	7	25	3	1	9
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	4	6	3	1	3	4
CHOQUE ANAPILACTICO	4	9	15	2	1	3
ANGIOEDEMA	7	8	3	0	0	3
SINTOMAS INESPECIFICOS	1	13	5	0	3	0
ROSACEA	3	5	1	0	0	3
ERITEMA FIJO	3	0	3	0	0	0
STEVEN-JOHNSON	2	5	1	0	0	0
SINDROME DE LYELL	2	4	2	0	0	0
TOTAL:	59	128	194	7	12	34

TABLA 5 : CORRELACION ENTRE CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFIESTA LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN EL SEXO FEMENINO Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS IN VITRO.

CUADRO CLINICO	DEGRANULACION			M. I. P.		
	DUD.	POST.	NEG.	DUD.	POST.	NEG.
URTICARIA	21	60	119	0	4	9
RINITIS	2	4	10	3	0	3
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	3	3	3	0	3	3
CHOQUE ANAFILACTICO	2	5	15	1	0	3
ANGIOEDEMA	3	8	3	0	0	3
SINTOMAS INESPECIFICOS	0	5	5	0	3	0
ROSACEA	3	5	1	0	0	3
ERITEMA PIJO	3	0	3	0	0	0
STEVEN-JOHNSON	2	5	1	0	0	0
SINDROME DE LYELL	2	4	2	0	0	0
TOTAL:	41	99	162	4	10	24

TABLA 6 : CORRELACION ENTRE CUADROS CLINICOS POR LOS QUE SE MANIFIESTA LA REACCION ALERGICA A MEDICAMENTOS EN EL SEXO MASCULINO Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS IN VITRO.

CUADRO CLINICO	DEGRANULACION			M. T. P.		
	DUD.	POST.	NEG.	DUD.	POST.	NEG.
URTICARIA	8	11	17	1	0	3
RINITIS	2	3	15	0	1	6
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	1	3	0	1	0	1
SINTOMAS INESPECIFICOS	1	8	0	0	0	0
CHOQUE ANAFILACTICO	2	4	0	1	1	0
ANGIOEDEMA	4	0	0	0	0	0
TOTAL	18	29	32	3	2	10

TABLA 7: CORRELACION ENTRE LOS MEDICAMENTOS MAS FRECUENTEMENTE SEÑALADOS COMO CAUSA DE LA REACCION ALERGICA, EN LA POBLACION GENERAL Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS IN VITRO. (SOLO SE MENCIONAN LOS 10 MED. MAS FRECUENTES).

MEDICAMENTO	DEGRANULACION			R.I.P.		
	DUD.	POST.	NEG.	DUD.	POST.	NEG.
PENICILINA	3	11	5	5	10	28
ACIDO ACETIL SALICILICO	11	18	23			
TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXASOL	7	1	1			
DIPIRONA	4	13	3			
NAPROXEN	3	5	11			
LIDOCAINA	2	6	10			
ERITROMICINA	1	5	7			
ACETAMINOFEN	2	3	3			
BUTILHIOSCINA	1	0	5			
PROPANOLOL	0	4	2			

**TABLA 8: CORRELACION ENTRE LOS 10 MEDICAMENTOS MAS FRECUENTE
 MENTE SEÑALADOS COMO CAUSA DE LA REACCION ALERGICA,
 EN EL SEXO FEMENINO Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE
 LAS PRUEBAS IN VITRO**

MEDICAMENTO	DEGRANULACION			M.I.F.		
	DUD.	POST.	NEG.	DUD.	POST.	NEG.
ACIDO ACETIL SALICILICO	9	14	19			
PENICILINA	2	9	6	3	9	19
TRIMETOPRIM CON SULPAMETOXAZOL	4	8	9			
DIPIRONA	4	13	3			
NAPROXEN	3	5	11			
LIDOCAINA	1	6	8			
ERITROMICINA	0	3	6			
ACETAMINOFEN	2	3	3			
BUTILMITOSCINA	1	0	5			
PROPANOLOL	0	4	2			

TABLA 9: CORRELACION ENTRE LOS 10 MEDICAMENTOS MAS FRECUENTE MENTE SEÑALADOS COMO CAUSA DE LA REACCION ALERGICA, EN EL SEXO MASCULINO Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS IN VITRO

MEDICAMENTO	DEGRANULACION			M.I.P.		
	DUD.	POST.	NEG.	DUD.	POST.	NEG.
PENICILINA	1	2	2	2	1	9
ACIDO ACETIL SALICILICO	2	4	4			
TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXASOL	2	4	3			
DIYODOHIDROXIQUI NOLINA	1	1	2			
ERITROMICINA	1	2	1			
LIDOCAINA	1	0	2			
AMPICILINA	1	1	0			
METRONIDAZOL	1	1	0			
DICLOXACILINA	2	0	0			
CEFALOTINA	0	0	0			

TABLA 10:
CORRELACION DE LOS RESULTADOS QUE REPORTABAN ALERGIA A PENICILINA CON LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR LOS METODOS IN VITRO.

	DESTRAMBLACION						K. J. P.					
	PEM.			MASC.			PEM.			MASC.		
	POS	DUD	NEG	POS	DUD	NEG	POS	DUD	NEG	POS	DUD	NEG
GRUPO I	3	1	6									
GRUPO II	6		4	1	1				19	1		1
GRUPO III							9	3	19	1	1	9
TOTAL	9	1	10	1	1		9	3	29	2	1	10

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se puede ver en las tablas 1, 2 y 3 (págs. 16, 17, 18), los antecedentes atópicos positivos son de gran importancia en los pacientes que refieren reacciones alérgicas a medicamentos, siendo un porcentaje elevado de pacientes los que refirieron antecedentes personales atópicos positivos como asma, rinitis, urticaria etc. Previos a la presentación de la reacción alérgica al medicamento, coincidiendo nuestros datos con lo reportado por Halper (30). Desconocemos hasta que punto esto pueda ser debido a que los individuos atópicos tienen un número aumentado de basófilos en comparación a individuos sanos (61).

De acuerdo con lo ya reportado por Brian (12), las reacciones alérgicas a medicamentos se reportaron más frecuentemente en el sexo femenino que en el masculino, siendo en nuestra población -- en una proporción de 3:1, más en lo que respecta a las edades -- de mayor presentación de las reacciones (Gráficas 1, 2, 3, Págs. 19 y 20) difieren de lo reportado por este autor, ya que él reportó el pico máximo para el sexo femenino en pacientes menores de 25 años, encontrándose en nuestra población general y en el -- sexo femenino 2 picos máximos entre los 32-40 años y de los 48-56 años, coincidiendo con lo reportado por Sehgal (24), que encontró la máxima incidencia entre los 21 a 40 años de edad. En el sexo masculino el pico máximo de presentación de las reacciones alérgicas se coincidieron con las reportadas por Brian (12).

La principal manifestación clínica de las reacciones alérgicas a medicamentos en nuestra población fue la urticaria (Gráfica 4, 5, - 6. Págs. 21, 22, 23), estando de acuerdo con lo ya reportado anteriormente (5, 34, 59, 77) y alcanzó una presentación del 58.66% de

los casos, reportándose en forma frecuente otras patologías dermatológicas (32), o que comprometían el tracto respiratorio (4) De acuerdo con lo publicado por Mellon (49) y Halpern (30), la penicilina fue la primera causa de reacciones medicamentosas alérgicas (Gráficas 7 y 9. Pags 24 y 26). Encontrándose en el 13.91% de los casos, porcentaje más elevado de lo reportado en trabajos previos (25,36,51,71,73) cuyos porcentajes varían entre el 1 y 10%. Estando nosotros de acuerdo con Berkلمان (8) en que la frecuencia de reacciones alérgicas a penicilina es muy variable.

Es de llamar la atención que en nuestro estudio las reacciones alérgicas a anestésicos (referidas clínicamente por los pacientes) (Lidocaina) representaron el 4.46% (gráfica 7. Pag. 24.) del total de la población, mientras otros autores (47)(66), señalan una frecuencia de presentación sumamente rara, creyendo que este porcentaje reportado por nosotros puede estar elevado por haberse confundido las reacciones alérgicas con pseudoalérgicas.

En nuestro estudio para valorar las reacciones mediadas por IgE - se usó la degranulación de basófilos (33,41,43), obteniéndose resultados positivos en el 33.59% de los casos (gráfica 10. Pag 27), creemos que esto es debido a que la selección de pacientes no se está llevando en forma adecuada, confundiéndose en muchas ocasiones con otro tipo de reacciones adversas a medicamentos aunque no propiamente alérgicas (17), o bien solicitándose exámenes de degranulación de basófilos una vez que los niveles de anticuerpos anti-medicamento han desaparecido, o se encuentran los pacientes tomando antihistamínicos que inhiben la degranulación (39).

No se realizó ningún método in vitro para valorar las reacciones alérgicas tipo II y III de la clasificación de Gel y Coombs.(29,53). Para valorar la hipersensibilidad celular (6,9,2,17,26,54,55,66), que sólo se realizó en pacientes alérgicos a penicilina (por ser el

medicamento más frecuentemente reportado como causa de reacciones alérgicas), se usó el factor inhibidor de la migración siendo positivo en el 23.10% de la población (Gráfico 13. Pág. 28). Se cree que la causa de estos porcentajes de positividad bajos son similares a los referidos para la degranulación de basófilos aunque señalando lo anteriormente publicado por el Dr. Zamacona (80) es que uno de los problemas encontrados en el estudio de alérgias a medicamentos es la falta de sensibilidad de los métodos utilizados, ya que tienen márgenes de error amplios, no existiendo correlación entre el índice de migración y las concentraciones séricas de anticuerpos específicos (6). También cabe señalar que los porcentajes más elevados de positividad para degranulación son en estudios en los que se hacen comparaciones entre degranulación de basófilos y otros métodos en que se valora IgE y en pacientes en los que se ha visto que la reacción alérgica está mediada por esta vía, así mismo los mayores porcentajes de positividad para MIF, son en estudios en los que se valora este método con otros en los que se valora inmunidad celular, en pacientes en los que está involucrado este mecanismo alérgico, no encontrando nosotros un estudio en el que se nos diga los porcentajes en las que las reacciones alérgicas a medicamentos puedan estar mediadas por IgE, IgG, IgM, IgA o por inmunidad celular. No vimos que existiera alguna correlación directa entre el medicamento causante de la reacción alérgica y positividad a los métodos in vitro, así como tampoco al cuadro clínico presentado y la positividad a los métodos de laboratorio (Tablas de 11 a la 9 y -- Pags de 29 a 34).

En el grupo de pacientes alérgicos a penicilina en que se realizaron degranulación de basófilos y MIF (Tabla 10, Pág 35), el porcentaje de positividad con los 2 métodos fue del 66.66% (60% para el sexo femenino y 100% en el sexo masculino), y aunque es una muestra pequeña que no se puede considerar no tan sólo sin valor

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 39 -

estadístico, sino ni siquiera representativa de nuestra población es de llamar la atención que los porcentajes de positividad a los 2 métodos de laboratorio in vitro aumentaron significativamente. De acuerdo con lo reportado por otros autores, los mecanismos de reacciones alérgicas a medicamentos pueden ser de tipo tanto humoral como celular (26, 27). Debiéndose valorar los dos mecanismos en las reacciones alérgicas a medicamentos.

DISCUSION

El problema diagnóstico para alérgicos u medicamentos es bastante complejo, ya que cualquiera de los 4 tipos de hipersensibilidad -- puede provocar una reacción alérgica a medicamentos (76) y en muchas ocasiones los síntomas clínicos de hipersensibilidad no se relacionan al tipo de reactividad inmunológica (humoral o celular). Existiendo varios métodos in vitro y-o in vivo como auxiliares entre los que se pueden señalar para la detección de las reacciones tipo I mediados por IgE, de los métodos in vitro se mencionan: 1.- RAST (16,77), 2.- Degranulación de basófilos (16,32,41,70.), cuyo porcentaje de degranulación no se puede correlacionar con la gravedad de los síntomas clínicos puesto que se ha visto que la liberación de histamina por basófilos jóvenes es menor que la de los basófilos adultos (46); 3.- Prick (11,23,25) es el primer método a realizar de los métodos in vivo, en caso de que sea negativo el resultado, se debe de proceder a la prueba cutánea; 4.- Prueba cutánea (16,19,21,35) cuya utilidad se encuentra aún muy discutida (4,79) interviniendo en el resultado final las concentraciones del medicamento empleado, recomendándose en el caso de penicilina que -- contenga 6×10^{-5} de los determinantes mayores y 10^{-2} M de los menores (26), y en algunas ocasiones puede ponerse en peligro la vida. En pacientes con historia de alergia a penicilina, las pruebas cutáneas se reportaron positivas en el 35% de los casos (71) otros autores reportaron positividades hasta del 41 al 67% de los casos (79), pudiendo ser positivos hasta en un 7% en pacientes sin historia clínica de alergia a penicilina (71), en el caso de alergia a medio de contraste no son de utilidad las pruebas cutáneas ya que el medio de contraste es irritativo y causa liberación de histamina.

Cuando se sospecha la alergia tipo II, la aglutinación in vitro de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en presencia del medicamento y del suero del paciente o de la lisis con la adición del complemento, pueden servir para el diagnóstico, siempre y cuando sean incluidos los testigos adecuados (76).

En las reacciones tipo III, los anticuerpos pueden ser identificados mediante las pruebas de precipitación por gel si el antígeno es una proteína, por hemaglutinación pasiva o por las pruebas cutáneas de tipo Arthus. (76).

Para la detección de alergias a medicamentos en los que interviene la sensibilidad tipo IV se mencionan entre los métodos in vitro: 1.- Prueba de transformación linfocítica, un resultado positivo consiste en la transformación de los linfocitos del paciente a linfoblastos en presencia del medicamento (16,56) con nueva síntesis de DNA después de 140 horas de cultivo identificándose los linfoblastos por la incorporación de H-timidina (16). 2.- El factor inhibidor de la migración que se basa en la inhibición específica de la migración de las células blanco sensibilizadas -- (16,27,53,80), observándose inhibición de la migración específica con proporciones tan bajas de linfocitos hipersensibles del 2.5% del número total celular (54). Entre los métodos in vivo se señalan: 1.- Prueba de parche para el diagnóstico de la dermatitis de contacto (16,56).

El diagnóstico se complica aún más por las reacciones cruzadas con otros medicamentos (49,61) o con plantas que en el caso de la penicilina cruza con crisantemo, girasol, diente de león y margaritas (31).

El tratamiento de urgencia de estos pacientes va siempre encaminado al control de los síntomas que se presentan (29,48) y aunque se ha reportado que hasta un 85% de los pacientes pueden volver a tolerar el medicamento (36) esto es discutible, requiriéndose

en algunas ocasiones desensibilización al medicamento, cuya base consiste en ir aumentando gradualmente la dosis del medicamento durante un periodo de horas o días, desconociéndose el mecanismo real de tolerancia, una de las hipótesis se basa en la desensibilización de IgE cargada en basófilos sanguíneos y mastocitos de los tejidos por niveles bajos de medicamento circulante alergénico, aunque en sí todo el mecanismo no puede explicarse de forma tan simple (60) variando los esquemas de desensibilización (11, 18, 32, 49), aceptándose que la vía oral es más segura que la intravenosa (18, 72, 74). Las indicaciones para desensibilización varían de acuerdo al medicamento de que se trate en el caso de penicilina se aceptan: Neurosífilis, meningitis neumocócica, Listeria Meningitis, abscesos amigdalinos cerebrales, meningitis postcraneotomía, hepatitis, neumonía por pseudomona, osteomielitis por pseudomona, osteomielitis enterocócica, artritis por S. aureus, artritis neumocócica, endocarditis tricuspídea, endocarditis bacteriana, endocarditis estreptocócica, pielonefritis, abscesos hepáticos por enterobacter, úlceras recurrentes de pies y sífilis durante el embarazo. (49, 72, 73).

En el caso de la penicilina la naturaleza de los determinantes antigénicos en las reacciones de tipo II, III y IV no se ha estudiado. (76).

CONCLUSIONES

- 1.- El cuadro clínico es más confiable para el diagnóstico de alergias a medicamentos, que los métodos *in vitro*, siendo estos sólo auxiliares diagnósticos.
- 2.- Las edades en las que se presentan más frecuentemente las reacciones alérgicas a medicamentos en nuestra población general son entre los 32 a 39 años con un segundo pico de los 48-55 años; para el sexo femenino es entre los 33 a 40 y de los 49 a 56 años de edad; y en el masculino de los - 16 a 27 años.
- 3.- Los antecedentes personales atópicos tienen mayor importancia en la presentación de reacciones alérgicas a medicamentos que los antecedentes de atopias familiares.
- 4.- En nuestra población general los medicamentos que más frecuentemente causaron reacciones alérgicas fueron: Penicilina en el 13.91%, 2.- AAS en el 13.64%, 3.- Bactrim en el 8.13%; 4.- Dipirona en el 5.77%; 5.- Naproxen en el -- 5.24%; 6.- Lidocaina en el 4.46%; 7.- Eritromicina en el 3.41%; 8.- Acetaminofen en el 2.09%; 9.- Butilboscain en el 1.83% y 10.- Propranolol en el 1.57% de los casos.
- 5.- Los 10 cuadros clínicos más frecuentemente reportados en las reacciones alérgicas a medicamentos en nuestra población general fueron: 1.- Urticaria en el 58.55% de los - casos; 2.- Rinitis en el 9.33% de los casos; 3.- Insufi-

ciencia respiratoria en el 8.07% de los casos; 4.- Choque anafiláctico en el 6.00% de los casos; 5.- Angioedema en el 4.00% de los casos; 6.- Síntomas inespecíficos en el 5.33% de los casos; 7.- Ronquera en el 2.66% de los casos; 8.- Eritema fijo en el 2.66% de los casos; 9.- Steven-Johnson en el 1.33% de los casos y 10.- Síndrome de Lyell en el 1.33% de los casos.

6.- La degranulación de basófilos y Factor Inhibidor de la migración son 2 métodos in vitro que nos valoran las reacciones alérgicas a medicamentos por diferentes mecanismos. La degranulación de basófilos detecta las reacciones alérgicas a medicamentos mediadas por IgE, siendo en nuestra población la degranulación de basófilos positiva en el grupo de pacientes alérgicos a penicilina de 45.4%, y en el resto de la población en el 33.59%.

El factor inhibidor de la migración detecta las reacciones alérgicas a medicamentos mediadas por células, siendo en nuestra población positivo en el 23.10% de los pacientes. En el grupo en el que se usaron los 2 métodos in vitro el porcentaje de pacientes en los que se obtuvo positividad fue del 66.66%.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ackeman Sti, and Levy Micha; Hipersensitivity reactions to drugs in acquired immunodeficiency syndrome; Postgraduate Medical Journal; 1987; 63: 55-56.
- 2.- V. Andersen, G. Bendixen and T. Schiodt; An in vitro demonstration of cellular immunity against autologous mammary carcinoma in man; Acta Med. Scand.; 186;1969; 101-103.
- 3.- E. S. K. Assem, PhD, A. Punna-Moorthy; Br. J. Dent;164 : 1988; 164-174.
- 4.- Ayres Jon G., Fleming D.M.; Asthma death due to Ibuprofen; The Lancet; May 9; 1987; 1982.
- 5.- Joseph A. Bellanti; Aplicaciones Clínicas de la Inmunología Inmunología; tercera edición; 1986; 419-425.
- 6.- G. Bendixen and M. S/Borg; A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular (delayed type), hypersensitivity in man; Dan. Med. Bull. 16(1);1969; 1-5.
- 7.- Jonathan Bennett; Intramuscular penicillin and epilepsy; Br. Dent. J. 159 (7);1985; 205.
- 8.- Ruth L. Berkelman, M.D; Robert J. Finton, M.S.P.H. William R. Eliseo, M.D; M. P. H.; Beta-adrenergic antagonists and fatal anaphylactic reactions to oral penicillin.
- 9.- Blackwell scientific publications; Handbook of experimental immunology vol 2; cellular immunology; third edition 1979; chapter 27; Measurement of lymphokines; 27.1 u 27.28.
- 10.- Michael P. Balger and Leily A. Boston; The purification of human eosophils their immunophenotype and histochemistry; Br. J. Hem.; 1987 : 67 (1) ; 231 - 234.
- 11.- Larry Borish K. D., Rami Tahir, M.D. and Lanny J. Rosenwasser M. D.; Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics J. Allergy Clin. Immunol 80 (3 pt 1); 1987; 314-319.

- 12.- Brian L. Strom, Jeffrey L. Cannon, M. Lee Horne, Suzanne L. West, and Keith A. Soper; The effect of indication on hyper sensitivity reactions associated with zomepirone sodium and other nonsteroidal antiinflammatory drugs; *Arthritis and Rheumatism* 39 (10): 1987; 1142-1148.
- 13.- Brodie, Peely. Adverse drug interactions. *Br. Med. Jour.* -- 296; 1988 ; 845-849.
- 14.- Cañedo Doranteo Luis; Estudios Transversales; Investigación clínica; 1987; *Revista Editorial Interamericana*; 37-58.
- 15.- Derk P. Bruynzoul, Mary von Blomberg-von der Plier, Riekold J. Schaper, Willem F. von Ketel, Peter de Hoan; Penicillin Allergy and the relevance of epicutaneous tests; *Dermatologie*: 171 : 1985; 429-434.
- 16.- Leo Crip, M.D. *Clinical Immunology and Allergy*; Second Edition; 161; 1976; 507-528.
- 17.- Dres J. L. Cortés y S. Rodillo A.; Hipersensibilidad a drogas; *Alergia Clínica*; Principales características en México Tomo II, 1958; 705-737.
- 18.- Capt Paul Mayo et al.; Intravenous penicillin desensibilization and treatment during pregnancy; *Jama*; 1986; 236; 2561-2562
- 19.- Michael J. Chandler M.D., Leslie C. Grammer. M.D. and Roy. - J. A. Clin. Imm.; 1987; 79; 883-886.
- 20.- Chester T. Stafford, M.D.; Reactions to drugs and diagnostic agents; *Postgraduate Medicine*; 82(6):1987; 179-183.
- 21.- Fernández de Corres, I. Labero and D. Muñoz; Immediate and delayed hypersensitivity from penicillin; *Contact Dermatitis* 14(4):1986; 194-195.
- 22.- K. McD. Fisher, A. Bethred and S. J. Rowey; *Br. J. Anest.*; -- 59; 1977; 690-692.
- 23.- Schgal V., Gangwand O.; Fixed drug eruption; *Current Concepts Review*; *Dermatology* 26(2):1987; 67-74.
- 24.- Louis J. Goodman, Alfred Gilman; *Antibacteriales*; *Manual Farmacológico de la Terapéutica*; quinta edición; p. 948-972.

- 25.- Gordon L. Sussman, M.D. FRCPG, FACP, Kathleen, Davis M.D. Peter F. Kohler, M.D.: Penicillin Allergy a practical approach to management: Can. Med. Assoc. J.: 1986; 134(12):1353-1356.
- 26.- A. J. Gorshi: Superiority of corpuscular R33 to Soluble PPD Antigen in The Leucocyte Migration Assay: Clin. Exp. Immunol 1974; 18; 149-153.
- 27.- Hann P. Ketel W.: Specific Reactions and Cross reactions of anti-penicilloil antibodies: Allergy; 1987; 42; 92-96.
- 28.- Zack H. Haddad; Drug Allergy; Differential Diagnosis and Treatment of Pediatric Allergy; First Edition; p. 499-497.
- 29.- Salomon R. Halpern, Richard B. Johnson and Allen, T. Segal: Reactions to Drugs; Allergy and Immunology in Children First Edition p. 653-656.
- 30.- Heinz J. Witting; Contactants; Allergy and Immunology in Children; First Edition p. 393.
- 31.- Hellgren U; Adverse Reactions to sulphadoxine-pyrimethamine - in Swedish travellers; Implications for Prophylaxis; Br. Medical J; 1987; 295; 365-366.
- 32.- S. Roger Hirsch, M.D., and Joyce E. Zastrow; Basophil degranulation: A new method of observation and its correlation with skin testing.; A. Allergy Clin. Immunol 59(6):1972;338-347.
- 33.- P. de Hoan, D. P. Bruynzeel and W. G. van Ketel; Onset of Penicillin Rashes; Relation between type of Penicillin Administered and type of Immune Reactivity; Allergy 41 (1):1986; -- 75-78.
- 34.- Holdaway I. M. Wilson J.D.; Cutaneous Insulin Allergy Responsive to oral desensitisation and aspirin; 1984; Br. Med. J. -- 1985; 189; 1565-1566.
- 35.- Alergia a Penicilina; Stephen T. Holgate; Br. Med. J. 296/6631 Abril 1988.
- 36.- J. P. Van Hooff; P. Bessems; G. H. Bouman; K. M. L. Leunisen; Absence Allergic reactions to Cyclosporin capsules in patient allergic to standard oral and intravenous solution of ciclosporin; Lancet; 19; 1987; 1456-1458.

- 37.- L. Hudson T. F. C. Hay.; *Practical Immunology*; Blackwell Scientific Publications; Second edition; 1980; p. 295-296.
- 38.- Michel Hugotier, M.D. Françoise Leynadier M.D., Sidney -- Houry M.D., François Lacaine, M.D., and Leon Dry, M.D.; *Human Basophil Degranulation test in Liver Hydatidosis*; - *Dig. Dis. Sci.* 32(12):1987; 1354-1357.
- 39.- Huston, Bressler, Kaliner; *Prevention of Mast-cell Degranulation by ketotifen in patients with Physical Urticarias*; *Ann. of Intern. Med.* 1986; 104(4): 507-510.
- 40.- Kochevar I. Morrison W, Lamm J. and cols.; *Possible Mechanism of Piroxicam - Induced Photosensitivity*; *Arch. Dermatol*; - 1987; 123; 1283-1287.
- 41.- Norihisa Ishii, Shinichi Ichijima, Takayo Ishii, Ichiro - Aoki, Kenji Okada, Hiroshi Hatajima.; *Genetic control of Delayed type hypersensitivity to D-Penicillamine antigen*; *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol*; 1988; 95(2):150-3.
- 42.- Brian Klobardong, DDS, G. Richard Bennett, DDS, PhD, Alonzo E. Ke. Donald, DDS.; *Management of anaphylactics shock after a single oral dose of penicillin*; *Report of cases J. Am. -- Dent. Assoc.* 117 (1); 1986; 60-62.
- 43.- Elliot G. Leiser; *A Coherent Molecular Form for Increased reactivity to contrast material in Allergic patients*; *AJR*; - 1987; 149; 1231-1235.
- 44.- Robert E. Lee.; *Rescción a Drugas Tulosinacetas*; *Can. Med. A. suoc. J.* 38(5); 1988; 409-411.
- 45.- P. Leynadier, M. Jancarrico, J. P. Bidier and J. Dry. *Br. J. Anaesth.* 1997; 59; 693-689.
- 46.- Nichtenstein, G. L.; *The Concept of basophil releasability* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 77(2); 291-294.
- 47.- John M. Matsen M. D.; *Determinaciones y ensayo de sensibilidad bacteriana; Diagnostico y Tratamiento clínicos por el Laboratorio*; septima edición. Tomo II. p. 1879.

- 48.- Hisanori Miyumi, M.D. Sentaro Kimura, MD; Masayu Asano, MD. et. al. Intravenous Cimetidine as an effective treatment -- for systemic anaphylaxis and acute allergic skin reactions: *Annals of Allergy* 56: 1987; 447-450.
- 49.- Michael H. Kellon, Michael Schatz y Roy Patterson: *Alergia e Hipoalergia: Manual de Alergia e Immunologia*; 1985; p.258- - 262.
- 50.- Don, Adreica, Tpiisky, Iivi, Iavor: Hypersensitivity Pneumonitis induced By Sulidiazic acid. *Arch Intern. Med.*; 1986; 146: 1423-1424.
- 51.- R. Michael Sly; *Histiocin and Angioedema: Differential Diagnosis and treatment of Pediatric Allergy*. First Edition; p. 427-431.
- 52.- Elliott Middleton, Charles E. Reed. etl al.; *Adverse Drug Reactions*. Chapter 63.: *Allergy Principles and practice*; third - edition 1985; p. 1339-1412.
- 53.- Hogens Sjöberg; In Vitro Detection of Cellular Hypersensitivity in Man. *Acta Med. Scand.* 182(2):1967; 167-174.
- 54.- Hogens Sjöberg and Gannar Bendixen; Human Lymphocyte Migration as a Parameter of Hypersensitivity; *Acta Med. Scand.* 181(2) 1967; 247-256.
- 55.- N. E. Møller and K. Jeppesen; Patch testing with semisynthetic penicillins; *Contact Dermatitis* 16(4):1987; 227- 228.
- 56.- N. E. Møller, B. Nielsen and K. von Wörden, Røpshalsørvej; Contact dermatitis to semisynthetic penicillins in factory workers; *Contact Dermatitis* 1986; 14: 307-311.
- 57.- Y. Kumcuoglu and F. Wortmann; Modified Basophil Degranulation Test in Diagnosis of Bee and Wasp Sting Allergies; *Allergy*; - 1980; 35: 335-340.
- 58.- Charles W. Porter, M.D. Alain L. de Weck, M.D. Milton Kern, - Ph. D., and Herman K. Eisen M.D.; The Preparation and some -- properties of penicillonic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity; *J. Exp. Med.* 1962; 115: 803-819.

- 59.- Patterson Roy, H.D. Diagnóstico y tratamiento de alergia a drogas: *Allergy Clin. Immunology*; 1988;81(2):380-384.
- 60.- Plenkowski M, Ezequer P, Adkinson F. Basophil Histamine release unaffected by clinical desensitization to penicillin J/ *Allergy. Clin. Immunol.*; 1989; 92(2); 171-176.
- 61.- Joseph T. Queng, Gvillie C. Thomas: *Allergic Emergencies: - Differential Diagnosis and treatment of Pediatric Allergy. - First Edition p. 542.*
- 62.- K. W. Heilly, P. L. Yap, J. Douse, H.S. G. Bernatson, F. - Mac Kenzie, T.L. Allan: Circulating Basophil Counts in Atopic Individuals: *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 84(4): 1987; 424-426.
- 63.- Ronald E. Wolfson, Shirley E. Maddison and J. G. Eogens Migration Inhibition of Peripheral Leucocytes in Human Schistosomiasis: *The J. of Immunol.* 199 (1): 1972; 123-128.
- 64.- Roujeon J, Braccq C, Thien H, Chausselet, Raffin Ch, Dédari; HLA Phenotypes and bullous cutaneous reactions to drugs: *Tissue Antigens*; 1986; 28; 251-254.
- 65.- P. Reynolds: *Br. J. Anaesth.* 1987; 59; 78-95.
- 66.- Alan J. Wright, M.D., Conrad J. Wickowake, M.D.: The Penicillins: *Mayo Clin Proc.* 62:1987;805-820.
- 67.- K. Ruiz J. D. Stevens, J.J. A. Train and J. Watkins: *Anaesthesia*; 1987; 42; 1978-1980.
- 68.- Edward Rudzki and Powel Reboulet: Occupational contact urticaria from penicillin: *Contact Dermatitis*; 13(3):1985; 192.
- 69.- Peter Deideman, M.D. antinuclear Muscle Antibodies during treatment with Penicillamine: *J. Rheumatology*; 14; 1987; 632.
- 70.- Walter B. Shelley and Lennart Juhlin: *Functional Cytology of the Human Basophil in Allergic and Physiologic Reactions: - Technique an Atlas: Blood*; 19 (2); 1962; 208- 216.
- 71.- Dorothy D. Sogn, M.D.: Prevention of allergic reactions to penicillin: *J. Allergy Clin. Immunol*; 78 (5 pt 2); 1986 ; -- 1951-1952.

- 72.- Barbara J. Starck et al.: Oral Desensibilization of Penicillin Allergic patients: *J. Allergic and Clin. Immunol.* 1984.
- 73.- Barbara J. Stark, M.D., Harry J. Earl, M.D. Gary N. Grass, M.D. William R. Lusary, M.D., Edward L. Goodman, M.D, and Timothy J. Sullivan. M.D.: Acute and Chronic desensitization of penicillin allergic patients using oral penicillin: *J. Allergy Clin. Immunol.* 79(3): 1987; 523-528.
- 74.- Barbara J. Stark, M.D; George D. Wendel, M.D; Timothy Sullivan, M.D.; Oral Desensibilization for Penicillin Sensitivity: *JAMA* 1987; 257 (11): 1474.
- 75.- Stevenson, Lewis.; Proposed mechanism of aspirin sensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immun.* 80;(6):1987;788-790.
- 76.- Daniel P. Stites, H. Hugh Padenberg, John D. Brobo, J. Vivian Wells: Editorial Comité Editorial: *Inmunología Médica y Clínica*; 1985; quinta edición; p. 521-524.
- 77.- E. Strannegard, H. A. Kajeed and S. Ahlstedt: Antibodies to penicillin in children receiving long-term secondary prophylaxis for rheumatic fever: *Allergy*; 42(7):1987; 502-506.
- 78.- Col Michael R. Wiser, M.C.: Intramuscular Penicillin; *Pediatrics* 77(5): 1986; 783-784.
- 79.- Wendel G., Stark B. et al. Penicillin Allergy and Desensitization in serious infections during pregnancy: *N. Eng. J. Med.*; 312 (19):1985; 1221-1232.
- 80.- Guillermo Zambrano Revelo, Clara Garzañillo Castro, Librado Ortiz Ortiz: Un nuevo método para determinar la alergia a penicilina. La inhibición de la migración de leucocitos periféricos de pacientes alérgicos al antibiótico: *Revista médica del IESS* 13(2): -- 1974; 121-124.