

11220

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES**

**PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**TITULO DE TESIS:**

**“PRUEBAS CUTANEAS CON DETERMINANTES**

**MAYORES Y MENORES EN PACIENTES CON DUDOSA**

**ALERGIA A PENICILINA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL Dr:**

**JOSE JESUS LOPEZ TIRO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:**

**ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

**México D.F. a Octubre del año 2000**

960582



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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).

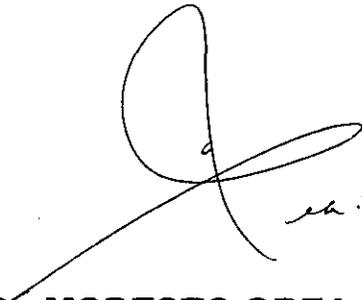
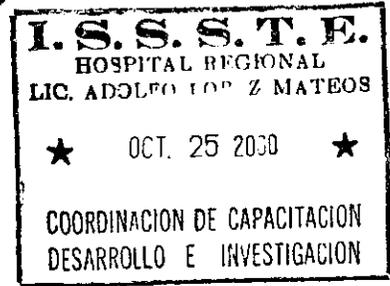
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



**Dr. OSCAR TREJO SOLORZANO**

Coordinación de Capacitación

Desarrollo e Investigación



**Dr. MODESTO OREA SOLANO**

Profesor Titular de Curso

*[Handwritten signature]*

**Dr. MODESTO OREA SOLANO**

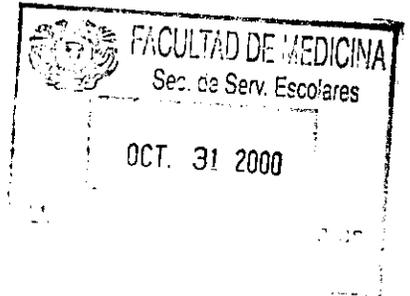
**Asesor de Tesis.**

*[Handwritten signature]*

**Dra. GRACIELA FLORES SANDOVAL**

**Dr. JAVIER GOMEZ VERA**

**Vocales de Investigación**



*[Handwritten signature]*

**M. en C. HILDA RODRIGUEZ**

**Jefe de Investigación**



*[Handwritten signature]*

**Dr. JULIO CESAR DIAZ BECERRA**

**Jefe de Enseñanza**



**A mi esposa: *PATRICIA***

***“ A su paciencia, sacrificios y apoyo condicional que por ello, estoy en el lugar en que me encuentro”***

**A mis hijos: *ADRIANA y MAURICIO***

***“Por brindarme su cariño, amor y esperanza, para continuar este camino”***

**A mis maestros:**

***Dr. Modesto Orea Solano***

***“Por compartir su gran experiencia y sabiduría”***

***Dra. Graciela Flores Sandoval***

***“Por su cálidez en enseñar”***

***Dr. Javier Gómez Vera***

***“Por su apoyo y enseñanza en pediatría”***

**\* INDICE**

|                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| <b>Resumen.....</b>            | <b>pag. 6</b>  |
| <b>Abstract.....</b>           | <b>pag. 7</b>  |
| <b>Introducción.....</b>       | <b>pag. 8</b>  |
| <b>Material y Métodos.....</b> | <b>pag. 11</b> |
| <b>Resultados.....</b>         | <b>pag. 14</b> |
| <b>Discusión.....</b>          | <b>pag. 18</b> |
| <b>Conclusiones.....</b>       | <b>pag. 20</b> |
| <b>Agradecimientos.....</b>    | <b>pag. 20</b> |
| <b>Referencias.....</b>        | <b>pag. 21</b> |
| <b>Gráficas.....</b>           | <b>pag. 24</b> |

**\* RESUMEN**

En la actualidad, las pruebas cutáneas son uno de los métodos más aceptados para el diagnóstico de alergia a penicilina. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad diagnóstica de las pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores de penicilina, y penicilina cristalina, en pacientes con reacción dudosa a penicilina. Se incluyeron a pacientes con antecedentes de reacción dudosa a penicilina para grupo problema, y a pacientes sanos para el grupo control. Ambos grupos se sometieron a las siguientes pruebas: 1) Pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores de penicilina, y penicilina cristalina (P Cr.), mediante métodos de escarificación e intradermoreacción; 2) En caso de negatividad, se practicó pruebas de provocación con penicilina. La formación de roncha con o sin eritema igual o mayor 3 mm en relación al control negativo o reacción de tipo sistémico, se consideró como prueba positiva. Se incluyeron a 47 pacientes, 24 con dudosa alergia a penicilina (grupo problema) y 23 pacientes sanos (grupo control), El 50% del grupo problema presentó positividad con el método de escarificación, ninguno en el grupo testigo ( $P < 0.001$ ), con el método de intradermoreacción, el 79.16% grupo problema presentó positividad, en el grupo control sólo el 13.4% ( $P < 0.001$ ), Las pruebas cutáneas sólo reportó efectos locales, La historia clínica mostró una sensibilidad del 88%; el método de escarificación un 50%, y el método de intradermoreacción un 95%. Las pruebas cutáneas demostraron un alto rango de seguridad y eficacia para el diagnóstico de alergia a penicilina en pacientes con reacción dudosa a betalactámicos.

**Palabras clave:** Alergia a penicilina, pruebas cutáneas, determinantes de penicilina. penicilina.

**\* ABSTRACT**

At the present time, the skin tests it's at the methods most accepted for the diagnosis of allergy to penicillin. This project was to evaluate the efficacy and diagnosis security of the skin tests with major determinants and minor determinants than penicillin, and penicillin crystalline, in patients with hipersensitivity reaction to penicillin. Were included patients with doubtful antecedents of reaction to penicillin for group problem, patients healthy for the group control. Both groups were submitted at the following tests: 1) Skin testing with mayor determinants, and minor determinants of penicillin, and penicillin crystalline should be used by means of method of prick and intracutaneous; 2) The reaction negative its presents, was practiced test of direct challenge with penicillin. The forming of swelling with or without erithema equal or greater to from 3 mm relating at the negative control's, or systemic reaction it's considered like positive tests.: 47 patients were included, 24 with doubtful allergy to penicillins (problem group), and 23 healthy patients (control group), 50% of the group problem, they presents reactions positive with the skin prick method, none patients of the control group witness ( $P < 0.001$ ), in comparation with the intracutaneous method's, 79% at the problem group reaction positive it's presents, only 13.4% in the control group ( $P < 0.001$ ), the alone cutaneous tests showed local effects adverse, the clinical history showed a sensibility or the 88%, 50% or the method of prick, and 95% or the method intracutaneous. The skin testing show a high rank of security an efficacy for the diagnosis of allergy to penicillin in patients with doubtful reaction to betalactams antibiotics.

**Key words:** Hipersensitivity to penicillin, skin test, penicillin determinants, penicillin.

## \* INTRODUCCION

Se ha considerado desde el punto de vista inmunológico, que cualquier medicamento es capaz de desarrollar reacción alérgica provocando un gran espectro de manifestaciones clínicas, las cuales dependerán del mecanismo de hipersensibilidad de acuerdo a la clasificación de Gell-Coombs (1,8). Los antibióticos son una de las causas más frecuentes de inducir alergia por medicamentos, siendo al grupo de los beta-lactámicos los de mayor número de casos de reacción alérgica, al respecto, se ha estimado por diversos estudios, que aproximadamente el 10% de la población general pueda presentar alguna reacción por la penicilina o sus derivados (3,22). La frecuencia de anafilaxis por penicilina se ha estimado ser aproximadamente del 0.01% durante la administración inmediata de penicilina, y de 0.05% durante el curso de administración de la penicilina (1). Los mecanismos que involucran las reacciones de alergia a la penicilina, puede ser dependientes de la producción de anticuerpos, o bien, por respuestas mediadas por células T, (3,4,10,12,27). Las penicilinas tienen un rango de peso molecular aproximadamente de 350 a 500 daltons, por lo que son clasificadas como haptenos y son incapaces de desencadenar una respuesta inmunológica, por lo que requieren de la unión con las proteínas transportadoras para provocar reacciones mediadas por anticuerpos de tipo IgE (reacción tipo I de Gell-Coombs) (3,11,15,16). Diversos estudios, han reportado otros tipos de anticuerpos de isotipo IgG e IgM que también son capaces de desencadenar reacción de tipo alérgico, sin embargo, su papel aún no ha sido plenamente confirmado (4,16,17). La administración de penicilina se ha asociado a varios tipos de reacción alérgica clasificados como inmediata, acelerada o tardía de acuerdo al tiempo de la administración del antibiótico esta terminología se ha simplificado y se ha establecido que toda reacción que aparece después de 1 hora, es denominado como "no inmediata" (8), no obstante, las reacciones que aparecen a un lapso tardío, representan a una hipersensibilidad de tipo IV (mediada por células), por lo que en estos casos, las pruebas de parche son de mayor utilidad (8,21). El determinante antigénico de la penicilina encargado de desencadenar la reacción alérgica es el grupo formado por la estructura de cadena lateral beta lactámica denominada benzilpeniciloil, la cual, se encuentra en la mayoría de los beta-lactámicos y que por lo tanto, pueden provocar reacción cruzada (6,13,14,23,25,26).

Entre las manifestaciones sistémicas de reacción inmediata a la penicilina destacan: prurito, angioedema, urticaria y choque anafiláctico. En otras circunstancias los síntomas son frecuentemente limitadas en la piel y desarrollar urticaria y/o angioedema local, todas estas manifestaciones pueden

aparecer de forma aislada o de forma simultánea (sobreposición) (4,5,21,24). Debe establecerse que los antecedentes de reacciones sospechosas o inespecíficas por penicilina no son consideradas como diagnóstico de alérgica a la penicilina, de ahí la importancia de encontrar elementos diagnósticos para confirmar la reacción alérgica a este antibiótico. En la actualidad, las pruebas cutáneas son los métodos más utilizados y validados para la evaluación en las reacciones mediadas por IgE inducida por betalactámicos (24), se ha calculado que más del 80% de los pacientes alérgicos a la penicilina pueden presentar reacción positiva a este método con utilización de determinantes menores y determinantes mayores de penicilina (1). Por otra parte, la positividad de las pruebas comerciales "in vitro" con método de RAST o ELISA, pueden sugerir el diagnóstico de alergia a penicilina pero no lo confirma, además la negatividad de estos métodos no excluyen el diagnóstico de alergia a penicilina, debido a que tiene menor capacidad de detectar determinantes menores de penicilina (menos del 60% en pacientes con pruebas cutáneas positivas a determinantes menores) (5). También se ha evaluado la utilidad con los métodos de linfoproliferación "in vitro" en pacientes alérgicos a penicilina, sin embargo, (al igual que la detección de IgE específica con RAST o ELISA), estos métodos son costosos impidiendo realizarse de forma rutinaria, y de requerir necesariamente el apoyo de un método "in vivo" para confirmar plenamente el diagnóstico (19, 20, 27).

Existen diversas entidades que no se rigen por los mecanismo mediados por IgE, por lo que las pruebas cutáneas no pueden establecer el riesgo y diagnóstico de alergia a penicilina, bajo estas circunstancias, antecedentes positivos de reacción causadas por otros mecanismo de daño inmunológico, sugieren definir al paciente evidentemente como alérgico a la penicilina (1,5,8,24). No obstante, las pruebas cutáneas con determinantes mayores y determinantes menores de penicilina, constituyen uno de los métodos "in vivo" de mayor utilidad para realizar el diagnóstico de alergia a la penicilina ya que el "standard de oro", lo constituye la prueba de reto con penicilina a dosis progresivas (método de desensibilización a penicilina), sin embargo, el alto riesgo de aparición de reacciones alérgicas de forma sistémica pueden comprometer la vida del paciente, por lo que, solamente se realiza bajo ciertas indicaciones definidas (1,5,24). Las reacciones sistémicas inducidas por las pruebas cutáneas son extremadamente raras y las causas principales son: la administración de altas dosis del determinante de penicilina durante las fases iniciales de la prueba, o bien, no se realizó una prueba de escarificación antes de la aplicación intradérmica (1). Bajo los conceptos señalados, nuestra hipótesis

indica que sí el fenómeno de alergia a la penicilina constituye una serie de trastornos que conducen al paciente desde la aparición de urticaria hasta el riesgo de choque anafiláctico y comprometer la vida del paciente; entonces, la utilización de métodos de menor riesgo, como las pruebas cutáneas con determinantes de penicilina pueden ser de mayor utilidad en aquellos pacientes que presenten manifestaciones inespecíficas o dudosa alergia a penicilina. Las reacciones alérgicas mediadas por IgE secundario al consumo de antibióticos betalactámicos, también pueden ser desencadenados por otros elementos que constituyen la presentación de la penicilina por ejemplo: vehículos c.b.p., anestésicos locales, etc., por otra parte, la referencia inespecífica de síntomas relacionados al consumo de penicilina, generalmente se cataloga al paciente como "alérgico" a la penicilina, limitando su consumo de estos medicamentos y a todos sus derivados, o bien, las manifestaciones inespecíficas permiten continuar tratamientos con estos fármacos conduciéndolos a un riesgo importante de desarrollar reacción sistémica.

De acuerdo a lo anterior, el objetivo de este estudio es de evaluar a las pruebas cutáneas con determinantes mayores y determinantes menores de penicilina, como elementos diagnósticos de mayor seguridad, eficacia, y ser considerados como métodos diagnósticos de rutina en aquellos pacientes que presenten antecedentes dudosos o reacción inespecífica a penicilina y que potencialmente requieran de este tipo de antimicrobianos.

## \* MATERIAL Y METODOS

### • Pacientes.

Los pacientes de estudio fueron obtenidos mediante la revisión de expedientes o de la realización de historias clínicas del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE (\*). México D.F. La selección de pacientes fue de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: A) Pacientes hombres o mujeres con edad de 15 a 55 años; B) Pacientes con antecedentes de reacción dudosa e inespecífica a la penicilina (sólo para el grupo problema); C) Pacientes con reacción inespecífica a la penicilina por cualquier vía (solo para el grupo problema y, D) Pacientes que potencialmente requieran tratamiento con penicilina. Los pacientes con antecedentes de anafilaxis o reacción severa inducida por penicilina, y aquellos que se encontraban fuera del grupo de edad de estudio, fueron excluidos del estudio. Los pacientes en estado de gravidez, enfermedades cardiopulmonares concomitantes, o que se mantuvieran con tratamiento inmunosupresor, fueron eliminados del estudio.

Los pacientes que presentaron antecedentes de alergia dudosa e inespecífica a la penicilina fueron asignados al grupo problema; pacientes sanos o bien, que presentaron reacción a otros fármacos, fueron incluidos al grupo testigo. Los pacientes de ambos grupos se seleccionaron de forma homogénea para evitar diferencias significativas en los resultados. Todos los pacientes fueron sometidos a pruebas cutáneas con determinantes mayores y determinantes menores de penicilina, y prueba de reto con penicilina en caso de requerirse.

### • Pruebas cutáneas (procedimiento experimental) se constituyó en 2 fases:

1.- La primera fase se llevó a cabo en el primer día de pruebas con la preparación de los determinantes: Se utilizó el liofilizado de peniciloil- Polilisina (PPL) la cual, fue constituido con su diluyente para tener una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  mmol/L. ( primer reactivo y determinante mayor de penicilina para pruebas cutáneas); de igual manera, se utilizó un liofilizado de mezcla de determinantes menores de penicilina (MDM), que también fue constituido con su diluyente para obtener una concentración de  $2 \times 10^{-2}$  mmol/L. ( segundo reactivo y determinante menor de penicilina para las pruebas cutáneas). Ambos determinantes fueron obtenidos por donación del hospital "Ramón y Cajal" Madrid, España, con alérgenos para test cutáneos para diagnóstico de alergia a penicilinas ALLERGOPEN ® de Laboratorios Allergopharma ®, Merck, Alemania. El tercer reactivo fue obtenido mediante la utilización

de liofolizado de 1 000 000 UI de penicilina cristalina la cual fue diluido con agua bidestilada 10 cc obteniendo una dilución aproximada a 10,000 micras/mL. Los tres reactivos fueron utilizados en todos los pacientes del grupo problema y el grupo testigo, inicialmente con el método de escarificación realizando su lectura a los 15 minutos después del reto antigénico; en caso de negatividad a este método, se procedió al método de intradermoreacción con lectura a los 15 minutos. Si alguno de los pacientes persistiera con la negatividad de las pruebas, el mismo día fueron sometidos a pruebas de reto con penicilina cristalina de acuerdo a las siguientes diluciones: 1,000,000 UI de penicilina cristalina constituida con 5 ml. de agua bidestilada para las siguientes cantidades de administración.

- Aplicación de 0.1 cc. intramuscular que corresponde a 20 000 UI de penicilina cristalina, con lectura a los 15 minutos.
- Aplicación de 0.3 cc. Intramuscular que corresponde a 60 000 UI de penicilina cristalina, con lectura a los 15 minutos.
- Aplicación de 0.6 cc. Intramuscular que corresponde a 120 000 UI de penicilina cristalina, con lectura a los 15 minutos.

- En el 2do día siguiente de pruebas, se constituyó 5 000 000 UI de penicilina cristalina con 10 cc de agua bidestilada para las siguientes cantidades de administración:

- Aplicación de 1.5 cc. intramuscular que corresponde a 750 000 UI de penicilina cristalina, con lectura a los 60 minutos.
- Aplicación de 2.0 cc. intramuscular que corresponde a 1 000 000 UI de penicilina cristalina, con lectura a los 60 minutos.

2.- La segunda fase se realizó 15 días después del primer reto, en aquellos pacientes que mostraron negatividad tanto a las pruebas cutáneas como a las pruebas de reto con penicilina, sometiendo a los pacientes al método de reprovocación. Nuevamente se utilizaron los determinantes mayores y menores de penicilina (PPL y MDM) y la penicilina cristalina, para pruebas cutáneas con método de escarificación e intradermoreacción, con lectura a los 15 minutos en cada prueba. Los pacientes con negatividad a estas pruebas, fueron sometidos a las siguientes pruebas de reprovocación.

- 1 000 000 UI de penicilina cristalina con 5 cc de agua bidestilada con aplicación de 0.1 cc. intramuscular, que corresponde a 20 000 UI de penicilina cristalina, con lectura a los 60 minutos.

- 5 000 000 UI de penicilina cristalina con 10 cc de agua bidestilada con aplicación de 2.0 cc. intramuscular, que corresponde a 1 000 000 UI de penicilina cristalina con lectura a los 60 minutos.

La respuesta positiva a cualquiera de las fases de las pruebas cutáneas o al reto con penicilina, permiten la suspensión del protocolo, catalogando al paciente como potencialmente alérgico a la penicilina

De acuerdo a los lineamientos emitidos por el Joint Task Force para el manejo de hipersensibilidad a medicamentos en diciembre de 1999 (1). Se definieron como prueba positiva cuando presentaron las siguientes características:

1. Presentar: roncha o eritema local igual o mayor a los 3 mm en relación al control negativo en los métodos de escarificación e intradermoreacción.
2. Además de las manifestaciones anteriores, la presentación de urticaria, angioedema, reacción anafiláctica u otro efecto sistémico, también se considero como prueba positiva.

Todos los procedimientos se realizaron con el consentimiento por escrito, bajo vigilancia médica, apoyo de carro rojo, oxígeno, y otros elementos de primeros auxilios, (farmacológico: esteroides, antihistamínicos, epinefrina, entre otros), para la reversión de los efectos sistémicos además de manejo conjunto con los servicios de urgencias y terapia intensiva del hospital sede.

- **Análisis estadístico**

La comparación de edad entre los pacientes fue realizada por pruebas de "t" para los grupos independientes y las reacciones fueron comparadas en ambos grupos utilizando el método de análisis de "chi cuadrada".

## \* RESULTADOS

En el estudio, se revisaron 1217 expedientes, el 7.23% de la población presentaba antecedentes de alergia a penicilina, se incluyeron a 47 pacientes con un rango de edad de 15 a 55 años. El grupo problema se seleccionaron a 24 pacientes todos presentaban antecedentes de reacción dudosa e inespecífica a la penicilina. 21 fueron mujeres (87.50%), y 3 fueron hombres (12.50%) (*gráfica 1*), el promedio de edad aproximado de los pacientes fue de 37.6 años con un rango de +/- 13.4 años. Además de mostrar antecedentes positivos de reacción dudosa a la penicilina (pe: cefalea, mareos, estados nauseosos, etc.), fueron pacientes que requerían frecuentemente de tratamientos antimicrobianos (por antecedentes de sinusitis crónica, cuadros de infecciones respiratorias recurrentes, etc.), no obstante, existieron otros efectos provocados por la ingestión previa de penicilina (u otros medicamentos), como angioedema en la mitad de los pacientes de este grupo (50%), 10 desarrollaron urticaria (41.66%), y 4 refirieron prurito generalizado (16.66%). Además de presentar antecedentes de reacción a la penicilina, otros pacientes también referían antecedentes de idiosincrasia o alergia provocados por otros medicamentos: 7 pacientes presentaban alergia a sulfas (24.16% del grupo problema), 6 se referían con antecedentes de reacción adversa a derivados de la aspirina (25% del grupo problema); 2 a tetraciclinas (8.33%), y finalmente, con el mismo número (8.33%), se reportó alérgicos a aminoglucósidos.

El grupo control fue comprendido por 23 pacientes sanos, 19 fueron mujeres (82.6%), y 4 fueron hombres (17.4%) (*gráfica 1*), el promedio de edad de estos pacientes fue de 37.3 años, con un rango de +/- 14.1 años. Ninguno de los miembros de este grupo contaban con antecedentes de reacción o alergia a la penicilina. Sin embargo, algunos pacientes contaban con antecedentes de alergia o reacción a otros medicamentos: 7 pacientes mostraron antecedentes de reacción adversa a derivados de la aspirina (30.43%), el mismo número de pacientes se reportaron alérgicos a sulfas (30.43%). 5 pacientes presentaban antecedentes negativos de alergia a medicamentos (21.73%), y 4 contaban con antecedentes de reacción a diversos medicamentos (17.39%). Las manifestaciones más frecuentemente reportados por reacción a otros medicamentos fueron: 8 pacientes (34.78%), se reportaron con eritema en diversas variedades (polimorfo mayor o menor, entre otros), 2 pacientes (8.64%), se reportaron como portadores de asma inducida por aspirina; y otros 2 pacientes únicamente refirieron prurito generalizado.

Ningún paciente refirió antecedentes de anafilaxis secundaria a otros medicamentos. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos para fines de resultados finales.

En relación a las pruebas cutáneas, todos los pacientes del grupo de estudio fueron sometidos a las pruebas cutáneas de la primera fase del protocolo. En el grupo problema, con el método de escarificación, la mitad de los pacientes (el 50% del grupo problema), presentaron respuesta positiva; de estos pacientes, 8 (33.33%), mostraron reacción positiva con el determinante mayor de penicilina (PPL); el mismo número de pacientes (33.33%), presentaron reacción positiva con el determinante menor a penicilina (MDM); mientras que 6 pacientes (25.00%), desarrollaron reacción positiva con la penicilina cristalina (P Cr.) ( *gráfica 2*). La otra mitad de los pacientes, mostraron reacción negativa con los determinantes de la penicilina y penicilina cristalina mediante el método de escarificación.

En relación al método de intradermoreacción, 4 pacientes (17.40%), no se sometieron a esta prueba por presentar positividad muy evidente con el método de escarificación; el resto los 19 pacientes del grupo (79.16%), mostraron reacción positiva con el método de intradermoreacción, por lo tanto, sólo 1 paciente presentó reacción negativa con ambos métodos. En los pacientes con reacción positiva, 19 pacientes (79.16%), mostraron respuesta positiva con el determinante mayor de penicilina (PPL), mientras que 12 pacientes (50.00%), desarrollaron reacción positiva con los determinantes menores de penicilina (MDM), y finalmente, 19 pacientes (79.16%), mostraron reacción positiva con la penicilina cristalina (P Cr.) ( *gráfica 3*). Como se comentó anteriormente, un sólo paciente resultó con respuesta negativa a las pruebas cutáneas tanto como intradermoreacción, por lo que fue sometido a prueba de reto directo con penicilina desarrollando prurito generalizado al aplicarse la concentración de 750 000 UI. de penicilina cristalina, considerando la prueba como reacción positiva. Ningún paciente de este grupo fue sometido a la segunda fase de reprovocación, por presentar positividad evidente durante la primera fase del protocolo. Respecto a los efectos inducidos por las pruebas cutáneas, la mayoría de los sujetos de estudio presento manifestaciones de tipo local reportando la siguiente distribución: 16 pacientes (66.6%), reportaron prurito local en el sitio de aplicación del alérgeno; 11 pacientes (45.83%) reportaron eritema de distribución local. 6 pacientes (25%) no reportaron efecto alguno por las pruebas cutáneas ( *gráfica 4*). Un solo paciente (4.16%) durante la administración de penicilina cristalina por intradermoreacción, desarrolló manifestaciones iniciales de anafilaxis (manifestada inicialmente por prurito generalizado y caída de la presión arterial), la cual fue revertida con la aplicación de

antihistamínicos y esteroides sistémicos. Otro paciente durante la aplicación del determinante mayor de penicilina (PPL), presentó diaforesis pero sin cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, por lo que fue catalogada como reacción vagal durante las pruebas cutáneas. Ninguno de estos pacientes presentó reacción tardía posterior a las pruebas cutáneas y al reto con penicilina. Respecto al grupo control (testigo), ningún miembro presentó reacción positiva con los determinantes de penicilina (PPL y MDM), y a penicilina cristalina (P Cr.), mediante el método de escarificación (gráfica 2). Sin embargo, bajo el método de intradermoreacción, 3 pacientes (13.4%) mostraron reacción positiva, de los cuales, 2 se reportaron con reacción positiva con el determinante mayor de penicilina (PPL), mientras que 1 paciente (4.36%) presentó reacción positiva con los determinantes menores de penicilina (MDM), y también 1 paciente mostró reacción positiva con la penicilina cristalina por intradermoreacción (gráfica 3). El resto de los 20 pacientes del grupo control (86.6%), no reportaron reacción positiva durante las pruebas cutáneas con los determinantes de penicilina y con penicilina cristalina con el método de intradermoreacción, por lo que fueron sometidos a pruebas de reto directo y reprovocación con penicilina, desarrollando sólo 1 paciente (4.36%) urticaria generalizada durante la segunda fase, al aplicarse la segunda dosis de penicilina cristalina a una concentración de 1 millón de UI, de tal manera que se reportó como prueba positiva considerando al paciente como alérgico a la penicilina. Los 3 pacientes del grupo control que reportaron positividad a las pruebas cutáneas con el método de intradermoreacción, 2 pacientes (8.69%) desarrollaron eritema y prurito local, el otro paciente no refirió efecto alguno durante las pruebas. No se reportaron cuadros de anafilaxis, reacción severa o efectos tardíos en estos pacientes, ni en los pacientes sometidos a reto y reprovocación con penicilina.

En base a los resultados obtenidos, inicialmente se encontró que el método de escarificación presentó una sensibilidad del 50%, y una especificidad del 100%, del mismo modo, se encontró un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 65%. Los resultados obtenidos en el grupo problema y el grupo control, demostraron una diferencia significativa ( $P < 0.001$ ), no obstante, estos resultados muestran que las pruebas cutáneas bajo el método de escarificación con determinantes a la penicilina para el diagnóstico definitivo de alergia a penicilina es evidentemente específico, sin embargo, ofrece una baja sensibilidad además de mostrar un rango de error elevado. En contra parte, el método de escarificación también reportó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $P < 0.001$ ), reportando una sensibilidad del 95%, con una especificidad del 85%. Además de presentar un

valor predictivo positivo 86%, con un valor predictivo negativo del 95%. Lo cual indica que las pruebas con el método de intradermoreacción, ofrece además de una alta especificidad, una mayor sensibilidad con un rango de error menor que al método de escarificación: La historia clínica de los pacientes estudiados mostró una sensibilidad del 88%, con una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 85%. Por lo tanto, se considera a la historia clínica como un parámetro de gran relevancia para el diagnóstico de alergia a penicilina.

## \* DISCUSION

En este estudio, se evaluó de forma prospectiva, la reactividad de las pruebas cutáneas en 2 grupos, uno con antecedentes dudosos de alergia a penicilina (de reacción inmediata), y a un grupo que presentó antecedentes negativos de alergia a penicilina, cada grupo con características homogéneas, encontrándose que las pruebas cutáneas mostraron un alto índice de positividad en los pacientes con antecedentes sospechosos de alergia a penicilina, y evidentemente, los pacientes con antecedentes negativos de alergia a penicilina presentaron un alto porcentaje de negatividad a estas pruebas, lo cual, permite establecer que las pruebas cutáneas ofrecen un alto rango de especificidad y sensibilidad y considerarlo como uno de los marcadores clínicos más importantes para el diagnóstico de alergia a penicilina. En base a los reportes encontrados se ha establecido que nuestro resultados presentaron un comportamiento similar a estudios realizados, los cuales, también evalúan la importancia de las pruebas cutáneas (4,24), lo cual indica, que las pruebas cutáneas en pacientes con diagnóstico dudoso de alergia a penicilina, pueden brindar seguridad para su diagnóstico definitivo, además, de acuerdo a la experiencia obtenida, se puede establecer que los pacientes con antecedentes evidentes de alergia a penicilina (anafilaxis por ejemplo), deben ser catalogados como alérgicos a penicilina "per se" y por tanto, sería de mayor repercusión y riesgo, realizar pruebas de alergia o reto a penicilina en estos pacientes.

Durante el estudio, se encontró que con la utilización de determinantes de penicilina (PPL y MDM), el determinante mayor reportó el mayor índice de positividad principalmente con el método de intradermoreacción (*gráfica 3*), Sin embargo, llama la atención que la utilización de penicilina cristalina (P Cr). a la dilución establecida y con el método de intradermoreacción, demostró resultados de positividad similar a los resultados obtenidos con el determinante mayor (PPL), e inclusive, se encontró un mayor índice de positividad en comparación a lo reportado con el determinante menor(MDM) (ver *tabla*). Estos reportes también han sido descritos por otros estudios (2). En base a lo anterior, se puede establecer que el determinante mayor (PPL), puede ofrecer el mayor índice de positividad y sensibilidad, por tanto, mayor eficacia para el diagnóstico de alergia a penicilina en pacientes sospechosos, e inclusive, si no se dispone de los determinantes comerciales de penicilina, debe considerarse la utilización de penicilina cristalina para pruebas cutáneas tanto por escarificación como intradermoreacción en este grupo de pacientes y principalmente en aquellos que requieran

potencialmente de este grupo de antimicrobianos betalactámicos, además, desde un punto de vista farmacológico, la exclusión de tratamientos con penicilina no solo incluye a los betalactámicos sino a un considerable grupo de cefalosporinas debido a su similitud estructural de la cadena lateral y por lo tanto, el desarrollo de reacción cruzada (1,4,25,26). La importancia de estos hechos, los cuales se presentan durante la práctica clínica diaria, permite considerar que las pruebas cutáneas con determinantes a penicilina, o bien, con penicilina cristalina, puede ser una buena alternativa diagnóstica en pacientes con sospecha dudosa de alergia a penicilina, principalmente cuando existe limitación a otras alternativas de tratamiento, además, es considerado un método sencillo y práctico para realizarse en el consultorio, evidentemente con el respaldo de equipo, fármacos, y personal capacitado, por los riesgos de efectos sistémicos secundarios provocados por las pruebas cutáneas.

No obstante, debe comentarse que en nuestros resultados, existieron pacientes que mostraron negatividad en las pruebas cutáneas, mostrando posteriormente su sensibilidad a la penicilina con el reto directo, adicionalmente, en el grupo testigo se presentaron resultados positivos a los determinantes de penicilina, este tipo de comportamiento en las pruebas cutáneas también ha sido descrito por otros autores (1,2,4,5,8), lo cual, permite concluir que las pruebas cutáneas negativas no descartan la posibilidad de alergia a penicilina en los pacientes de riesgo (antecedentes de reacción dudosa a betalactámicos), por lo que es factible, realizar métodos complementarios "in vitro", que a pesar de su menor sensibilidad, pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico, principalmente en aquellos pacientes que aún se mantienen la duda de alergia a penicilina, de hecho, uno de los objetivos iniciales de nuestro estudio, fue evaluar comparativamente la determinación de IgE específica a penicilina en los pacientes con dudosa alergia a penicilina, sin embargo, debido a los cortes presupuestales, no se logró obtener los reactivos necesarios para realizar esta variable, lo cual hubiese sido importante para nuestros resultados, no obstante, esto da margen para seguir la continuidad de nuestro estudio y obtener resultados con mayor soporte científico.

\* **CONCLUSION**

Se puede establecer que las pruebas cutáneas con determinantes mayores (PPL) y determinantes menores (MDM) de penicilina, o bien, con penicilina cristalina, pueden considerarse como elementos seguros y eficaces para el diagnóstico de alergia a penicilina, en pacientes que potencialmente requieran este tipo de antimicrobianos y presenten antecedentes de reacción dudosa a los betalactámicos, lo cual, debido a su metodología practica y sencilla permita realizarse en la consulta diaria.

\* **Agradecimientos:** Al Dr. Enrique Elguero Pineda Jefe de servicio de urgencias del hospital sede, por el apoyo otorgado en el análisis estadístico.

Al Dr. Humberto Ortega Gómez, alergólogo pediatra, por el apoyo en la revisión del estudio.

(\*) ISSSTE: Instituto del Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado.

PPL: Peniciloil Polilisina

MDM: Mezcla de Determinantes Menores de Penicilina.

**\* REFERENCIAS**

1. The Joint Task Force on Practice Parameters: AAAAI, ACAAI, and JCAAI: "Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter", *Ann Allergy, Asthma Immunol*, 1999; 83 (6); 683-690.
2. Eric Macy, Paul Kenneth Richter, Reuben Falkoff, et al, "Skin testing with penicilloate and penicilloate prepared by an improved method: Amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents", *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (5); 586-591.
3. Horton H. Weston, Hewitt Colin R., "Allergy to antibiotics: T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR restricted and does not require antigen processing" *Allergy* 1998; 53: 83-88.
4. M.J.Torres, C. Mayorga, Rpmies, J. L. Rodriguez, et al: "Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock", *Allergy* 1999; 54: 936 - 941.
5. Miguel Blanca, Maria J. Torres, Juan J. García, Antonino Romano, et al: " Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics", *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (5): 918 - 924.
6. Alfonso Miranda, Miguel Blanca, José M. Vega, Felisa Moreno, et al: "Cross - reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain" , *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (3): 671 - 677.
7. Cederbrant K., Stejskal V., Broman P. et al: "*In vitro* lymphocyte proliferation in the diagnosis of allergy to phenoxymethylpenicillin", *Allergy* 1998; 53: 1158 - 1161.
8. Antonino Romano, Donato Queratino, Marina Di Fonso, et al: "A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins", *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (6), 1186 - 1190.
9. Erick Macy. "Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: Effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes". *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 281 - 285.
10. Padovan E. et al: "T - cell response in penicillin allergy". *Clin Exp Allergy* 1998; 28 suppl 4: 33 - 36.
11. Weltzien H.U., Padovan E. et al: "Molecular features of penicillin allergy", *J Invest Dermatol* 1998; 110; 203 - 206.
12. Padovan E., Bauer T., Tongio M.M., Kalbacher H. Weltzien H.U. "Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy", *Eur J Immunol* 1997; 27: 1303 - 1307.

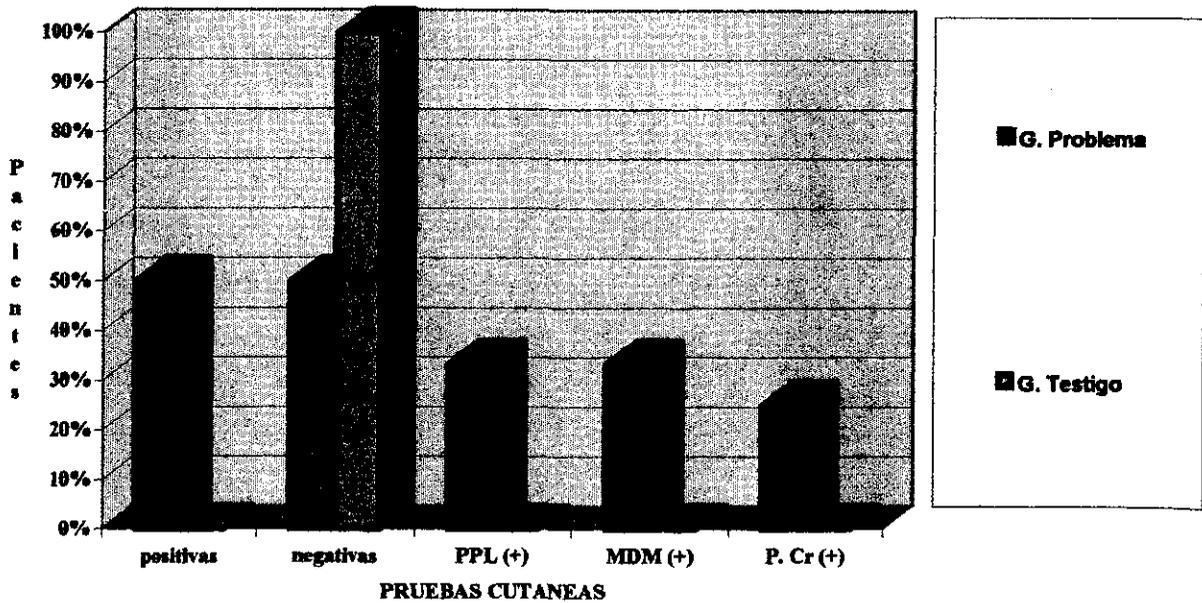
13. Pichichero M.E., Pichichero D.M. et al: "diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge" *J Pediatrics* 1998; 132: 137 - 147.
14. Sastre J., Quijano L.D., Novalbos A., Hernandez G., Cuesta J. et al: "Clinical cross - reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin", *Allergy* 1996; 51: 383 - 386.
15. Blanca M., Carmona M.J., Moreno F., Mayorga C. et al: Selective immediate allergic response to penicillin", *Allergy* 1996; 51; 961 - 963.
16. Torres M.J., González F.J., Mayorga C. et al: "IgG and IgE antibodies in subjects allergic to penicillins recognize different molecule". *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1997; 113: 342 - 344.
17. Romano A., Blanca M, Mayorga C., Venuti A. et al: "Immediate hypersensitivity to penicillin. Studies on Italian subjects", *Allergy* 1997; 52: 89 - 93.
18. Marcos Bravo C, Luna Ortiz., Gonzalez Vazquez R. et al: Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other betalactams", *Allergy* 1995; 50: 359 - 361.
19. Nyfeler B., Pichler W.J., et al: "The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy sensitivity and specificity", *Clin Exp Allergy* 1997, 27: 175 - 181.
20. Warbrick E.V., Thomas A.L., Stejskal V., Coleman J.W., et al: "An analysis of beta-lactam-derived antigens on spleen cell and serum proteins by ELISA and Western blotting", *Allergy* 1995; 50: 910 - 917.
21. Terrados S. Blanca M., Garcia J., Vega J., Torres M.J., et al: "Nonimmediate reactions to betalactams: Prevalence and role of the different penicillins", *Allergy* 1995; 50: 563 - 567.
22. Roland Solensky, Harry S Earl, Rebecca S. Gruchalla, "Clinical approach to penicillin-allergic: a survey", *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000; 84: 329 - 333.
23. Anne S, Reisman R. E. et al: "Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy", *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995; 74; 167 - 170.
24. Solensky R. Earl H, Gruchalla R.: "Penicillin allergy: high prevalence of vague history in skin test positive patients [abstract]", *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 82: pp:94.
25. Blanca M, Vega J.M., Garcia J, et al: "New aspects of allergy reaction to betalactams cross-reactions and unique specificities", *Clin Exp Allergy* 1994; 24; 407 - 415.

26. Audicana M, Bernaola G, Urrutia, et al: "Allergy reactions to betalactams studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin", *Allergy* 1994; 49; 108 - 113.
27. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, et al: "Epitope mapping of betalactams antibodies with the use of monoclonal antibodies". *Toxicology* 1995; 97: 225 - 234.

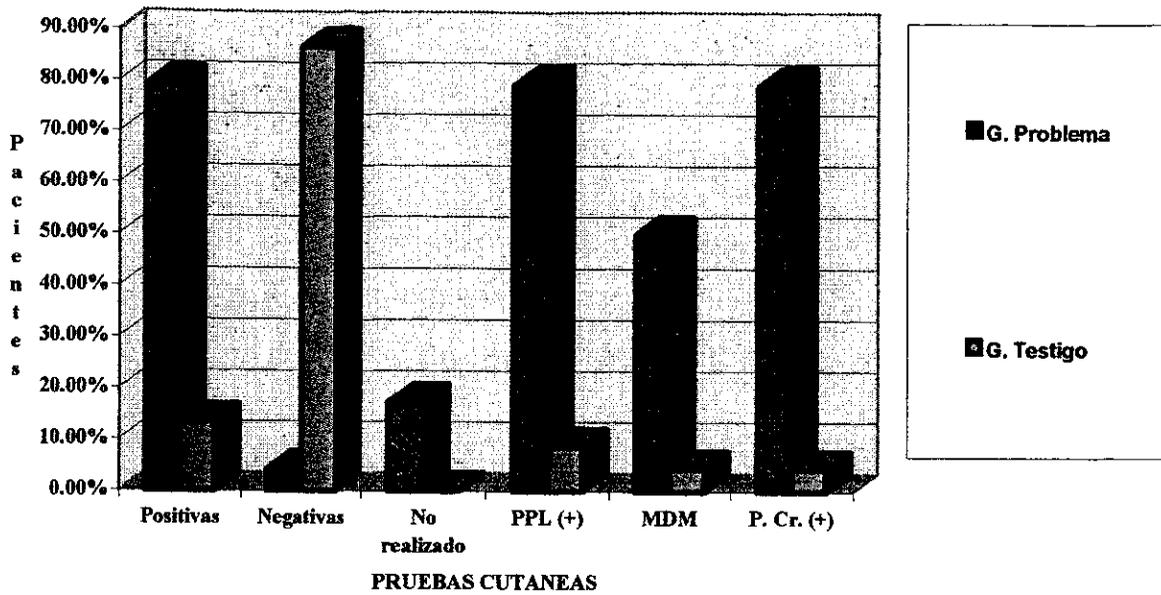
**Gráfica 1. DISTRIBUCION DE SEXOS EN AMBOS GRUPOS**



**Gráfica 2. P. C. CON METODO DE PRICK EN GRUPO DE ESTUDIO**



**Gráfica 3. P.C. CON METODO DE INTRADERMOREACCION EN GRUPO DE ESTUDIO**



**Gráfica 4. EFECTOS DE LAS PRUEBAS CUTANEAS A PENICILINA. GRUPO PROBLEMA.**

