

Test de alergia a penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas

Olimpio Rodríguez Santos¹, Ricardo Olea Zapata², Carlos Alberto Gonzales Saravia³, Raúl Alberto Rojas Galarza⁴

1. Especialista de 2do Grado en Alergología. Policlínico Universitario Docente de Previsora. Madame Curie 221 y calle 17. Camagüey, Cuba. olimpio49@gmail.com.
2. Especialista en Pediatría Clínica. Pediátrica Carita Feliz. Piura, Perú. riolza1@hotmail.com.
3. Especialista en Pediatría y Dermatología. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú. cg_saravia@yahoo.com.
4. Especialista en Pediatría y Gastroenterología. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú. ralroga@gmail.com.

Resumen

Antecedentes: Los β -lactámicos son los antibióticos más utilizados, dada su eficacia y precio relativamente bajo, lo que constituye una de las razones de que el grupo de las penicilinas sea de los antibióticos que ocasionan mayor número de eventos adversos. **Objetivo:** Evaluar la sensibilización a los alérgenos mayores y menores de la penicilina en pacientes que padecen enfermedades alérgicas. **Material y método:** Se realizó un estudio de casos y controles en el Servicio de Alergología del Policlínico de Previsora, Camagüey, desde enero de 2010 hasta noviembre de 2016. Para ello se trabajó con una muestra de 178 niños y adultos con diagnóstico de asma, rinitis y urticaria. Los pacientes que tenían antecedentes de alergia a penicilinas se consideraron casos y los que no tenían el antecedente los controles. **Resultados:** La prevalencia general de alergia a las penicilinas fue de 24,15%. El test con DAP® - Penicilinas mostró mayor número de positivos en los casos que en los controles ($p=0,037$), para una OR de 5,21. Del total de alérgicos a las penicilinas, el mayor número de pacientes ($p=0,031$), correspondieron al sexo femenino, siendo la urticaria la enfermedad con mayor presencia para un 14, 60% ($p= 0,001$). **Conclusiones:** El test cutáneo con

alérgenos PPL y MD confirma el diagnóstico de alergia a penicilinas en pacientes atópicos, siendo la urticaria crónica la enfermedad más asociada.

Palabras clave: β -lactámicos; alergia a penicilinas; test con DAP® - penicilinas; asma; rinitis; urticaria crónica.

Introducción

Los antibióticos β -lactámicos son los más utilizados, dada su eficacia para los patógenos bacterianos más comunes y su precio relativamente bajo. Esta puede ser una de las razones de que sean el grupo de las penicilinas que ocasionan mayor número de eventos adversos.

La prevalencia de reacciones inmediatas a los derivados de la penicilina en pacientes con hipersensibilidad a β -lactámicos es de 1,98% en los menores de 18 años, 7,78% en adultos y 2,84% en ambos grupos de edades.¹

Sin embargo, los reportes de alergia a la penicilina suelen ser superiores a estos indicadores sin que ello constituya una verdadera alergia. En ocasiones se ha precisado documentar en los registros hospitalarios las reacciones verdaderas a penicilinas para mitigar las cargas clínicas y económicas de los pacientes que presentan una falsa alergia, quedando expuestos significativamente a requerir antibióticos alternativos y reingresos en el hospital.²

Para descartar diagnósticos inexactos, reducir el uso de alternativas de β -lactámicos y evitar sustitutos costosos y dañinos, se ha utilizado la prueba de alergia a la penicilina que, a pesar de su potencial para afectar inmediatamente el tratamiento antibiótico, está subutilizada en pacientes hospitalizados llegándose a eliminar con ella más del 90% de las alergias notificadas.³

El costoso impacto de alergia a penicilinas en los registros de pacientes hospitalizados viene dado porque un elevado grupo de estos pacientes utilizan medicamentos de reservas y se asocian con alto riesgo de readmisión.⁴

En estudios de población para prevalencia de alergias comunes a fármacos de pacientes que asistieron a servicios hospitalarios, se ha visto que las alergias más frecuentes fueron a las penicilinas con 12, 8%.⁵

Sin embargo, las reacciones a penicilinas en diferentes grupos de enfermos y en a población general precisa de mejor documentación sobre todo en aquellos con enfermedades alérgicas que los limitan del uso de antibióticos. Se ha visto así que la prevalencia de alergia a la penicilina auto informada en pacientes con urticaria crónica fue aproximadamente 3 veces mayor que en la población general.⁶

El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia de alergia a penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas, a través de un test cutáneo a antibióticos beta-lactámicos, utilizando los determinantes alergénicos mayores PPL (Benzyl penicillo y locta-L-lysine) y menores MD (Sodium Benzyl penillo ate), de las penicilinas.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, analítico retrospectivo, de casos y controles en el Servicio de Alergología del Policlínico Universitario Docente de Previsora, Camagüey desde enero de 2010 hasta noviembre de 2016.

Con el propósito de evaluar la sensibilización a los alérgenos mayores y menores de la penicilina se revisaron las historias clínicas, los protocolos de trabajo y el registro de pacientes.

El universo de estudio fueron 458 individuos derivados al servicio. Lo conformaron aquellos pacientes con algún tipo de manifestación alérgica a los que por sus características, se consideró necesario realizar pruebas cutáneas con aero alérgenos, alimentos, así como con polvo liofilizado de PPL y MD.

Del universo de estudio se seleccionó, por listado sistemático, una muestra de 178 niños y adultos de ambos sexos con el diagnóstico de asma, rinitis y urticaria crónica, de las edades 6 a 60 años cumplidos.

Los pacientes que tenían antecedentes de alergia a penicilinas se consideraron casos (n=60) y los que no tenían el antecedente fueron los controles (n=118).

Toda la muestra tenía pruebas de Prick positivas a uno o más de los ácaros domésticos *Dermatophagoides pterony sinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*, así como a algún alimento. Un grupo de ellos también resultaron positivos a PPL y MD.

Las pruebas cutáneas realizadas fueron el Prick para aeroalérgenos y alimentos; y, el Prick y la intradérmica para PPL y MD.

Antes de realizar las pruebas se verificó que los pacientes cumplieran los requisitos de las mismas en relación al consumo de medicamentos: suspender, siete días antes, antihistamínicos anti H1 (cetirizina, clorfeniramina, desloratadina, difenhidramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina); un día antes, antihistamínicos anti H2 (cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina); 48 horas antes, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clormiprimina); 48 horas antes suspender los betabloqueantes (atenolol, betaxolol, bisoprolol).

Tres semanas previas a las pruebas, se suspendieron los esteroides tópicos, en sitios donde se aplicarían las pruebas cutáneas.

Para el Prick test se utilizaron lancetas Diater-prickde Argentina cuya punta mide 1,0 mm, forma un ángulo agudo de 25° como recomienda Morrow-Brown.⁷

Con DAP® - Penicilinas, siguiendo la metodología que recomienda la evaluación de la sensibilidad a determinantes de la bencil penicilina mediante pruebas cutáneas⁸, para el Prick se aplicó una gota del PPL y MD y de control positivo, clorhidrato de histamina a 10 mg/mL y control negativo de solución diluyente.

La separación entre las gotas fue de al menos 2 cm. Se atravesó la gota con la lanceta vertical a la piel sin provocar sangrado. Se consideró válida la prueba si la reacción cutánea (habón) al control negativo fue < 3 mm y al control positivo \geq 3 mm. La prueba fue positiva si el diámetro del habón para los extractos alérgicos fue \geq a 3 mm.

Para la intradérmica se utilizaron jeringas de tuberculina de 1 mL con 0,1 mL de solución de prueba. Para evitar reacciones por aire, se expelieron las burbujas. La aguja se colocó en ángulo de 45%, con el bisel hacia abajo hasta que penetró todo el contenido en el interior de la piel.

Se inyectó la mínima cantidad (0,02 mL), a nivel de la dermis hasta producir un habón de 1 - 3 mm. El habón se forma de inmediato a menos que se haya inyectado en tejido subcutáneo o demasiado superficial. Se leyó a los 15 a 30 minutos el tamaño del eritema y del habón. Se midió el diámetro máximo y mínimo

y se calculó la media. Los pacientes se distribuyeron en sensibilizados o no con los alérgenos PPL y MD.

Variabes que se analizaron: Edad, sexo, antecedentes de alergia a la penicilina, valores positivos y negativos del Pricktest e intradérmica. La variable enfermedad alérgica fue analizada asociada a los confirmados de alergia a la penicilina.

Se sumaron los resultados del Prick test positivos con PPL o MD sin diluir, también los resultados intradérmicos positivos de PPL o MD diluidos y los resultados intradérmicos positivos de PPL o MD sin diluir. Se sumaron además los resultados negativos del test intradérmico sin diluir PPL y MD (Fig. 1).

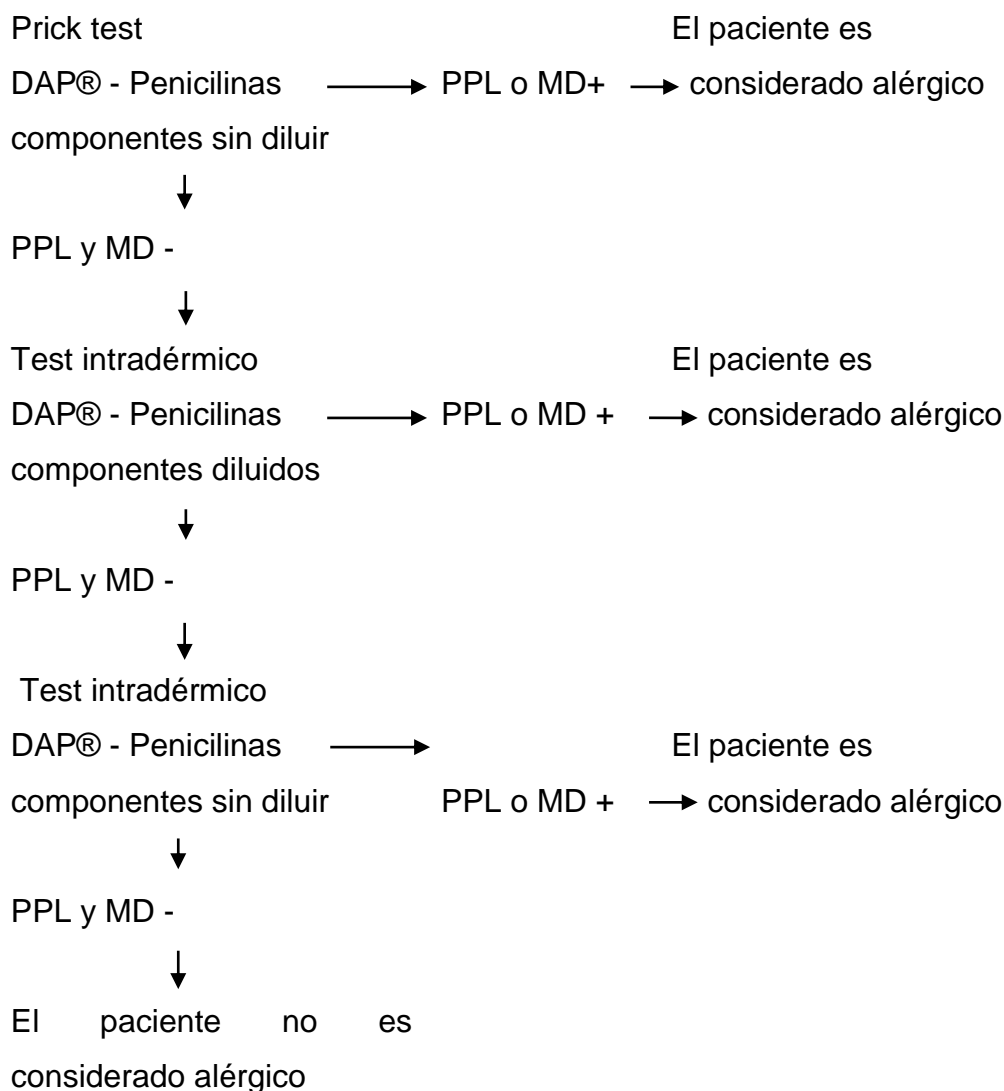


Fig. 1. Algoritmo para realizar test cutáneo con DAP® - Penicilinas.⁸

Se sumaron en los casos y en los controles el número total de pacientes con resultados positivos y negativos, y se calcularon los porcentajes de positivos y negativos para ambos grupos.

Análisis estadístico: Se aplicó la prueba de chi cuadrado para relacionar las variables y valorar la diferencia entre porcentajes con un nivel $\alpha=0,05$.

Para el riesgo, en relación a la presencia o no de antecedentes de alergia a penicilinas, se estimó la Odds ratio (OR). Se empleó el programa EPIDAT 3.1.

Aspectos éticos: A todos los pacientes se les entregó por escrito información sobre los extractos alérgicos para pruebas cutáneas incluyendo DAP® - Penicilinas y se les pidió el consentimiento firmado para realizar las pruebas.

Conflictos de intereses: No existieron conflictos de intereses ya que todos los productos fueron suministrados por el MINSAP.

Resultados

La distribución de la muestra por sexos en los casos y controles fue similar en ambos grupos de edades (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos y controles según edad y sexo.

Edades	Casos		Controles	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
6 a 18	11	9	22	21
19 a 60	21	19	30	45

Fuente: Registro de pacientes.

La prevalencia general de alergia a las penicilinas, en la muestra, fue de 24,15 %. (15, 7% en los casos y 8,9% en los controles). El test con DAP® - Penicilinas mostró mayor número de positivos en los casos que en los controles ($p=0,037$), para una OR de 5,21; IC de 95,0%: 2,50 - 10,84 como se aprecia en la figura 2.

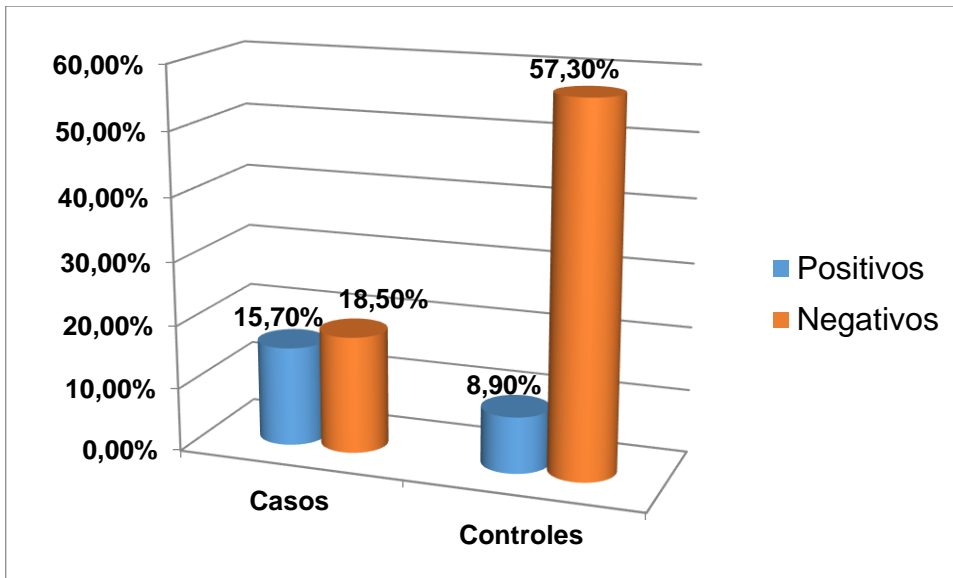


Fig. 2. Distribución de la muestra según resultados del test con DAP® - Penicilinas.

Del total de alérgicos a las penicilinas, el mayor número de pacientes ($p=0,031$), correspondieron al sexo femenino con un 16,29% de la muestra (Fig.3).

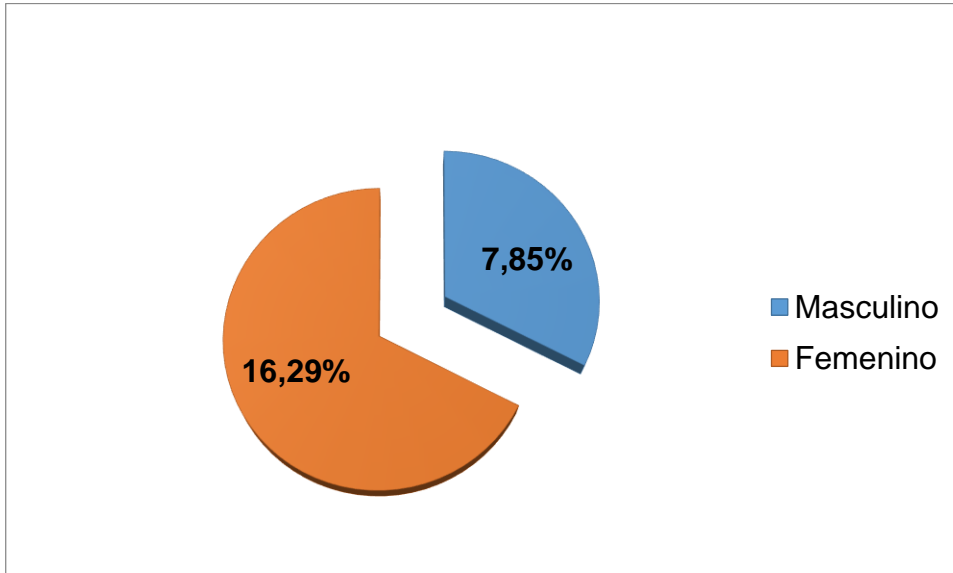


Fig. 3. Distribución de pacientes positivos al test con DAP® - Penicilinas según sexo.

En los pacientes alérgicos a la penicilina, la enfermedad asociada con mayor presencia fue la urticaria (n=26) para un 14,60% de la muestra (p=0,001) como se aprecia en la fig. 4.

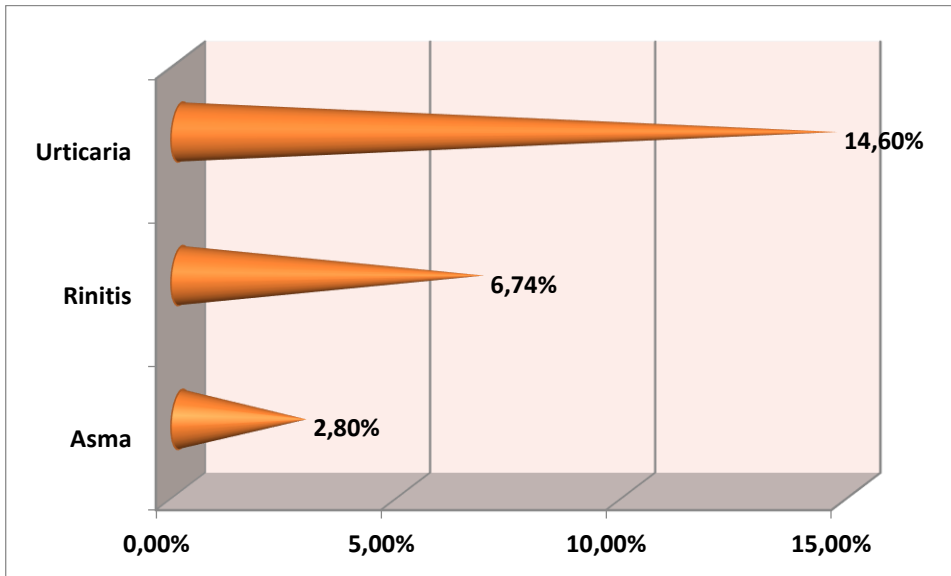


Fig. 4. Distribución de pacientes positivos al test con DAP® - Penicilinas según enfermedad alérgica asociada.

Discusión

La alergia a los antibióticos β -lactámicos, son la causa más frecuente de alergia a los medicamentos. Inducen reacciones mediadas por anticuerpos IgE y células T. El número de reacciones no se ha reducido probablemente por el aumento de la prescripción de β -lactámicos, aunque no siempre las reacciones informadas muestran la realidad.

Los pacientes que tenían antecedentes de alergia a penicilinas presentaron una asociación mayor a ser alérgicos a las penicilinas que los que no tenían el antecedente. Resultado que coincide con el trabajo de revisión,¹ no así con las investigaciones originales,³⁻⁵ aunque los diseños de estudio son diferentes. Hay concordancia con el artículo que plantea que la urticaria se asocia más a la alergia a la penicilina que en la población general.⁶

También hay semejanza con la investigación que señala que la alergia a la penicilina autoinformada refleja con poca frecuencia una incapacidad para tolerar

las penicilinas.⁹ Los pacientes que reportan alergia a la penicilina reciben antibióticos alternativos que pueden ser más amplios, más tóxicos o menos eficaces.^{9,10} Esto se evidencia en la muestra estudiada aunque no fue una variable objeto de análisis.

A pesar de la elevada prevalencia de alergia a penicilinas en la muestra, incluso en aquellos que no lo habían reportado, existen evidencias que en contraste con otras enfermedades atópicas, la exposición intraparto a antibióticos no altera el riesgo de alergia a la penicilina.¹⁰

Sin embargo, la exposición materna a ciertos antibióticos se asocia con el asma infantil a los 7 años de edad.¹¹ Se han observado asociaciones entre antibióticos y enfermedades alérgicas, evidenciando una práctica clínica potencialmente modificable asociada con la enfermedad alérgica pediátrica.¹²

Estos hechos y los resultados encontrados justificarían precisar más en todos los niveles de salud la verdadera alergia a penicilinas para un uso adecuado de los β -lactámicos dadas su alto riesgo de alergia.¹³

En relación a la prevalencia de alergia a penicilinas los resultados de este estudio son superiores a los hallados en las investigaciones;^{1,10-12} mientras que Mota et al,¹⁴ encuentra datos que se asemejan a los de aquí.¹⁴ Sin embargo, no se encontraron referencias sobre estudios similares en pacientes alérgicos.

Con relación al sexo varios estudios¹⁵⁻²⁰ aciertan que las mujeres presentan más reacciones a las penicilinas que los hombres coincidiendo con los hallazgos de esta investigación.

Existe coincidencia también¹⁹⁻²¹ en cuanto a la utilidad de las pruebas cutáneas para hacer el diagnóstico específico de alergia a los determinantes mayores y menores de las penicilinas.

Conclusiones

El test cutáneo con alérgenos PPL y MD confirma el diagnóstico de alergia a penicilinas en pacientes atópicos, siendo la urticaria crónica la enfermedad más asociada.

Referencias bibliográficas

1. Farnoush Harandian, Donovan Pham, Moshe Ben-Shoshan. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta analysis of papers published from 2010 through 2015. [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]. Disponible en: <http://www.10.1080/00325481.2016.1191319>.
2. Knezevic B, Sprigg D, Seet J, Trevenen M, Trubiano, Smith W et al. The revolving door: antibiotic allergy labelling in a tertiary care centre. Intern Med J. [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]; 46(11):1276-1283. Disponible en: <http://www.10.1111/imj.13223>.
3. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]; 22(16):30-49. Disponible en: <http://www.10.1016/j.jaip.2016.09.045>.
4. van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MW, Oosterheert JJ, de Groot MC, Rockmann H. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]; 4(5):926-31. Disponible en: <http://www.10.1016/j.jaip.2016.03.009>.
5. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. Allergy [Internet] 2016 Sep [citado 2017 Ene 23]; 71(9):1305-13. Disponible en: <http://www.10.1111/all.12881>.
6. Silverman S, Localio R, Apter AJ. Association between chronic urticaria and self-reported penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. [Internet] 2016 Abr [citado 2017 Ene 23]; 116(4):317-20. Disponible en: <http://www.10.1016/j.anai.2015.11.020>.
7. Brown HM, Su Sand Thantrey N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. Clinical Allergy 1981; 11:95-8.
8. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demolí P and the EAACI interest group on drug hypersensitivity Position paper. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003; 58: 961-72.

9. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Internet] 2015 Oct [citado 2017 Ene 23]; 115(4):294-300. Disponible en: <http://www.10.1016/j.anai.2015.05.011>.
10. May SM, Hartz MF, Joshi AY, Park MA. Intrapartum antibiotic exposure for group B Streptococcus treatment did not increase penicillin allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Internet] 2016 Feb [citado 2017 Ene 23]; 116(2):134-8. Disponible en: <http://www.10.1016/j.anai.2015.11.013>.
11. Trubiano JA, Cairns KA, Evans JA, Ding A, Nguyen T, Dooley MJ et al. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. *BMC Infect Dis.* [Internet] 2015 Dec 16 [citado 2017 Ene 23]; 15:572. Disponible en: <http://www.10.1186/s12879-015-1303-3>.
12. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]. Disponible en: <http://www.10.1111/cea.12807>.
13. Chu S, Yu H, Chen Y, Chen Q, Wang B, Zhang J. Periconceptional and Gestational Exposure to Antibiotics and Childhood Asthma. *PLoS One.* [Internet] 2015 Oct 21 [citado 2017 Ene 23]; 10(10):e0140443. Disponible en: <http://www.10.1371/journal.pone.0140443>.
14. Mota I, Gaspar Â, Chambel M, Piedade S, Morais-Almeida M. Hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: a three-year study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016; 48(6):212-219.
15. Trubiano JA, Pai Mangalore R, Baey YW, Le D, Graudins LV, Charles PG et al. Old but not forgotten: Antibiotic allergies in General Medicine (the AGM Study). *Med J Aust.* 2016 Apr 18; 204(7):273.
16. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]; 117(3):273-9. Disponible en: <http://www.10.1016/j.anai.2016.07.009>.

17. Buonomo A, Pascolini L, Rizzi A, Aruanno A, Pecora V, Ricci AG et al. Cross-reactivity and Tolerability of Ertapenem in Patients With IgE-Mediated Hypersensitivity to β -Lactams. *J Investig Allergol Clin Immunol*. [Internet] 2016 [citado 2017 Ene 23]; 26(2):100-5. Disponible en: <http://www.10.18176/jiaci.0019>.
18. Manuyakorn W, Singvijarn P, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Rerkpattanapipat T, Sasisakulporn C et al. Skin testing with β -lactam antibiotics for diagnosis of β -lactam hypersensitivity in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Sep; 34(3):242-247.
19. Weisser C, Ben-Shoshan M. Immediate and non-immediate allergic reactions to amoxicillin present a diagnostic dilemma: a case series. *J Med Case Rep*. [Internet] 2016 Jan 18 [citado 2017 Ene 23]; 10:10. Disponible en: <http://www.10.1186/s13256-016-0801-2>.
20. Rosenfield L, Kalicinsky C, Warrington RA retrospective comparison of false negative skin test rates in penicillin allergy, using pencilloyl-poly-lysine and minor determinants or Penicillin G, followed by open challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol*. [Internet] 2015 Nov 20 [citado 2017 Ene 23]; 11:34. Disponible en: <http://www.10.1186/s13223-015-0098-5>. eCollection 2015.
21. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. The incidence and features of systemic reactions to skin prick tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. [Internet] 2015 Sep [citado 2017 Ene 23]; 115(3):229-33. Disponible en: <http://www.10.1016/j.anai.2015.07.005>.