
HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA EN ASMATICOS

S.A. Vargas V., V.M. Uribe, S.E. Quintero, F. Montoya (*)

RESUMEN

En estudio prospectivo se buscó frecuencia de la hipersensibilidad a la penicilina en pacientes asmáticos, como grupo atópico, y se comparó con grupo control no asmático. Se administró cien unidades de penicilina cristalina en solución salina normal y se utilizó testigo simultáneo con solución salina. Se encontró una frecuencia de reacción alérgica a la penicilina en asmáticos del 2% y en el grupo control de 1%. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se comenta sobre la prueba, la falta de método convencional y de los diversos tipos de hipersensibilidad a la penicilina.

INTRODUCCION

La penicilina es una sustancia de bajo peso molecular, que debe formar complejo fármaco-proteína para resultar inmunogénica. El principal producto de degradación de la penicilina son los grupos hapténicos de bencil peniciloil, conocidos como *Determinantes Antigénicos Mayores*. En Estados Unidos se expende en el comercio este reactivo para pruebas cutáneas

con el nombre de Pre-Pen; este determinante mayor se asocia con reacciones alérgicas aceleradas (comienzan de 2 a 72 horas y después de administrar el medicamento), como son la urticaria, prurito y asma (1).

Otros productos de degradación de la penicilina, que pueden formar conjugados Hapteno-proteína, se denominan *Determinantes Menores*. Estos determinantes tienen importancia en detectar reacciones de tipo inmediato (generalmente comienzan antes de 30 minutos luego de la administración del medicamento), que consiste en urticaria o anafilaxia, que pone en peligro la vida del paciente. Estos derivados no se expenden comercialmente, por lo cual puede utilizarse penicilina cristalina (10.000 U/ml) según estas referencias (1) y (2); o concentraciones tan pequeñas como 100 U/ml (4).

Las reacciones alérgicas a la penicilina oscilan de 1 a 10% (1) y (3). La reacción anafiláctica fatal ocurre en aproximadamente 2 en 100.000, según varios autores (2) y (3) y para otros (4) uno entre cada 7,5 millones de inyecciones.

En nuestro medio no se ha realizado ningún trabajo que nos informe sobre la frecuencia de alergia o hipersensibilidad a la penicilina; y con la gran ignorancia y divergencia de criterios sobre la prueba de sensibilidad a la penicilina, decidimos tomar esta y realizar un estudio en

(*) Dr. Sergio A. Vargas V., Dr. Víctor M. Uribe V., Dr. Saúl E. Quintero R. - Médicos Internos - Facultad de Medicina - Instituto de Ciencias de la Salud C.E.S., Dr. Fernando Montoya Microbiólogo y Alergólogo de la U. de A. Medellín - Colombia.

pacientes atópicos, pues encontramos bibliografías que afirmaban una mayor incidencia de alergia a la penicilina en estos pacientes (5), (6), (7) y (8), y otras que negaban tal relación (9), (10), (11) y (12). Como grupo de los atópicos tomamos el paciente asmático por su gran número y fácil diagnóstico.

MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron 100 asmáticos de ambos sexos, que por interrogatorio (antecedentes personales, familiares e historia de la enfermedad), y examen físico, pertenecieran al grupo de los atópicos. Se tomaron de los siguientes centros del área metropolitana de la ciudad de Medellín: Hospital General de Medellín, Clínica del GES, Hospital Manuel Uribe Angel de Envigado, Hospital San Vicente de Paúl de Caldas, Hospital San Rafael de Itagüí.

Se tomaron 100 pacientes controles del grueso de individuos hospitalizados, por cualquier causa en los centros antes mencionados, además de familiares, compañeros de estudio; que por interrogatorio y examen físico se llegara a la conclusión que no pertenecieran al grupo atópico. Se desecharon los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o que vinieran utilizando antihistamínicos o inhibidores de la degranulación en los días anteriores. También se tomaron pacientes mayores de 3 años, por considerar que a esta edad hay un sistema inmune lo suficientemente desarrollado. A todos se tomó consentimiento escrito previo.

Solución de penicilina:

Se utilizó la sal sódica de la penicilina G cristalina a la concentración de 1000 U/ml; (promedio de las concentraciones empleadas por diversos autores (1), (2) y (4)). Como diluyente se usó la solución salina isotónica (0.85%). Una vez preparada la solución de trabajo se almacenó en nevera a una temperatura de 4-10°C. Se empezó a utilizar después del segundo día de preparación y por no más de 15 días (1) y (4).

Aplicación:

Se hizo la aplicación intradérmica tanto de la

solución de penicilina como de solución salina. La penicilina en la región volar externa del antebrazo derecho, y el control con salino en la respectiva región del antebrazo izquierdo. Se usó jeringa de tuberculina calibrada en décimas de centímetro cúbico y aguja calibre 26 de dos centímetros de longitud. Los volúmenes aplicados siempre fueron de 0.1 ml; por lo tanto la dosis de penicilina por prueba fue de 100 unidades. Previa asepsia con alcohol, se introdujo el bisel de la aguja orientado hacia arriba y en la subepidermis se dejaba un habón que demarcó con lapicero para comprobar la reactividad.

Lectura:

Durante una hora se observó por la aparición de calor, rubor, edema o induración en el sitio de aplicación; además desarrollo de prurito generalizado, angioedema u otro de los signos o síntomas del espectro de la anafilaxia. Hallazgos diferentes a los anteriores se tomaron como negativos.

Tratamiento:

En caso de reacción severa luego de la prueba cutánea, se utiliza clorhidrato de adrenalina a la dosis de 0.5 a 1 mgr I.V. disuelto, y difenhidramina a la dosis de 10 a 50 mgr I.M. o I.V.

La tabulación de los datos se realizó manualmente con la ayuda de estadígrafos de la Facultad de Salud Pública.

RESULTADOS

En la recolección de los datos se encontró que la mayoría de los pacientes, tanto asmáticos como controles eran menores de 35 años. El 89% de los asmáticos relataban uso previo de penicilina, de estos 6 relataban alergia a la penicilina, manifestada por urticaria y prurito. El 79% de los pacientes control relataban uso previo de penicilina, de éstos 4 relataban alergia a la droga con los síntomas antes mencionados.

Lectura conjunta de las pruebas:

Con nuestra metodología se detectó 2% de positivos en el grupo de los asmáticos, y 1% en el

grupo control, que procederemos a describir:

- Paciente de sexo femenino, 22 años, que consultó por motivo de una corrección de fisura perineal; asmática desde la infancia. Había usado penicilina previamente sin consecuencias. Se le aplicó la prueba intradérmica con penicilina y presentó calor, rubor, induración y edema de 1,5 centímetros por fuera de la marca inicial, con control de solución salina negativo. No se trató la reacción por no progresar.
- Paciente de sexo femenino, 40 años, consultó por crisis asmática, con antecedentes claros de la misma. En la historia relataba reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por habones, prurito y edema angioneurótico tratado con antihistamínicos. Con nuestra metodología presentó eritema de más de 3 centímetros por fuera del habón inicial, con calor y leve induración; tampoco requirió tratamiento y el control con solución salina fue negativo.
- Paciente de sexo femenino, 36 años, sin antecedentes personales ni familiares de asma; había recibido con anterioridad penicilina (un mes antes) por contacto con difteria, sin consecuencias. Con la prueba presentó un habón de más de 5 centímetros de diámetro a los 10 minutos de su aplicación, con prurito y edema; tampoco se trató y el control con solución salina fue negativo.

A estos pacientes se les dijo que utilizaran otros antibióticos diferentes a la penicilina y sus derivados, por el riesgo de anafilaxia (espectro que va desde la urticaria hasta el choque anafiláctico).

De los pacientes que relataban alergia a la penicilina por historia, 6 asmáticos y 4 controles, ninguno presentó prueba positiva con nuestra metodología.

Se presentaron falsos positivos en un total de 16 pacientes, con eritema peripapular en el halón de la solución salina, que puede deberse a una técnica traumática, infección, irritantes como las burbujas en la jeringa, etc.

Las estimaciones proporcionales observadas (1 y 2%), fueron tan pequeñas que no es aconsejable utilizar la distribución normal convencional para calcular los niveles de confianza para los valores proporcionales correspondientes a uno y otro grupo. Se decidió entonces utilizar las gráficas que presenta House Bentley (13) y se obtuvieron los intervalos del 95% de confianza, para en el caso de los controles (1%), esa proporción adopta el valor de 6%, y para los asmáticos (2%), adopta el valor de 8%, por lo cual en nuestro trabajo no se encontró diferencia estadísticamente significativa de alergia a la penicilina entre asmáticos, como grupo de los atópicos, que entre la población no atópica.

COMENTARIOS

La alergia o hipersensibilidad a la penicilina se produce en determinados pacientes, en los que la exposición a ésta condiciona la producción de anticuerpos específicos, linfocitos sensibilizados o ambos, contra sus metabolitos u otros componentes; sólo deben considerarse alérgicas las reacciones mediadas por mecanismos inmunes. La penicilina G puede originar todos los tipos de reacciones alérgicas según la clasificación de Coombs y Gell (1) y (4).

- Las reacciones tipo I (hipersensibilidad inmediata) están relacionadas con anticuerpos de la clase IgE; se dividen en: a) reacciones inmediatas, consisten en urticaria y todo el espectro de la anafilaxia (sibilancias, edema laríngeo y choque anafiláctico); por lo general comienzan en los 30 minutos siguientes a la administración; esta reacción se puede predecir en un paciente sensibilizado, con la introducción directa de los derivados antigénicos de la penicilina en la piel del paciente. Esta reacción se debe a la formación de puentes de anticuerpos IgE y exige que el material para la prueba cutánea posea por lo menos 2 determinantes antigénicos por molécula, como es el caso de la penicilina; después de preparada una ampolla de penicilina G (disuelta, lista para aplicar), se empiezan a formar los derivados antigénicos de ésta (14).

En nuestra metodología utilizamos la prueba después del primer día de preparada.

b) Reacciones aceleradas, que comienzan de 2 a 72 horas después de administrar el medicamento, y se manifestaban por urticaria, prurito. Estas se pueden predecir con un reactivo de penicilolipolisina para prueba cutánea, llamado comercialmente PrePen, disponible de EE.UU.; (1) y (2).

- Las reacciones citotóxicas de tipo II son responsables de las anemias hemolíticas y de las trombocitopenias inmunes. Los anticuerpos son de la clase IgG e IgM. Las reacciones de tipo III con complejos inmunes circulantes originan la enfermedad del suero y las vasculitis alérgicas, los anticuerpos son de IgG principalmente. Las reacciones de tipo IV son retardadas y mediadas por células, como la dermatitis de contacto; estas reacciones (II, III, IV) no se pueden predecir con pruebas inmunológicas de laboratorio (demostración de anticuerpos específicos o inmunocomplejos circulantes) (1).

Las enfermedades atópicas son procesos mediados por hipersensibilidad inmediata (IgE), los principales ejemplos de ésta son: la anafilaxia, la rinoconjuntivitis alérgica, urticaria, angioedema, asma, alergia gastrointestinal y la dermatitis atópica; escogimos el grupo de los asmáticos por su gran número y fácil diagnóstico.

En nuestro trabajo, como en la literatura mundial (1) y (3), se reafirma que es más fiel la prueba intradérmica que la historia, para predecir la hipersensibilidad inmediata a la penicilina.

Hay muchos pacientes rotulados como alérgicos a la penicilina, basados en una prueba intradérmica de dudosa técnica y normatización, que nos lleva a falsos positivos.

El pilar del tratamiento de las reacciones alérgicas inmediatas es la adrenalina y los antihistamínicos; ya en las reacciones tipo II, III, IV, se requieren los corticosteroideos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) LAWLOR Jr. G.J., FISCHER T.J. Manual de alergia e inmunología. Versión española de la

original norteamericana. Little, Brown and Company Boston, 1985, p. 30-33, 200-201.

- (2) SHER THEODORE H. Penicilin Hipersensitivity-A review. Pediatric clinics of North America, Vol. 30, No. 1, february 1983, p. 161-173.
- (3) BURKSTEIN DON A., STRUNK ROBERT C. Manual of clinical problems in asthma, allergy and related disorders. First edition. Littler, Brown and Company, Boston, 1984, p. 3-5, 221-227.
- (4) MONTOYA FERNANDO. Epidemia de alergias a la Penicilina. Revista Viento Nuevo, 1979, p. 23-25.
- (5) GILMAN and GOODMAN. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Interamericana. 6a. edición, 1981, p. 1127.
- (6) ROJAS WILLIAM. "Inmunología". Fondo Educativo Interamericano. 5a. edición, 1983, p. 339.
- (7) NELMON and MONELLI. "Clinical Pharmacology". Macmillan Publishing, second edition, 1978, p. 957.
- (8) MARDONES JORGE. "Farmacología". Editorial Interamericana, segunda edición, 1979, p. 662.
- (9) BELLANTI JOSEPH A. "Inmunología II". Saunders Company, 1978, p. 523.
- (10) FUNDENBERG STITES, CALDWELL WELLS. "Inmunología clínica". Editorial Manual Moderno, 1982, p. 535.
- (11) LOPEZ C. ALMODOVAR. "Reacciones alérgicas a la penicilina". Bol. Asac. Méd. P. Rico, mayo 1979, p. 174-177.
- (12) GREEN GR. and ROSEN BLUM A. "Report of the penicillin study group American Academy of Allergy". J. Allergy Clin. Immunol. 48: 331, 1971.
- (13) HOUSE BENTLEY. Biometrika tables for statisticians. 3a. edition. volum. I. London, Tabla 44, 1966.
- (14) A. JAEGER, B. RIHN. "Inmunogenicidad y antigenicidad de la penicilina". La Presse Medicale. Edición Latinoamericana. Tomo 6. No. 1-2, 1984, p. 4-5.