

Sensibilización a los alérgenos de las penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas

Olimpio Rodríguez-Santos,^{1*} Ricardo Olea-Zapata,² Nora Elizabeth Vite-Juárez,³ Carlos Alberto Gonzales-Saravia,⁴ Raúl Alberto Rojas-Galarza,⁴ Alfredo Martín Laurrabaquio-Miranda,⁵ José Alberto Díaz-Zúñiga⁶

¹ Servicio de Alergia, Policlínico Universitario Docente Previsora. Camagüey, Cuba.

² Clínica Pediátrica Carita Feliz. Piura, Perú.

³ Hospital Jorge Reátegui Delgado. Piura, Perú.

⁴ Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

⁵ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. México DF, México.

⁶ Laboratorio Policlínico San Juan de Miraflores. Lima, Perú.

email: olimpio49@gmail.com

Los antibióticos β -lactámicos son los más utilizados, dada su eficacia para patógenos bacterianos comunes y su precio relativamente bajo. Para evaluar la sensibilización a los alérgenos mayores y menores de la penicilina en pacientes que padecen enfermedades alérgicas, se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles, en el universo de 458 individuos derivados al Servicio de Alergia Previsora (Camagüey, Cuba), desde enero del 2010 hasta noviembre del 2016. Se seleccionó una muestra de 178 niños y adultos con el diagnóstico de asma, rinitis y urticaria de las edades 6 a 60 años. Los que tenían antecedentes, no confirmados, de alergia a penicilinas se consideraron casos ($n=60$) y los que no tenían el antecedente controles ($n=118$). Toda la muestra tenía pruebas de Prick positivas a uno o más de los ácaros domésticos *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*, así como a algún alimento. Un grupo de ellos también resultaron positivos a PPL y MD. Se distribuyeron los pacientes en sensibilizados o no con los alérgenos PPL y MD. La prevalencia general de alergia a las penicilinas fue de 24,15% (15,7% en los casos y 8,9% en los controles). La prueba DAP® - Penicilinas mostró mayor número de positivos en los casos que en los controles ($p=0,037$, $OR=5,21$). Del total de alérgicos a las penicilinas, el mayor número de pacientes correspondieron al sexo femenino ($p=0,031$). El test cutáneo con alérgenos PPL y MD puede confirmar el diagnóstico de alergia a penicilinas en pacientes atópicos.

Palabras clave: β -lactámicos, alergia a penicilinas, prick test, atópicos.

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 sea, el grupo de las penicilinas, los medicamentos que ocasionan mayor número de eventos adversos, sumado a su propia capacidad alérgica.

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; ello se atribuye

a que algunos brotes en piel, son coincidentes con la administración de penicilinas, sin que se tengan en cuenta infecciones virales, así como ciertos tipo de alimentos que no han sido descartados como posible causa (2).

El impacto de alergia a penicilinas en los registros de pacientes hospitalizados viene dado, entre otras razones, porque un elevado grupo de estos enfermos utilizan medicamentos alternativos, de mayor costo, y se asocian con alto riesgo de readmisión a los centros de salud (3, 4).

Por otro lado, en estudios realizados para evaluar la prevalencia de alergias inducida por fármacos en pacientes que asistieron a servicios hospitalarios, se ha visto que las alergias más frecuentes fueron hacia las

* Especialista de II Grado en Alergología. Prof. Auxiliar Inmunología Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Investigador Auxiliar.

penicilinas (12,8%) (5). No obstante ello, las reacciones a penicilinas en diferentes grupos de enfermos y en la población general precisa de mejor documentación, sobre todo en aquellos individuos que padecen enfermedades alérgicas.

A las consultas de alergia son remitidos pacientes con urticaria crónica y otras enfermedades, que muchas veces, expresan ser alérgicos a las penicilinas, sin la certeza de que así lo sea. Por otro lado, se ha visto que la prevalencia de alergia a la penicilina, auto informada, en pacientes con urticaria crónica es aproximadamente 3 veces mayor que en la población general (6).

El objetivo de esta investigación 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 alérgicos mayores PPL (Benzylpenicilloyl-octa-L-lysine) y menores MD (Sodium Benzylpenilloate) de las penicilinas; teniendo en cuenta, que aquellos individuos que refieren presentar alergia a penicilinas y los que no lo refieren, pueden estar sensibilizados a los beta-lactámicos.

Materiales y Métodos

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 del servicio de Alergología en el policlínico universitario docente de Previsora, Camagüey, Cuba.

El universo de estudio fueron 458 individuos derivados al servicio desde enero del 2010 hasta noviembre del 2016. Lo conformaron aquellos pacientes con algún tipo de manifestación alérgica que, atendiendo a sus características, se consideró necesario realizar pruebas cutáneas con aeroalérgenos, alimentos, así como con polvo liofilizado de PPL y MD.

Tipo de estudio

El estudio fue observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles. 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 de las edades 6 a 60 años. Los pacientes que tenían antecedentes, no confirmados, de alergia a penicilinas se consideraron casos. O sea, los que asociaron alguna manifestación clínica con la administración de penicilinas (n=60). Y, los que no tenían el antecedente fueron considerados controles (n=118).

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 como:

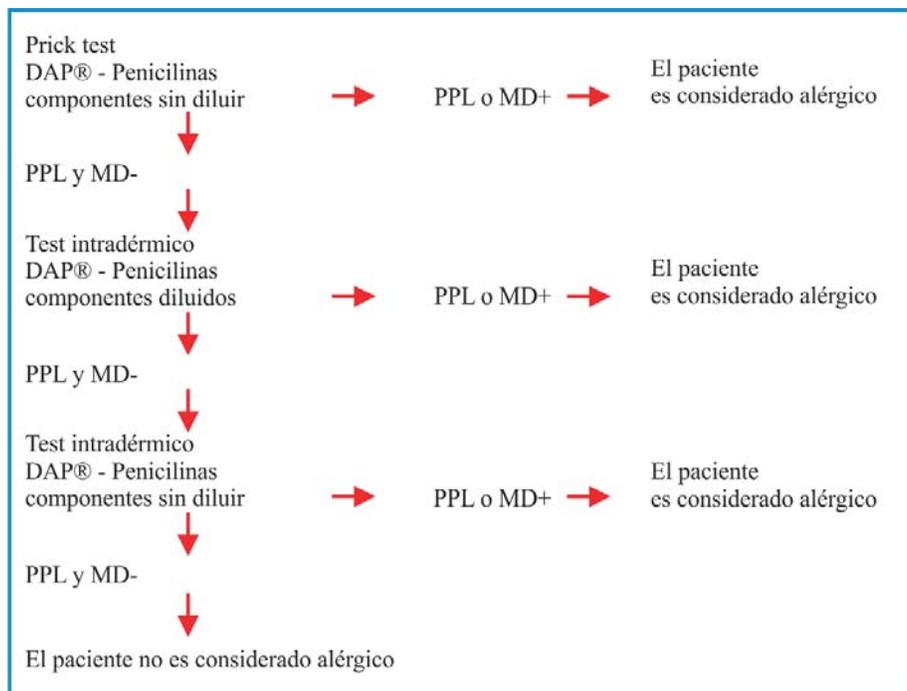


Fig. 1. Algoritmo para realizar test cutáneo con DAP® - Penicilinas.

suspender, siete días antes, antihistamínicos anti H1 (cetirizina, clorfeniramina, desloratadina, difenhidramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina...); un día antes, suspender los antihistamínicos anti H2 (cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina); 48 horas antes, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clormiprimina...); 48 horas antes, 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 de los laboratorios Diater de Argentina, cuya punta mide 1,0 mm, como recomienda Morrow-Brown (7). Con el liofilizado de PPL y MD de penicilinas (suministrado por Diater Laboratorios S.A., Madrid), por la metodología que recomienda la evaluación de la sensibilidad a determinantes de la bencilpenicilina, mediante pruebas cutáneas de Prick e intradérmicas siguiendo los pasos de la técnica para DAP® - Penicilinas (8), como aparece en la Figura 1.

Para el Prick se aplicó una gota de cada uno de los alérgenos 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. Se midió el diámetro máximo y mínimo y se calculó la media. La prueba fue positiva si el diámetro del habón para los extractos alérgenos fue \geq 3 mm.

Para la intradérmica se utilizaron jeringas de tuberculina de 1 mL con 0,1 mL de solución de prueba. La aguja en ángulo de 10 a 15 grados, con el bisel hacia abajo hasta que penetró todo el contenido en el interior de la piel. Se inyectó 0,02-0,05 mL a nivel de la dermis. Las diluciones empleadas para los determinantes antigénicos fueron a

razón 1:100 y 1:10, según las características clínicas del paciente.

El tamaño del habón y eritema se leyó a los 15 a 30 min. Se midió el diámetro máximo y mínimo y se calculó la media. Si el diámetro del habón fue superior a 3 mm, se consideró positiva la prueba.

Se distribuyeron los pacientes en sensibilizados o no con los alérgenos PPL y MD.

Variabes que se analizaron

Las variables analizadas fueron edad, sexo, antecedentes de alergia a la penicilina y valores positivos y negativos del Prick test e intradérmica.

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).

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.

Aspectos éticos

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

Resultados

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

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) según los resultados del test con DAP® -

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

| Edades (años) | Casos | | Controles | |
|---------------|-----------|----------|-----------|----------|
| | Masculino | Femenino | Masculino | Femenino |
| 6 - 18 | 11 | 9 | 22 | 21 |
| 19 - 60 | 21 | 19 | 30 | 45 |

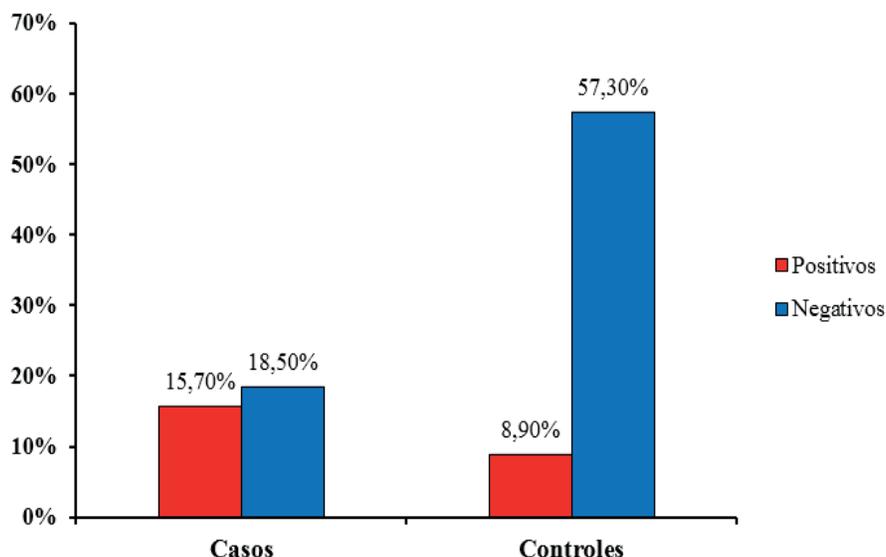


Fig. 2. Distribución de la muestra según resultados del test con DAP® - Penicilinas.

Penicilinas ($p=0,037$), para un OR de 5,21; IC de 95,0%: 2,50 - 10,84 (Fig. 2).

Del total de alérgicos a las penicilinas, el mayor porcentaje de pacientes fue de 16,29% ($p=0,031$) y correspondieron al sexo femenino (Fig. 3).

Discusión

La alergia a los antibióticos β -lactámicos, es la causa más frecuente de alergia a 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 (1).

Los pacientes que tenían antecedentes de alergia a penicilinas, no confirmada, presentaron una asociación mayor a ser alérgicos a las penicilinas que los que no tenían el antecedente. Resultado que coincide con el trabajo realizado por Harandian y colaboradores (2016), no así con las investigaciones realizadas por Chen (2017), vanDijk (2016) y Zhou (2016) (1, 3-5), aunque los diseños de cada estudio fueron diferentes y no se trataba de pacientes con enfermedad alérgica.

El porcentaje de pacientes, en los casos, positivos a las penicilinas, es similar al porcentaje de los negativos en este mismo grupo; lo que concuerda con la investigación realizada por Blumenthal y colaboradores, en el que se demuestra que la supuesta alergia a la penicilina, reportada por los pacientes, no conlleva una incapacidad para tolerar este antibiótico, luego de las pruebas

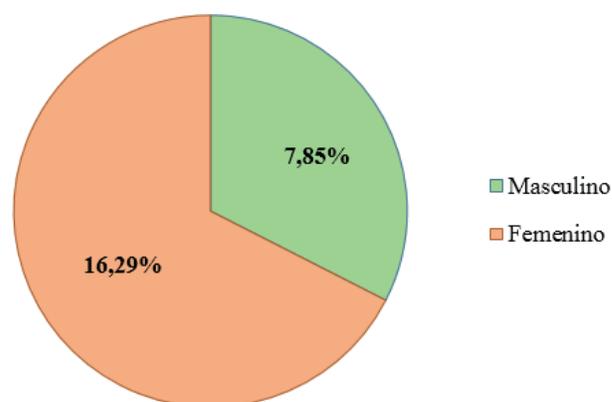


Fig. 3. Distribución de pacientes positivos al test con DAP® - Penicilinas según sexo.

pertinentes (9). Por otra parte, los pacientes que reportan alergia a la penicilina reciben antibióticos alternativos que pueden ser de mayor espectro, más tóxicos o menos eficaces (9, 10). Esto podría evitarse si se realizara el test con DAP® - Penicilinas a este grupo de individuos.

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, dado su alto riesgo de alergia (11, 12).

En relación a la prevalencia de alergia a penicilinas los resultados de este estudio son superiores a los hallados en otras investigaciones (1, 13); mientras que Mota y colaboradores (2016), reportan resultados que se asemejan a los nuestros (14).

Con relación al sexo varios estudios describen que las mujeres presentan más reacciones a las penicilinas que

los hombres coincidiendo con los hallazgos de esta investigación (15-20).

Existe coincidencia también, 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 (19, 20).

Se concluye que el test cutáneo con alérgenos PPL y MD puede confirmar el diagnóstico de alergia a penicilinas, en pacientes que padecen enfermedades alérgicas y que han sospechado, alguna vez, presentar alergia a penicilinas por asociación de alguna manifestación clínica con la administración de penicilinas y también en aquellos que nunca lo revelaron.

Referencias

- Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and metaanalysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med*. 2016;128(6):557-62.
- Knezevic B, Sprigg D, Seet J, Trevenen M, Trubiano J, Smith W, et al. The revolving door: antibiotic allergy labelling in a tertiary care centre. *Intern Med J*. 2016;46(11):1276-83.
- 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*. 2017;5(3):686-93.
- vanDijk 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*. 2016;4(5):926-31.
- Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, Bates DW. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016;71(9):1305-13.
- Silverman S, Localio R, Apter AJ. Association between chronic urticaria and self-reported penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(4):317-20.
- Brown HM, Su S, Thantrey N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. *Clin Allergy* 1981;11(1):95-8.
- Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. EAACI interest group on drug hypersensitivity Position paper: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- 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*. 2015;115(4):294-300.
- 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*. 2016;116(2):134-8.
- Trubiano JA, Cairns KA, Evans JA, Ding A, Nguyen T, Dooley MJ, Cheng AC. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. *BMC Infect Dis*. 2015;15:572. doi: 10.1186/s12879-015-1303-3.
- Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, Schwartz BS. Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2017;47(2):236-44.
- Chu S, Yu H, Chen Y, Chen Q, Wang B, Zhang J. Periconceptional and Gestational Exposure to Antibiotics and Childhood Asthma. *PLoS One* 2015 Oct 21;10(10):e0140443. doi: 10.1371/journal.pone.0140443
- Mota I, Gaspar Â, Chambel M, Piedades S, Morais-Almeida M. Hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: a three-year study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(6):212-9.
- Trubiano JA, Pai-Mangalore R, Baey YM, Le D, Graudins LV, Charles PG, Johnson DF, Aung AK. Old but not forgotten: Antibiotic allergies in General Medicine (the AGM Study). *Med J Aust* 2016;204(7):273. doi: 10.5694/mja15.01329
- Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(3):273-9.
- 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*. 2016;26(2):100-5.
- Manuyakorn W, Singvijarn P, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Rerkpattanapit T, Sasisakulporn C, et al. Skin testing with β -lactam antibiotics for diagnosis of β -lactam hypersensitivity in children. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2016;34(3):242-7.
- Weisser C, Ben-Shoshan M. Immediate and non-immediate allergic reactions to amoxicillin present a diagnostic dilemma: a case series. *J Med Case Rep* 2016;10:10. doi:10.1186/s13256-016-0801-2.
- Rosenfield L, Kalicinsky C, Warrington R. A 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* 2015;11:34. doi:10.1186/s13223-01.

Sensitization to penicillin allergens in patients suffering from allergic diseases

Abstract

β -lactam antibiotics are the most widely used, given their efficacy for common bacterial pathogens and their relatively low price. To evaluate sensitization to major and minor allergens of penicillin in patients suffering from allergic diseases, an observational, analytical study of cases and controls was carried out in the universe of 458 individuals referred to the Previsora Allergy Service (Camagüey, Cuba) from January 2010 to November 2016. A sample of 178 children and adults aged 6 to 60 years diagnosed with asthma, rhinitis and urticarial was selected. Those who had a medical history, not confirmed, of allergy to penicillins were considered cases (n=60) and those who did not have the antecedent were the controls (n=118). All the sample had positive Prick tests to one or more of the house mites *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicalis*, as well as against some foods. Some individuals were also positive for PPL and MD. Patients were distributed in sensitized or not with the allergens PPL and MD. The general prevalence of allergy to penicillins was 24.15% (15.7% in cases and 8.9% in controls). The DAP® - Penicillins test showed a greater number of positives in cases than in controls (p=0.037; OR=5.21). The largest number of patients allergic to penicillins corresponded to the female sex (p=0.031). The skin test with allergens PPL and MD can confirm the diagnosis of allergy to penicillins in atopic patients.

Keywords: β -lactam antibiotics, penicillin allergy, prick test, atopics.

Recibido: Enero de 2018

Aceptado: Febrero de 2018