

Alergia a β -lactámicos

M. ANTONIETA GUZMÁN M, JESSICA SALINAS L,
PAOLA TOCHE P y ALEJANDRO AFANI S.

Allergy to betalactams

Betalactams allergy is the first cause of drug allergy in the world. In Chile cutaneous test are performed without considering international standardizations. This review focuses in betalactam allergy diagnosis and its management. Betalactams allergic reactions can be classified according to their temporal profile, into immediate, accelerated or late reactions which coincides with symptoms and pathogenic mechanisms. Most of immediate and accelerated reactions are mediated by specific IgE, with symptoms of immediate hypersensitivity. Toxicodermies and maculo-papular exanthemas are expression of late reaction, late hypersensitivity is probably the main mechanism in the pathogenesis of these reactions. Allergens which cause immediate hypersensitivity reactions to betalactams can be major determinants (75% of the cases), minor determinants or the side chains of the suspected drugs. The study of allergic patients includes specific IgE, skin and challenge tests. The objectives of his evaluation are to detect crossed reactivities or uni-sensibilizations, and to authorize or forbid the utilization of a specific drug or its alternatives.

Key words: Betalactams, Allergy, Skin test, Challenge test, Diagnosis, Management.

Palabras clave: Betalactámicos, Alergia, Test cutáneo, Test de provocación, Diagnóstico, Manejo.

Introducción

Las alergias medicamentosas corresponden a reacciones adversas relacionadas a una particular respuesta inmunológica del organismo, dosis independientes, difíciles de predecir^{1,2}.

La alergia a los fármacos β -lactámicos es la más frecuente alergia medicamentosa, representando alrededor del 30% de éstas² seguida por la alergia a antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares y otros.

Este grupo de antimicrobianos es el más utilizado en la práctica clínica por tener un buen espectro antibacteriano y una baja toxicidad. En la actualidad, hay más de cincuenta β -lactámicos comercializados en casi todos los países del mundo. La alergia a β -lactámicos está claramente producida por distintos mecanismos inmunológicos^{3,4}, destacando la hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, lo que tiene implicancias en el tipo de estudio realizado a los pacientes que presentan clínica relacionada.

Epidemiología y factores de riesgo para alergia a β -lactámicos

El 10% de los pacientes hospitalizados tiene historia de reacciones alérgicas a penicilinas; se considera que la prevalencia de alergia a estos fármacos es de aproximadamente 2% por tratamiento y que las reacciones anafilácticas secundarias a su utilización ocurren en 1 de 5.000 a 10.000 tratamientos, con una mortalidad de 1 en 50.000 a 100.000 tratamientos¹.

Distribución familiar. Debe establecerse el antecedente parental de alergia a fármacos, ya que los hijos de pacientes alérgicos a fármacos tienen 10 veces mayor posibilidad de efectuar estas reacciones, con respecto a la población general¹.

Exposiciones previas como factor de riesgo. Podemos destacar que 0,45% de los pacientes que nunca han recibido una inyección de penicilina y que tienen un test cutáneo negativo para este fármaco y sus metabolitos, harán una reacción alérgica al recibir una primera inyección. En cam-

bio, los pacientes previamente expuestos, aún con tests cutáneos negativos y habiendo tenido tolerancia al fármaco administrado, tienen 10 veces más posibilidades de presentar una reacción alérgica ante una nueva exposición⁴. La exposición previa representa un riesgo de sensibilización, la que puede ocurrir al mismo fármaco o a otro de reactividad cruzada.

Claramente, las reacciones alérgicas a β -lactámicos no se han relacionado con un fenotipo HLA particular ni tampoco con atopia, que representaría sí, como para el resto de los fármacos, un riesgo de reacciones alérgicas de mayor severidad. Factores como la raza o el sexo tampoco tendrían relación con una diferente frecuencia de reacciones a β -lactámicos, pero, la mayor parte de ellas se observa en la edad adulta, particularmente en el grupo entre 20 y 49 años^{4,6}. Respecto a las vías de administración en un paciente previamente sensibilizado, las formulaciones parenterales representan un mayor riesgo que las dadas por vía oral. Por otra parte, a mayor dosis y frecuencia de utilización, mayor es la posibilidad de sensibilización por un mecanismo inmunológico¹.

La sensibilización a hongos *Penicillium* no es un factor de riesgo para desarrollar alergia a penicilinas⁷.

El perfil de los fármacos β -lactámicos causales de reacciones alérgicas está cambiando. En España por ejemplo, durante 1994 el consumo de penicilina G fue de 1.311.300 unidades, mientras que de aminopenicilinas fue de 268.551.000 unidades, representando amoxicilina el 95% de estas últimas⁸. Por lo tanto, el hecho de que las aminopenicilinas se hayan constituido en los principales agentes causales de reacciones alérgicas dentro del grupo⁸, parecía esperable, de acuerdo a la frecuencia de su utilización.

Estructura y determinantes antigénicos de los β -lactámicos

Este grupo de fármacos incluye a penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactámicos,

cefems (moxalactam, cefoxitina) y clavatanos (ácido clavulánico).

La estructura general de estos fármacos corresponde a un anillo β -lactámico^{9,10} unido a un segundo anillo que varía en cada grupo:

- anillo tiazolidínico para penicilinas.
- anillo dihidrotiazona para cefalosporinas.
- anillo de 5 carbonos para carbapenems.

Los monobactámicos poseen sólo un anillo, de tipo β -lactámico.

La estructura de algunos de estos fármacos está esquematizada en la Figura 1. Con la letra A se designa al anillo β -lactámico.

Otro elemento estructural importante está representado por las cadenas laterales, unidas habitualmente a un grupo amino ubicado en la posición 6 del anillo β -lactámico (R1) de las penicilinas o al segundo anillo en el caso de las cefalosporinas y carbapenems (R2 o R3). En el caso de los monobactámicos, todas las cadenas laterales están unidas, obviamente, al anillo β -lactámico.

Algunos fármacos pueden tener una reactividad alérgica elevada dada por la comunidad de sus cadenas laterales (Tabla 1)^{2,4}, un ejemplo lo representan amoxicilina y cefadroxilo. Los clavatanos no tienen cadena lateral.

Las reacciones alérgicas a β -lactámicos tienen mediación inmune y se producen a través de la haptación directa de proteínas orgánicas transportadoras^{3,4,9,10} por parte de los fármacos o metabolitos involucrados. Se denomina haptenos a sustancias de bajo peso molecular, habitualmente menores de 1.000 D, que requieren unirse a una proteína transportadora para que el complejo hapteno-transportador sea presentado por una célula presentadora de antígenos a un linfocito, en el contexto de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad-HLA. En este caso, la unión del hapteno y de la proteína transportadora es de tipo covalente, y la proteína transportadora puede ser de origen sérico o celular (de membrana, nuclear, de organelos, etc). Este me-

Tabla 1. Fármacos β -lactámicos que comparten cadenas laterales

Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Amoxicilina	Cefadroxilo		
Ampicilina	Cefalexina		
Piperacilina	Cefoperazona		
Aztreonam	Ceftazidima		
Bencil penicilina	Cefalotina	Cefamandol	Cefaloridina

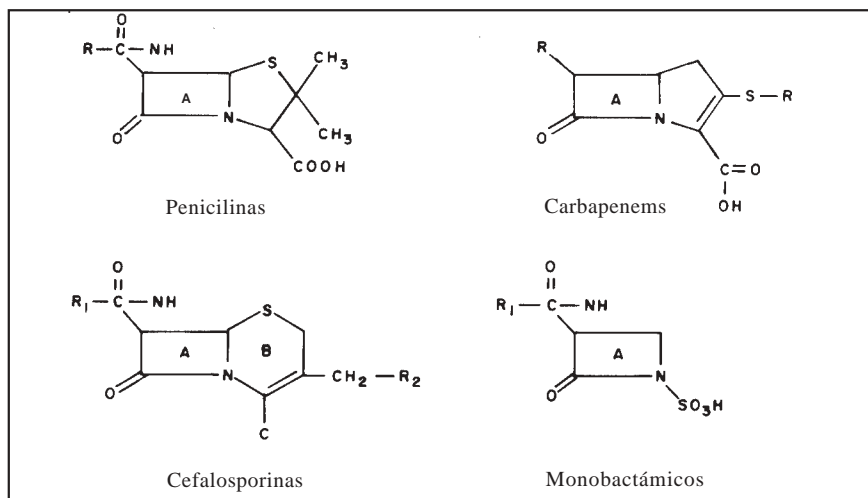


Figura 1. Estructura química de los β -lactámicos.

canismo ha sido claramente demostrado para penicilinas y cefalosporinas y sus metabolitos, que actúan como haptenos, en correspondencia con su bajo peso molecular^{3,4,11}. En la medida que se desarrollan nuevos β -lactámicos se genera un mayor número de estructuras químicas haptenicas, susceptibles de conjugarse con un transportador y de ser reconocidas por el sistema inmune. Otra posibilidad es que se produzca una unión inestable, no covalente, entre el hapteno y el complejo HLA de clase II, en la superficie de células presentadoras de antígeno. Este mecanismo ha sido demostrado para bencilpenicilina y amoxicilina, entre otros fármacos¹².

Los diferentes haptenos derivados de penicilinas (Figura 2) son generados bajo condiciones fisiológicas. La apertura del anillo β -lactámico, común a toda la familia, genera el determinante **peniciloil o bencilpeniciloil (BPO)**, o *determi-*

nante mayor de las penicilinas, que recibe esta denominación por representar el 95% (por peso) de las formas haptenicas que se combinan irreversiblemente con proteínas^{4,9} y que son finalmente responsables de la mayor parte (75%) de las reacciones de hipersensibilidad inmediata⁴ por este tipo de fármacos, particularmente las reacciones urticariales. La penicilina es también degradada a otros determinantes antigénicos, que representan el 5% de los metabolitos, por lo cual reciben el nombre de *determinantes menores*^{3,4,9,14}. Entre estos últimos podemos mencionar al ácido peniciloico, penicilenato, penicilanil, penamaldato, penaldato, d-penicilamida y penicoil. Además existen otros determinantes menores, de estructura aún desconocida, lo que puede dificultar el estudio de estas reacciones. Los determinantes menores están asociados principalmente a reacciones anafilácticas, y de allí la importancia de

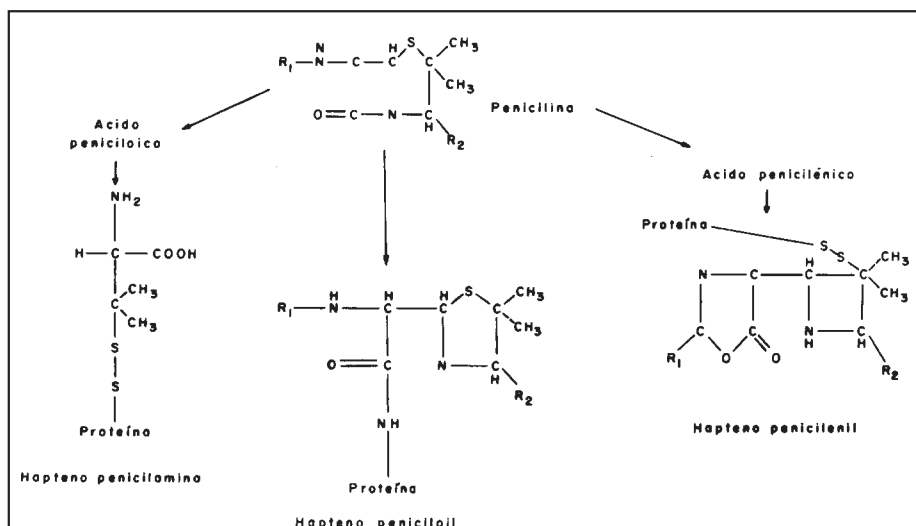


Figura 2. Determinantes haptenicos derivados de la penicilina.

estudiarlos. Actualmente se dispone comercialmente de ambos tipos de determinantes para test cutáneos: BPO acoplado a polilisina (peniciloil poli lisina-PPL) y mezcla de determinantes menores (MDM - Allergophen®, de Allergopharma, Merck, Darmstadt, Alemania). Por lo tanto, el resto de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (25%) se consideran causadas primordialmente por una respuesta inmunológica contra los determinantes menores, y en algunos casos, contra las cadenas laterales de los fármacos involucrados. Se ha implicado a la cadena lateral de las aminopenicilinas en reacciones alérgicas y se han demostrado anticuerpos dirigidos contra éstas¹⁵. Sin embargo, parece que el antígeno en este caso debe incluir otra parte de la molécula como es el anillo tiazolidina. En todo caso, la sensibilización a cadenas laterales origina reacciones alérgicas a uno o a pocos fármacos de este grupo (los que compartan cadenas laterales).

Los determinantes antigénicos en cefalosporinas están mucho menos estudiados. Además las cefalosporinas son más inestables y experimentan un metabolismo más intenso que las penicilinas, dando origen a nuevos antígenos^{16,17}. Las cadenas laterales también son inmunogénicas y al igual que en el caso de las aminopenicilinas, pueden ser responsables de monosensibilizaciones o de sensibilizaciones cruzadas entre fármacos que comparten la misma cadena lateral.

Reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas

Todos los β -lactámicos tienen la posibilidad de despertar reacciones inmunológicas cruzadas entre sí. Sin duda, y en relación a la frecuencia de su utilización, las más estudiadas son las reacciones cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de primera generación es alta^{2,9,14}, algunos autores han reportado cifras de 50%¹⁸. La reactividad es mayor en personas de extrema hipersensibilidad, así lo demuestra la presencia de tests cutáneos positivos tanto a penicilinas como a cefalosporinas, cuya frecuencia es significativamente más alta en niños con anafilaxia inducida por β -lactámicos, en comparación a niños alérgicos que reportan otras reacciones¹⁷. Ello sugiere que la anafilaxia es un factor de riesgo mayor de sensibilización a determinantes alérgicos de reactividad cruzada de β -lactámicos, como también se ha demostrado en adultos¹⁹⁻²². La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de segunda y tercera generación es progresivamente menor, existiendo series donde se acerca a 0%. En promedio, se

considera que la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es de ~10%². En la comprensión de la reactividad cruzada deben tomarse en cuenta distintas posibilidades de comunidad antigénica: determinantes mayores, menores o cadenas laterales, lo que implica estar atento a revisar las estructuras químicas de cada uno de estos fármacos y de los determinantes que sean conocidos. En todo caso, se considera que la reactividad aislada a cefalosporinas de tercera generación es del orden de 2%¹³.

La reactividad clínica cruzada entre alérgicos a penicilina y cefalosporinas con distinta cadena lateral se puede cifrar entre muy infrecuente y 10%.

La reactividad clínica entre pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas con la misma cadena lateral se puede duplicar e incluso alcanzar cifras entre 10 y 38%¹³.

Aminopenicilinas y alergia

Las reacciones a aminopenicilinas son selectivas, con buena tolerancia a los otros β -lactámicos, en hasta el 70% de los pacientes en series que efectúan el test de provocación^{23,24} siendo más frecuentes los exantemas máculo-papulares. Ante reacciones anafilácticas selectivas con amoxicilina o ampicilina, los tests cutáneos son negativos para los determinantes mayores y menores, y sólo resultan positivos al utilizar el fármaco original y no sus metabolitos BPO y MDM, lo que ocurre en 7% de los pacientes; la IgE específica para amoxicilina, medida por técnica de RAST inhibición^{23,25} (RAST: *radio allergo sorbent test*), también resulta positiva. En estos casos, la estructura responsable de la reacción es la cadena lateral del fármaco, lo que enfatiza la importancia de incluir los fármacos originales en los protocolos de estudio de estos pacientes, y no sólo los determinantes hapténicos derivados de su metabolismo. Es importante conocer el listado de fármacos que comparten esta estructura, para contraindicarlos. Sin embargo, se han descrito pacientes alérgicos a amoxicilina que toleran cefalosporinas con igual cadena lateral¹⁷, lo que hace pensar que otras estructuras químicas cercanas a la cadena lateral, comunes a ambos fármacos, están actuando como alérgenos.

Desde otro ángulo, debemos recordar la altísima ocurrencia de exantemas aparecidos durante el curso de enfermedades virales de la infancia, y que son equivocadamente atribuidos al uso concomitante de aminopenicilinas, es el caso del exantema súbito del lactante. Estas cifras alcanzan casi a 100% en pacientes que reciben ampicilina en el curso de una mononucleosis infecciosa (M.I.)³.

Tabla 2. Tipos de reacciones clínicas a β -lactámicos, perfil temporal y mecanismos

Tipo de reacción	Mecanismo inmunológico	Síntomas
Inmediata (< 1 hr)	Mediada por IgE	Urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia
Acelerada (1 a 72 hrs)	Mediada por IgE (> parte)	Principalmente urticaria
Retardada (> 72 hrs)	Mediada por anticuerpos Mediada por complejos inmunes Mediada por linfocitos	Citopenias Enfermedad del suero Exantemas máculo-papulares, dermatitis de contacto, toxicodermias

En el caso de la M.I. existe un microambiente particular, con una mayor secreción de interferón gamma, lo que condicionaría una fragilidad de los queratinocitos a la respuesta citotóxica de linfocitos T sensibilizados^{26,27}. Existe también una sobreexpresión de HLA de clase II, lo que favorece la presentación del fármaco a los linfocitos T y una respuesta linfocitaria policlonal inducida por éste. Es importante tener en cuenta estos conceptos para que el paciente no quede catalogado como alérgico a aminopenicilinas y se estudie la tolerancia a estos fármacos una vez superada su infección viral aguda. Más del 50% de los pacientes que presentan un exantema máculo-papular en el curso de una virosis donde se han administrado aminopenicilinas tienen un estudio posterior negativo^{3,9}, que incluye pruebas de provocación con el fármaco implicado.

Reactividad cruzada entre otros β -lactámicos

Los carbapenems tienen un alto grado de reactividad cruzada con el resto de los β -lactámicos, y son fármacos a evitar en caso de alergia a penicilinas²⁸. Es muy probable que su reactividad cruzada esté dada por una respuesta dirigida contra determinantes menores, varios de ellos no bien conocidos y por lo tanto, no disponibles para pruebas cutáneas. Por esta razón, la conducta más apropiada es evitar su utilización en un paciente alérgico a penicilinas, aunque las pruebas cutáneas con el fármaco original resulten negativas.

Respecto a los monobactámicos, cuyo prototipo es aztreonam, contienen un anillo monocíclico β -lactámico y una cadena lateral. A pesar de que los determinantes antigénicos generados son análogos a los del resto de los β -lactámicos, se han descrito reacciones selectivas a aztreonam por una parte, y por otra, pacientes alérgicos a β -lactámicos no monobactámicos que toleran²⁹ la administración de aztreonam. Dado que aztreonam

y ceftazidima comparten la misma cadena lateral, se han descrito casos de reactividad cruzada entre ambos³⁰.

Mecanismos de hipersensibilidad y clínica

Se estima que los β -lactámicos pueden producir reacciones de hipersensibilidad por los cuatro mecanismos conocidos de la clasificación de Gell y Coombs y probablemente también, por mecanismos aún no aclarados¹⁻⁴ (Tabla 2).

Las reacciones más frecuentes y serias son aquellas mediadas por hipersensibilidad inmediata de tipo I, con presencia de IgE específicas responsables de estas reacciones.

De todos los fármacos, penicilina es la causa más frecuente de anafilaxia. Las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata incluyen urticaria, angioedema y broncoespasmo, entre otras. Estas reacciones pueden presentarse dentro de la primera hora de utilizado un fármaco (**reacciones inmediatas**) o entre 1 y 72 horas después de su uso (**reacciones aceleradas**). Si bien la mayor parte de las reacciones aceleradas se consideran mediadas por IgE (al igual que las reacciones inmediatas), pueden incluirse en este grupo algunos exantemas máculo-papulares y otras reacciones que se inicien dentro de este plazo⁴, que no correspondan a un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I.

La anemia hemolítica es una infrecuente complicación de las terapias con altas dosis de penicilina. Ella está mediada por un mecanismo de tipo II en que se une un anticuerpo de isotipo IgG contra penicilina o sus metabolitos, a proteínas en la superficie del eritrocito^{4,9}. La hemólisis se desarrolla a través de un mecanismo de “espectador inocente”, con participación del complemento.

En pacientes que reciben dosis altas de fenoximetilpenicilina (penicilina oral) en forma prolongada (2 g diarios durante 18 días), el 80%

desarrolla anticuerpos de tipo IgG y 20% desarrolla anticuerpos de tipos IgG e IgE contra el fármaco⁴, lo que en la gran mayoría de los casos no tiene una traducción clínica. De este modo, se considera que la cuantificación de IgG específicas a β -lactámicos no tiene valor diagnóstico en reacciones alérgicas inmediatas a estos fármacos ya que están presentes en muchos individuos no alérgicos, y su presencia es más bien un marcador de contacto con el fármaco.

Ocasionalmente los pacientes desarrollan neutropenia y trombocitopenia inducida por penicilina, por mecanismos análogos a los que producen anemia hemolítica.

Se han descrito casos de enfermedad del suero en relación a la utilización de β -lactámicos -cuyo mecanismo está asociado a la producción de complejos inmunes o hipersensibilidad de tipo III- y en particular a cefaclor^{2,31,32}, una cefalosporina de segunda generación, en niños pequeños (edad promedio 3,8 años). Esta enfermedad se caracteriza por rash, fiebre, adenopatías, artralgias e incluso proteinuria, síntomas que se presentan en la primera o segunda semana de tratamiento, pero pueden ocurrir más precozmente o incluso, después de finalizar la terapia con este agente. Se ha invocado, en este caso particular, un origen tóxico metabólico, a través de metabolitos originados por acción del citocromo P-450. No se ha descrito reactividad cruzada con otras cefalosporinas por lo cual sólo debe contraindicarse a futuro el fármaco implicado.

Un gran número de reacciones cutáneas se presentan después de 72 horas de la utilización de un β -lactámico, que por su perfil temporal se han denominado reacciones tardías o retardadas e incluyen diversos cuadros: exantemas máculo-papulares (> 75% de las reacciones tardías, generalmente asociadas a la utilización de aminopenicilinas), exantemas fijos medicamentosos, exantemas descamativos, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eczemas medicamentosos mediados por mecanismos de tipo IV (generalmente asociados a administraciones tóxicas del fármaco). Además, son clasificables dentro de este perfil temporal los compromisos órgano específicos por fármacos (hepatitis, nefritis y neumonitis) y las reacciones de tipo II y III que se inician después de 72 horas de comenzado un tratamiento.

Es importante destacar que un primer tratamiento con un β -lactámico, en un individuo que no los ha utilizado previamente, puede constituir la oportunidad de sensibilización al mismo¹. En

este caso, lo más probable es que la manifestación clínica comience después de varios días de su utilización.

El mecanismo de los exantemas máculo-papulares y toxicodermias en general no está claramente definido, pero existe un número creciente de evidencias^{26,27,33} que apoyan un mecanismo celular o mixto, con participación de linfocitos T específicos de los fármacos o metabolitos incriminados, lo que también repercute en la forma de estudiar estos cuadros clínicos.

Diagnóstico de alergia a β -lactámicos

Una exhaustiva historia clínica es primordial a la hora de enfrentar el estudio de un paciente que ha presentado una reacción que posiblemente se relaciona a la utilización de un β -lactámico. En primer lugar, las características clínicas de la reacción deben ser sugerentes, lo mismo que su relación temporal. También debe interrogarse sobre la utilización de otros fármacos que puedan ser inculcados como causales de la reacción (por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos en el manejo de cuadros febriles), por un lado, o bien, dificultar el manejo de una reacción alérgica severa, como es el caso de los β -bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, que disminuyen la respuesta a la adrenalina.

La presencia de otras patologías, por ejemplo un asma descompensada, puede ser un factor de riesgo para desarrollar una reacción de mayor severidad, o bien, el paciente puede atribuir erróneamente un broncoespasmo a la utilización de un determinado fármaco.

El antecedente de una reacción alérgica que ocurrió varios años antes debe ser cuidadosamente interrogado ya que muchas veces existen otras reacciones no mediadas inmunológicamente (reacciones vasovagales, ansiosas, etc), que quedan registradas en la memoria del paciente o sus familiares como reacciones alérgicas. Muchos pacientes relatan además el haberse estudiado con algún test cutáneo, del que habitualmente se desconoce el resultado o no se dispone de un informe que permita evaluar la metodología utilizada.

Cuando una reacción sea sugerente de alergia a β -lactámicos, deberá preguntarse por la tolerancia previa y posterior a otros fármacos del grupo, lo que podría colaborar a establecer la posibilidad diagnóstica de monosensibilizaciones o de reacciones cruzadas dentro de este grupo de fármacos. También deberá establecerse la tolerancia a fármacos alternativos a los β -lactámicos.

En cuadros febriles que han cursado con ma-

nifestaciones cutáneas de tipo exantemáticas, debe preguntarse en especial por el uso de aminopenicilinas y el momento de aparición de las lesiones cutáneas con respecto a la utilización del fármaco.

IgE específicas

El estudio de IgE específicas tiene valor en el diagnóstico de alergia a β -lactámicos, en especial, en reacciones recientes. Por este motivo, en un paciente que acaba de presentar una reacción de hipersensibilidad de perfil inmediato o acelerado, debemos apresurarnos en efectuar esta medición que puede colaborar al diagnóstico, máxime si se tiene presente que las pruebas cutáneas deben posponerse alrededor de 6 semanas desde producida la reacción⁴, para permitir la recarga de mediadores (histamina, leucotrienos y otros) en las células efectoras involucradas (células cebadas y basófilos). Las reacciones retardadas rara vez son mediadas por IgE, estimándose que este porcentaje no supera el 5%^{34,35}.

Respecto a las reacciones que han ocurrido con mucha anticipación, con años de diferencia al episodio actual, los exámenes de mayor rendimiento sin duda son los tests cutáneos y las provocaciones medicamentosas, dada la progresiva negativización de las IgE específicas a β -lactámicos a lo largo del tiempo. Por ello no se recomienda la medición de IgE específica si la reacción supuestamente alérgica ocurrió muchos tiempo antes. El paso del tiempo implica una desaparición de los anticuerpos IgE específicos a estos fármacos y sus metabolitos; la vida media³⁶ de la IgE específica para penicilina varía de 55 a 2000 días. La presencia de IgE específica actual para un fármaco puede determinarse *in vitro*; sin embargo, no debemos olvidar que los tests cutáneos en *prick* e intradermorreacciones también denotan una hipersensibilidad IgE mediada, lo mismo que las reacciones clínicas de hipersensibilidad inmediata, en caso de exposición al fármaco. En aquellos pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a penicilina dentro del año previo al estudio, la reexposición al fármaco conllevará una reacción actual en 90% de los casos; en cambio, si la reacción original ocurrió 10 años antes o más, el riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica disminuye a 30%. Por otra parte, cuando existió una reacción alérgica a penicilina, semiológicamente característica, al menos 10 años antes, 22% de los pacientes presentaban pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata positivas frente a determinantes mayores o menores. Por el contrario, en el mismo estudio, el 93% de pacientes que referían una

reacción inmediata en los 7 a 12 meses previos tenían pruebas cutáneas positivas³⁷.

La determinación de IgE específicas a β -lactámicos puede tener un valor complementario⁹ a los tests cutáneos en 10% de los pacientes (casos en que los tests cutáneos son negativos y las IgE específicas son positivas). La relevancia de la información aportada dependerá de la historia clínica.

La determinación de IgE específicas se realiza por diferentes técnicas, entre ellas podemos mencionar las técnicas de RAST, ELISA y la prueba UNICAP de Pharmacia² considerada actualmente como estándar de oro internacional. Con este último método, se consideran valores negativos aquellos menores de 0,35 kU/l y valores positivos a partir de esa cifra, con un rango de 0,35 a 100 kU/l. Por las razones ya expuestas, la sensibilidad de las IgE específicas es menor a la sensibilidad de los tests cutáneos, y además, no existen determinaciones de IgE específicas para todos los β -lactámicos. En la actualidad contamos en nuestro país con determinaciones de IgE específicas para bencilpenicilina y fenoximetilpenicilina, aminopenicilinas, cefalosporinas y determinantes mayores de las penicilinas.

La sensibilidad de las IgE específicas para bencilpenicilina, ampicilina y amoxicilina no excede el 50%³⁸.

Otras pruebas *in vitro*

Estudios de proliferación linfocitaria. El diagnóstico y valores predictores de tests *in vitro* para reacciones de hipersensibilidad no inmediata a β -lactámicos (proliferación linfocitaria y producción de citoquinas por células mononucleares sanguíneas) son controvertidos, con respuestas positivas en los sujetos controles y patrones muy similares de reactividad^{39,40} tanto en respuestas inmediatas como no inmediatas. Por ello, se considera que los pilares del diagnóstico de la hipersensibilidad a β -lactámicos son la historia clínica y los tests *in vivo* (pruebas cutáneas y provocaciones).

Pruebas en desarrollo. El test de CAST (*cellular allergen stimulation test*), en el cual se mide la liberación de leucotrienos a partir de los basófilos del paciente, estimulados con el (los) fármaco (s) sospechoso (s), muestra una sensibilidad global en 8 estudios a la fecha de 46% (35-80%) y una especificidad de 79 a 89%⁴¹. En opinión de la ENDA (*European Network for Drug Allergy*), se considera que este test requiere una mayor validación para ser utilizado como un examen rutinario en el diagnóstico de alergia a β -lactámicos. Resultados promisorios se originan

del estudio combinado de CAST con otra prueba *in vitro*, el Flow CAST o Basotest, que evalúa la presencia de CD63, marcador de activación de los basófilos circulantes, incubados con los fármacos en estudio. La combinación de ambos tests identificaría al 65,5% de pacientes alérgicos a β -lactámicos⁴¹.

Test de Coombs. En el caso de reacciones sospechosas de ser mediadas por mecanismos de tipo II, puede ser útil efectuar un test de Coombs directo⁹. La positividad de este examen no siempre tiene un significado clínico y no requiere necesariamente la discontinuación de penicilina en individuos asintomáticos que reciben el fármaco en altas dosis. En esta situación, hasta 3% de los pacientes desarrolla un test de Coombs directo positivo.

Medición de IgG específicas. Puede ser útil en el diagnóstico de patologías sospechosas de ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo II y III.

Tests cutáneos

Los tests cutáneos permiten la detección de anticuerpos tipo IgE *in vivo* -*prick* test e intradermorreacciones (IDR) en lectura inmediata- y la detección de linfocitos T específicos en el caso de las reacciones cutáneas tardías y de algunas reacciones órgano específicas -test de parche e IDR de lectura tardía¹⁻⁴.

Deben realizarse 4 a 8 semanas después de ocurrida la reacción que motiva el estudio, pues un estudio más precoz puede tener resultados falsamente negativos dada la depleción de mediadores propia de la reacción inicial. Un estudio tardío, a lo largo de los años, implica la posibilidad de negativización de los test cutáneos, que para los *prick* tests es ~10% por año^{4,37}.

Prick test e intradermorreacciones en el diagnóstico de alergia a β -lactámicos.

Deben realizarse en pacientes que no estén bajo el efecto de antihistamínicos ni presenten un dermatografismo evidente y que tengan áreas de piel sana donde realizar el examen. Es recomendable además, que el paciente no esté utilizando β -bloqueadores desde 48 horas antes de realizarse el examen. Se consideran zonas apropiadas para efectuar estos exámenes la piel de los antebrazos y del dorso⁴. Como los *prick* tests tienen algún riesgo de provocar reacciones sistémicas (menos de 1%) y las IDR también (~11% de los pacientes)⁴²⁻⁴⁴, estos protocolos sólo pueden efectuarse en un medio hospitalario, con personal entrenado en el manejo de reacciones alérgicas y con el consentimiento escrito del paciente. Ade-

más deben efectuarse en pacientes compensados respecto a sus patologías de base.

Es importante saber que para efectuar *prick* test con β -lactámicos pueden utilizarse las presentaciones parenterales y orales del fármaco y los determinantes BPO y MDM, además de los correspondientes controles positivo y negativo. Los determinantes hapténicos deben ser reconstituidos al momento de efectuar el examen y tomados directamente desde el vial. Cuando los *prick* tests (lectura de pápula a 15 minutos) resultan negativos, se continúa con IDR de lectura inmediata (20 minutos), en distintas diluciones. Las IDR sólo pueden efectuarse con las presentaciones de uso parenteral de los fármacos y con los determinantes BPO y MDM, además de los correspondientes controles positivo y negativo. Si un *prick* test resulta positivo, no es necesario continuar con IDR para ese fármaco o determinante. Lo mismo ocurre para las IDR, si una cierta dilución resulta positiva, no debe continuarse con las próximas diluciones (que se utilizan de mayor a menor para evitar reacciones sistémicas). Las IDR deben evitarse en pacientes con cuadros cutáneos severos (ej: síndrome de Stevens-Johnson) porque pueden reactivar la enfermedad.

Cada centro hospitalario debe diseñar su protocolo de estudio de fármacos β -lactámicos, de acuerdo al uso habitual de éstos en el establecimiento, incluyendo idealmente los determinantes mayores o BPO (que representa al anillo β -lactámico, común a todo el grupo) y los fármacos en sus distintas presentaciones.

Si esta prueba es negativa, agregamos además el estudio con determinantes menores o MDM. Si un test cutáneo es positivo con el anillo β -lactámico (BPO), en la práctica se prohibirán todos los β -lactámicos en el futuro y no será necesario estudiar, en este caso, la sensibilización a determinantes menores o MDM. Esta aproximación, empleada en nuestro servicio, tiene dos ventajas: ahorro de reactivos y utilización de determinantes menores (que tienen mayor relación a reacciones anafilácticas) sólo cuando sea indispensable.

En general estas pruebas se efectúan incluyendo bencilpenicilina, aminopenicilinas (amoxilina y ampicilina), BPO y MDM. En las reacciones con cefalosporinas se realizan además con el fármaco sospechoso y al menos otro más, siendo lo ideal, probar cefalosporinas de distinta generación. Las concentraciones sugeridas para haptenos, cefalosporinas y otros β -lactámicos (Tabla 3) varían según el fármaco o determinante utilizado^{14,41}.

La sensibilidad de los *prick* tests e IDR en el diagnóstico de reacciones inmediatas a β -lactámicos depende principalmente del fármaco estudiado y del tiempo transcurrido desde el episodio. En general, la sensibilidad es muy alta en el estudio de reacciones a penicilina, independiente del tiempo transcurrido desde el episodio clínico. Sastre describe solamente 2 de 1.000 casos¹⁴ que presentaron provocaciones positivas teniendo tests cutáneos negativos con penicilina. La situación de las aminopenicilinas parece ser diferente, el valor predictor depende del tiempo transcurrido desde el episodio clínico; ello es particularmente importante en pacientes sensibilizados sólo a aminopenicilinas^{14,45} que presentan buena tolerancia a penicilina²³. En un gran estudio realizado en una clínica de enfermedades de transmisión sexual³⁴, utilizando BPO y bencilpenicilina como determinante menor, la aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata (IgE mediadas), en pacientes con tests cutáneos negativos fue de 2,6%. Si se tomaban todas las reacciones ocurridas (incluyendo las retardadas), este porcentaje aumentaba a 5,4%.

La sensibilidad de los tests cutáneos no está bien establecida para cefalosporinas ya que un menor número de pacientes tiene reacciones a estos antimicrobianos y la mayor parte de los reportes comunican casos únicos. Sin embargo, Romano⁴⁶ describió un grupo de 30 pacientes alérgicos a cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima. De ellos, 86% tenía tests cutáneos positivos a la cefalosporina implicada en la reacción.

De otros reportes aislados de reacciones alérgicas a cefalosporinas, la sensibilidad del test es variable, alrededor de 50%⁴⁷⁻⁴⁹, como ocurre también con carbapenems y monobactámicos¹⁴.

La sensibilidad del test cutáneo con cefaclor es muy baja, alrededor del 30% en reacciones de perfil inmediato¹⁴. No debemos olvidar que cefaclor produce generalmente reacciones de tipo III (enfermedad de suero), y en ese caso un test cutáneo que pretenda detectar IgE específicas no es de utilidad.

La especificidad de estos tests cutáneos de hipersensibilidad inmediata para el diagnóstico de alergia a β -lactámicos se considera cercana al 100%¹⁴.

En resumen, la mayor bondad de los tests cutáneos reside en el diagnóstico de alergia a penicilinas (Tabla 4), pero pueden ser también de gran valor en el estudio de reacciones alérgicas a otros fármacos del grupo.

El valor predictor negativo de un test cutáneo (*prick* test en combinación con IDR) que incluya a penicilina y los determinante BPO y MDM es muy elevado, y alcanza a 97% en los casos que presentan historia positiva y 99,5% en los casos que no tienen historia de alergia a penicilinas.

Si separamos los tests cutáneos de hipersensibilidad inmediata en *prick* tests e IDR, los primeros tienen una baja sensibilidad, siendo positivos en menos de 30% de los pacientes alérgicos. En contraste, las IDR diagnostican la alergia mediada por IgE en 85 a 95% de los pacientes⁵⁰. Es muy importante utilizar en estas pruebas tanto los determinantes BPO y MDM, así como los

Tabla 3. Concentraciones recomendadas para *prick* test e IDR con β -lactámicos

Hapteno	Dosis	Unidades
BPO	5×10^{-5}	mmol/L
MDM	2×10^{-2}	mmol/L
Amoxicilina	20-25	mg/ml
Ampicilina	20-25	mg/ml
Cefalosporina	1-2	mg/ml

Ref. 41.

Tabla 4. Posibilidad de reacciones alérgicas con readministración de penicilinas

Historia alergia a penicilinas	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa
Resultado test cutáneo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Posibilidad de reacción alérgica al readministrar penicilina	50-70%	1-3%	10%	0,5%

Fuente: Adkinson N., Ponapacic J. Drug allergy. En: Allergy, Ed. Mosby 2001; 155-62.

fármacos originales, los pueden ayudar en el diagnóstico de sensibilizaciones aisladas, por ejemplo, a cadenas laterales; como existen determinantes desconocidos y no sintetizados para tests cutáneos, aún así es posible tener resultados falsos negativos.

Test de parche y alergia a β -lactámicos

Los tests de parche se efectúan para diagnosticar una hipersensibilidad retardada, mediada por linfocitos T específicos contra un fármaco o determinante sospechoso de haber producido una reacción con este perfil temporal^{4,51}. Se estima que los tests de parche deben efectuarse secuencialmente después de haber efectuado *prick* test e IDR de lectura inmediata, ya que están descritos casos de angioedema por β -lactámicos, que se consideran clásicamente como reacciones de hipersensibilidad inmediata, pero cuyo estudio con test de parche resulta positivo⁵². Ello podría deberse a que distintos mecanismos inmunológicos, de hipersensibilidad inmediata e hipersensibilidad retardada, podrían ser responsables de manifestaciones inflamatorias similares en los tejidos blandos.

Los tests de parche se efectúan poniendo los fármacos β -lactámicos y sus determinantes, además del control negativo representado por el vehículo en el cual se diluyen los fármacos a testear (por ej. vaselina), en cámaras de aluminio, en el dorso de los pacientes, las que se ocluyen con parches que son descubiertos y leídos a las 48 horas, y posteriormente a las 72 ó 96 horas. El paciente no debe estar bajo tratamiento corticoesteroidal que pueda llevar a resultados falsamente negativos. Este tipo de examen puede reactivar una reacción cutánea grave, como los síndromes de Lyell o de Stevens-Johnson². Una de sus mayores aplicaciones está en el estudio de exantemas máculo-papulares por fármacos.

Las reacciones retardadas a penicilinas también son frecuentes y en algunas series alcanzan el 39% de las reacciones con mediación inmunológica⁴⁵.

Los tests de parche y las IDR en lectura tardía son útiles en el diagnóstico de estas reacciones⁵³. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas cutáneas es variable y oscila entre 36 y 65%^{40,54}.

Un test de parche positivo puesto sobre la lesión previa se ha descrito en el caso de exantemas fijos medicamentosos. En la pustulosis localizada inducida por β -lactámicos, estas pruebas resultan habitualmente negativas⁵⁵. La histopatología de estas lesiones habitualmente muestra una infiltración neutrofílica de pústulas no foliculares².

Pruebas de provocación

Consisten en la administración de dosis gradualmente crecientes de un fármaco, hasta llegar a una o más dosis terapéuticas, en protocolos de tipo simple ciego. Estas pruebas no deben efectuarse cuando existe un claro antecedente de reacción anafiláctica con el uso de una monoterapia, lo que asegura una relación causal con el fármaco, y están contraindicadas en caso de toxidermias del tipo Stevens-Johnson. Tampoco deben efectuarse en pacientes con patologías cardiopulmonares descompensadas ni en usuarios de β -bloqueadores e I-ECA, dado el mayor riesgo de reacciones severas o difíciles de manejar en estos pacientes.

Las pruebas de provocación logran diagnosticar a la mayor parte de los pacientes que presentan estudios *in vitro* y tests cutáneos negativos, pero debe tomarse en cuenta, como se analizará en el próximo punto, que existe un porcentaje aproximado de 4% de los pacientes que se diagnostica con la reprovocación^{53,54}. Se acepta entonces que una primera provocación negativa debe ser seguida por otra prueba negativa 15 días después^{2,4}, antes de asegurar la tolerancia a un β -lactámico. Esta conducta obedece a la posibilidad de que en este grupo de pacientes la primera provocación, con resultado negativo y aparente tolerancia del fármaco, pueda representar un *booster* para el sistema inmune y desencadenar una reacción de hipersensibilidad ante usos posteriores del fármaco. También se han practicado reprovocaciones con resultado positivo para otros fármacos, por ejemplo, eritromicina⁵⁵.

Una prueba de provocación permite documentar una reacción no diagnosticada² por otros métodos (25% de las reacciones a β -lactámicos), verificar la tolerancia a uno o varios β -lactámicos, o bien, recomendar antimicrobianos alternativos.

Estas pruebas deben efectuarse siempre en un centro especializado, con consentimiento informado, firmado por el paciente.

En pacientes en quienes se sospechen reacciones ansiosas, es conveniente incluir placebos dentro de la provocación.

En pacientes que tienen reacciones con fármacos de distintas familias o de alguna coloración especial, es posible sospechar reacciones por aditivos, en cuyo caso, debemos asegurarnos de contar tanto con los fármacos como con los aditivos puros, para efectuar estos estudios. Las reacciones por aditivos farmacológicos⁵⁶ son muy inhabituales (se estiman en menos del 0,1% del total de reacciones a fármacos).

Algoritmo diagnóstico y conductas ante una reacción alérgica a β -lactámicos

Estudio de una reacción clínica reciente:

El primer paso del algoritmo diagnóstico (Figura 3) de reacciones alérgicas inmediatas o aceleradas a β -lactámicos es efectuar una completa anamnesis. En caso de haber ocurrido una reacción anafiláctica severa con clara relación causal a un β -lactámico, trataremos de no exponer al paciente a un riesgo extra, como representan las pruebas cutáneas, y privilegiaremos el estudio *in vitro* con IgE específicas al fármaco sospechoso, otros del grupo y a determinantes mayores. Este estudio se efectuará lo antes posible, tomando en cuenta la progresiva negativización de estas pruebas en el tiempo y el hecho de que esta medición no es afectada por el uso de antihistamínicos o corticosteroides que pueden estar utilizándose para tratar la reacción ocurrida. Estos fármacos, y en especial los antihistamínicos, pueden negativizar los *prick test* e IDR (por lo que es necesario saber cuántos días antes de un test *in vivo* deben suspenderse). Para el tratamiento actual de la patología infecciosa del paciente, lo ideal es usar alternativas de otras familias de antimicrobianos mientras se avanza en el estudio. Si alguna de las IgE específicas resulta positiva, se asumirá que el paciente es alérgico a los fármacos correspondientes, los que se evitarán a futuro, y si la determinación es positiva para determinantes mayores se prohibirá la utilización de β -lactámicos en general.

Si la reacción no ha tenido una clara relación causal y las IgE específicas resultan negativas, se procede a efectuar *prick test* a las 4 a 6 semanas con todos los reactivos (fármacos y determinantes), y si éstos resultan negativos, se procede a efectuar IDR en concentraciones crecientes. Este estudio tiene varios posibles resultados:

- Sensibilización a determinantes mayores, lo que implicará prohibir todos los β -lactámicos, con la posible excepción de los monobactámicos. (En el caso de aztreonam, si el test cutáneo con el fármaco original resulta negativo, puede plantearse una provocación, para asegurar tolerancia).
- Sensibilización aislada a determinantes menores, en cuyo caso se deberá relacionar con el fármaco previamente utilizado para prohibir su uso.
- Sensibilización a fármacos de un mismo grupo, por ejemplo, cefalosporinas, en cuyo caso se prohibirán todos los fármacos de ese grupo.
- Monosensibilizaciones a un fármaco, lo que determina prohibir ese fármaco, y además aquellos que compartan la misma cadena lateral, idealmente después de un estudio con estos últimos, siguiendo el mismo esquema anterior.

Respecto al estudio de una reacción de perfil retardado del tipo exantema máculo-papular, corresponde completar el estudio con test de parche a los β -lactámicos sospechosos.

En ambos tipos de reacciones, si todos los exámenes *in vivo* resultan negativos, se procede a efectuar una prueba de provocación con el fármaco sospechoso. Si la prueba de provocación resulta negativa, se puede considerar al paciente como no alérgico a ese fármaco y autorizar su uso. Además debe definirse si la reactividad es aislada a un fármaco o se aplica a grupos de fármacos o a todos los β -lactámicos, siguiendo las mismas pautas diagnósticas hasta llegar a las pruebas de provocación, que deben efectuarse en días diferentes para cada fármaco, en especial, en el caso de reacciones retardadas. Si no estamos seguros acerca de cuál fue el fármaco

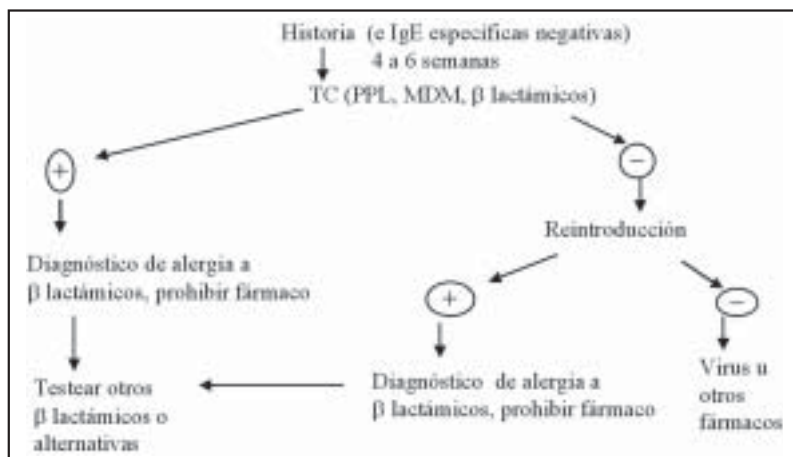


Figura 3. Algoritmo diagnóstico para alergia a β lactámicos

que causó una reacción alérgica pero que se trataba de un β -lactámico, debemos partir el estudio ensayando amoxicilina.

También debemos probar la tolerancia a β -lactámicos que compartan cadenas laterales, ante la evidencia de monosensibilizaciones, con el fin de prohibir o autorizar otros fármacos que compartan dichas cadenas.

Las sensibilizaciones aisladas también deben ser estudiadas con pruebas de provocación a otros β -lactámicos, por ejemplo, a pacientes sensibilizados a penicilina que no muestran sensibilización a BPO se les puede realizar un test de provocación con cefuroxima axetil, siempre que las pruebas cutáneas con este fármaco hayan resultado negativas. Cefuroxima es una alternativa eficaz por su amplio espectro, posibilidad de administración oral y parenteral y escasa reactividad cruzada.

La posibilidad de tolerar β -lactámicos alternativos y el desarrollo de otros grupos de antibacterianos de amplio espectro, ha eliminado en la práctica diaria la necesidad de desensibilización con penicilinas, excepto en indicaciones absolutas, como la sífilis^{9,57}.

Estudio de una reacción antigua

Ante posibles reacciones a β -lactámicos ocurridas varios años antes, de perfil temporal inmediato o acelerado, es altamente probable que el estudio de IgE específicas resulte negativo, en especial, si el episodio ocurrió 10 años o más antes de la consulta actual. En esta situación clínica cobra gran importancia preguntar por los β -lactámicos que el paciente haya tolerado con posterioridad a la reacción, ya que el estudio será dirigido con mayor probabilidad a la ejecución de tests cutáneos directamente. Nunca se debe olvidar que ante la ocurrencia de una reacción anafiláctica siendo bastante segura la relación causal con un fármaco del grupo, evitaremos exponer al paciente a este fármaco. El estudio con test de parche se efectuará en reacciones retardadas, del tipo exantema máculo-papular.

Las sugerencias respecto a decisiones terapéuticas de acuerdo al resultado de los tests cutáneos son similares respecto al punto anterior.

En relación a las pruebas de provocación, cuando existe una historia muy sugerente y la provocación resulta negativa, cobra su mayor valor efectuar el mismo protocolo 2 a 4 semanas después para comprobar si existe o no tolerancia definitiva al fármaco evaluado (reprovocación), dado que el tiempo transcurrido sin contacto con el fármaco puede negativizar los tests cutáneos, e incluso, la primera provocación.

Otras interrogantes frecuentes en el estudio de alergia a β -lactámicos

¿Cuál es la conducta a seguir en pacientes que requieren un β -lactámico y no tienen historia de reacciones alérgicas con estos fármacos, o bien, nunca los han utilizado?

Según las recomendaciones internacionales, estos pacientes pueden recibir estos fármacos, **sin efectuar test cutáneos** previamente, teniendo presente que pueden presentarse reacciones en 0,5% de los pacientes que nunca los han utilizado, por lo cual, es deseable que al menos la administración se efectúe bajo supervisión médica, especialmente en las administraciones parenterales.

¿Cuál es la posibilidad de desarrollar una reacción clínica en un paciente con historia de alergia a penicilina, que tiene tests cutáneos (prick test e IDR) negativos?

Esta no supera el 3% de los casos (Tabla 4), cuando hablamos de reacciones de perfil inmediato o acelerado; sin embargo, si incluimos las reacciones retardadas, que no se estudian con esta metodología, sino con test de parche, la respuesta correcta es ~15%.

Finalmente, el paciente debe recibir un completo informe alergológico, que refleje el estudio realizado y los fármacos tolerados, para futuras indicaciones.

Otro punto destacable es, en el caso de pacientes que posean una ficha hospitalaria, describir la condición de alérgico o no alérgico a β -lactámicos, adjuntando una copia del informe alergológico.

Warrington et al publicaron una revisión⁵⁸ sobre las historias clínicas de pacientes alérgicos a penicilina con pruebas cutáneas negativas frente a determinantes mayores y menores de la penicilina. Diecisiete de 34 pacientes que habían sido tratados con un ciclo completo de β -lactámicos, con buena tolerancia, continuaban con el rótulo de alérgicos a penicilina, al momento del alta. Esta conducta debe corregirse para evitar limitaciones injustificadas de la terapia en futuras hospitalizaciones.

Resumen

La alergia a β -lactámicos es la primera causa de alergia medicamentosa en el mundo. En nuestro país, el estudio *in vivo* (pruebas cutáneas) realizado regularmente no se efectúa de acuerdo a patrones internacionales establecidos. Este artículo revisa el diagnóstico y manejo de estas reacciones.

Las reacciones alérgicas a β -lactámicos pueden

clasificarse, según su perfil temporal, en inmediatas, aceleradas y tardías, lo que se relaciona con las manifestaciones clínicas y mecanismos patogénicos. La mayor parte de las reacciones inmediatas y aceleradas son mediadas por IgE, con expresión clínica de hipersensibilidad inmediata. Entre las reacciones tardías destacan las toxidermias y exantemas máculo-papulares, mediadas probablemente por hipersensibilidad retardada.

Los alérgenos implicados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata a β -lactámicos pueden ser los determinantes mayores (75% de los casos), determinantes menores o las cadenas laterales de los fármacos sospechosos. El estudio de estos pacientes incluye IgE específicas, pruebas cutáneas y pruebas de provocación. Los objetivos de estos estudios son diagnosticar reactividades cruzadas o monosensibilizaciones, y autorizar o prohibir la utilización de todos los β -lactámicos o sólo algunos de los fármacos del grupo, además de asegurar la tolerancia a fármacos alternativos.

Bibliografía

- 1.- De Swarte R, Patterson R. Drug Allergy. En: Patterson R, Carroll Grammer L, Greenberger P. Allergic Diseases. Fifth Edition. Philadelphia Ed. Lippincott Raven Publishers 1997; 317-412.
- 2.- Vigaray Conde J, Cueto Baelo M. Alergia a medicamentos. toxicodermias. En: Pelta R, Gandolfo M. Guía de alergia para residentes y atención primaria, 1ª Edición. Madrid Ed. Díaz de Santos, 2001; 165-84.
- 3.- Franklin Adkinson N. Drug Allergy. En: Middleton E, Reed Ch, Ellis E, Franklin Adkinson N, Yunginger J, Busse W. Allergy: Principles and Practice. Fifth Edition. St. Louis, Missouri, Ed. Mosby 1998; 1212-24.
- 4.- Pradal M, Birnbaum J, Vervloet D. Allergies médicamenteuses. En: Vervloet D., Magnan A. Traité d'allergologie, 1 Edition, Paris. Ed. Flammarion 2003; 737-73.
- 5.- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer J P et al. Atopy and systemic reactions to drugs. Allergy 1990; 45: 236-9.
- 6.- Spengler H, De Weck AL. Evaluation of genetic control of the immune response to penicillin in man. Monogr Allergy 1977; 11: 116-23.
- 7.- Sogn D D. Penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 589-93.
- 8.- Sastre J. Skin test in the diagnosis of betalactam allergy. Rev Fr Immunol Clin 2002; 42: 75-8.
- 9.- Chowdury B, Lieberman P. Drug Allergens, Haptens and Anaphylatoxins. En: Lockey R, Bukantz S. Allergens and Allergen Immunotherapy. Second Edition, Revised and Expanded, New York. Ed. Marcel Dekker 1999; 273-96.
- 10.- Torres M J, Mayorga C, Leyva L, Rodríguez-Bada J L, Blanca M. Estudios de reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas. En: Debates sobre alergología. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, Formigal. Ed. Imprime, Febrero de 2001; 55-65.
- 11.- Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F, Rolli H, Goldman M, Pichler WJ. Heterogeneous T cell responses to β -lactam- modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. J Immunol 1995; 155: 2670-8.
- 12.- Horton H, Weston S D, Hewitt C R A. Allergy to antibiotics: T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR restricted and does not require antigen processing. Allergy 1998; 53: 83-8.
- 13.- Sastre J. Reactividad cruzada clínica entre penicilinas y cefalosporinas. En: Debates sobre alergología. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, Formigal. Ed. Imprime, Febrero de 2001; 67-73.
- 14.- Sastre J. Skin tests in the diagnosis of betalactam allergy. Rev Fr Immunol Clin 2002; 42: 75-8.
- 15.- Blanca M, Fernández J, Miranda A, Terrados S, Torres M J, Vega J M, et al. Cross-reactivities between penicillin and cephalosporins: clinical and immunological studies. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 381-5.
- 16.- Baldo B A. Penicillins and cephalosporins as allergen-structural aspects of recognition and cross-reactions. Clin Exp Allergy 1999; 29: 744-9.
- 17.- Silviu Dan F, Mac Philips S, Warrington R J. The frequency of skin-test reactions to side-chain penicillin determinants in immediate hypersensitivity to penicillins. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 694-701.
- 18.- Romano A, Quarantino D, Aimone Gastin I, Mayorga C, Papa G, Venuti A, et al. Cephalosporin allergy: characterization of unique and cross reacting cephalosporins antigens. Int J Immunopathol Pharmacol 1997; 10: 187-91.
- 19.- Pichichero M E, Pichichero D M. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. J Pediatr 1998; 132: 137-43.
- 20.- Sogn D D, Evans R, Shepherd G M, Casale T B, Condemi J, Greenberger P A, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med 1992; 152: 1025-32.
- 21.- Solley G O, Gleich G J, Van Dellen R G. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 238-44.
- 22.- Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross reactivity with cephalosporins. Allergy 1994; 49: 108-13.
- 23.- Blanca M, Pérez E, García J, Miranda A, Fernández J, Vega J M, et al. Anaphylaxis to amoxycillin with good tolerance to benzylpenicillin. *In vivo* and *in vitro* studies of specific IgE antibodies. Allergy 1988; 43: 508-10.
- 24.- Blanca M, Vega J M, García J, Carmona M J, Terrados S, Ávila M J, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to betalactams. Clin Exp Allergy 1990; 20: 475-81.
- 25.- Blanca M, Moreno F, Mayorga C, Pérez C, Fernández J, Terrados S, et al. Immunochemical analysis of the specificities of IgE antibodies directed to benzylpenicilloyl. Int Arch Allergy Appl Immunol 1992; 99: 439-42.

- 26.- Barbaud A, Bene M C, Faure G. Immunological physiopathology of cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 319-23.
- 27.- Zanni M P, Pichler W J. Allergic reactions to drugs. Functional involvement of T cells. *ACI Intern* 1997; 9: 174-9.
- 28.- Chen Z, Baur X, Kutscha Lissberg F, Merget R. IgE mediated anaphylactic reaction to imipenem. *Allergy* 2000; 55: 92-9.
- 29.- Vega J, Blanca M, García J J, Miranda A, Carmona M J, García A, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactams. *Allergy* 1991; 46: 196-202.
- 30.- Pérez Pimiento A, De La Paz Arranz S, Rodríguez M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 1998; 53: 624-25.
- 31.- Platt R, Dreis M W, Kennedy D L, Kuriisky J N. Serum sickness like reactions to amoxicillin, cefaclor, cephalixin, and trimethoprim sulfamethoxazole. *J Infect Dis* 1988; 158: 474-7.
- 32.- Vigilancia. Maladie serique au cefaclor. *Prescrire* 1993; 13: 457 8.
- 33.- González F J, Leyva L, Posadas S, Luque I, Blanca M, Santamaria L, et al. Participation of T lymphocytes in cutaneous allergic reactions to drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 3-6.
- 34.- Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkisson N F Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a larger inner city STD clinic. *JAMA* 1993; 270: 2456-63.
- 35.- Lyn R Y. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 930-7.
- 36.- Adkinson N F Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567.
- 37.- Sullivan T J, Wedner H J, Shatz G S, Yecies L D, Parker C, et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-80.
- 38.- Blanca M, Mayorga C, Torres M J, Reche M, Moya M C, Rodríguez J L, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System FEIA amoxicilloyl and bencylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-70.
- 39.- Gaspard I, Guinépain M T, Laurent J, Bachot N, Kerdine S, Bertoglio J, et al. IL 4 and IFN mRNA production in human peripheral lymphocytes specific for betalactams antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J Clin Immunol* 2000; 20: 107-17.
- 40.- Luque I, Leyva L, Torres M J, Rosal M, Mayorga C, Segura J M, et al. In vitro T-cell responses to betalactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001; 56: 611-8.
- 41.- Torres M, Blanca M, Fernández J, Romano A, De Weck A, Aberer W, et al. Position paper: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
- 42.- Brown B C, Price E V, Moore M B. Penicilloyl polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity. *JAMA* 1964; 189: 599-604.
- 43.- Valyasevi M, Maddox D, Li J. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 132-6.
- 44.- Torres M J, Romano A, Mayorga C, Moya M C, Guzmán A E, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
- 45.- Blanca M, Torres M J, García J J, Mayorga C, De Ramón E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-24.
- 46.- Romano A, Mayorga C, Torres M J, Artesani M C, Suau R, Sánchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1177-83.
- 47.- Igea J M, Fraj J, Davila I, Cuevas M, Cuesta J, Hinojosa M. Allergy to cefazolin: study of in vivo cross reactivity with other betalactams. *Ann Allergy* 1992; 68: 515-9
- 48.- Marcos Bravo C, Luna Ortiz I, González Vásquez R. Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other betalactams. *Allergy* 1995; 50: 359-61.
- 49.- Romano A, Piunti E, Di Fonso M, Viola M, Venuti A, Venemalm L. Selective immediate hypersensitivity to ceftriaxone. *Allergy* 2000; 55: 415-6.
- 50.- Redelmeier D A, Sox H C Jr. The role of skin testing for penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1939-45.
- 51.- Terrados S, Blanca M, García J, Vega J M, Torres M J, Carmona M J, et al. Non immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995; 50: 563-7.
- 52.- Novalbos A, Bombín C, Figueredo E, Lluh M, Sastre J. Localized pustulosis induced by betalactams. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 178-9.
- 53.- López-Serrano M C, Caballero M T, Barranco P, Martínez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 30-5.
- 54.- Dávila González I, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Utilidad de la re-exposición en el diagnóstico de hipersensibilidad a beta-lactámicos. En: *Debates sobre alergología. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología*. Ed. Imprime, Formigal, Febrero de 2001; 29-44.
- 55.- Díaz C. Utilidad de la reexposición en el diagnóstico de hipersensibilidad a betalactámicos. En: *Debates sobre alergología. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, Formigal*. Ed. Imprime, Febrero 2001; 45-53.
- 56.- Bush R, Taylor S. Adverse Reactions to Food and Drug Additives. En: Middleton E, Reed Ch, Ellis E, Franklin Adkinson N, Yunginger J, Busse W. *Allergy: Principles and Practice*. Fifth edition. St. Louis, Missouri. Ed. Mosby 1998; 1183-98.
- 57.- Patterson R, De Swarte R, Greenberger P, Grammer L, Brown J, Choy A. *Drug Allergy and Protocols for Management of Drug Allergies*. Second Edition, Providence, Rhode Island. OceanSide Publications, Inc. 1995; 1-25.
- 58.- Warrington R J, Lee K R, McPhillips S. The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population: analysis of the subsequent patient management. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 297-9.

Correspondencia a:
M. Antonieta Guzmán Meléndez
mguzman@ns.hospital.uchile.cl