

# IMPORTANCIA DEL NÚCLEO BENCILPENICILINA Y LAS CADENAS LATERALES DE LOS $\beta$ -LACTÁMICOS (Demostración por pruebas cutáneas y RAST en pacientes alérgicos a Penicilina)

Juan C. Muiño, Carlos C. Castro, Enrique G. Wolff,  
René M. Gómez, Julio R. Gagliardi, María J. Gregorio,

Rosario Rodríguez: Sección Alergia e Inmunología - Servicio de Clínica Médica Hospital,  
Nuestra Sra. de la Misericordia.

Mariana Palenzuela: Servicio de Farmacia del Hospital Misericordia.

Iliana Ortíz Arzelán, Eduardo J. Fernández: LACE.

## Resumen

Se estudiaron 30 pacientes con reacciones alérgicas a  $\beta$ -Lactámicos claramente demostrados por las manifestaciones clínicas.

El objetivo de este trabajo fue determinar la importancia del núcleo  $\beta$ -Lactámico y las cadenas laterales en la inducción de IgE específica para BPO, Ax y Amp por medio de las pruebas cutáneas y el RAST para estos determinantes.

Este grupo se dividió previamente por historia clínica en: 1 - Acelerados (n:19); 2 - Inmediatos (n:11). Las pruebas del Prick se realizaron con BPO-PL, Ax-PL, Amp-PL, MDM de BP, MDM de Ax y MDM de Amp. Presentando en el grupo acelerado: 2 (+) a BPO, 4(+) Ax/Amp, 13(+) a todos los reactivos (BPO- Ax - Amp - MDM BP/Ax/Amp). Los pacientes con reacción inmediata: 10 casos (+) a MDM - BP y 1(+) MDM -Amp.

Estos pacientes fueron estudiados con la técnica del RAST para BPO - PL, Ax-PL, Amp PL y PL. Se consideró como línea de corte positiva al nivel  $\geq$  a 1524 cpm, tomado de la curva estandar de Pharmacia

Los pacientes con reacción acelerada presentaron en 13/19 casos RAST (+) a BPO-PL, 1/19 (+) BPO- Ax/PL, 3 /19(+) Ax-PL, 1/19 (+) Am/PL y 1 negativo para todos los reactivos estudiados. Los pacientes con reacción inmediata (n:11) en todos los casos fueron negativos para todos los reactivos estudiados.

El grupo control (n:20) presentó en 1/20 casos positividad por Prick a Ax- PL y 19 casos

negatividad total a todos los reactivos. Los RAST a todos los reactivos fueron negativos en todos los individuos estudiados.

Estos resultados indican que la bencilpenicilina (BPO) es el más importante determinante y las cadenas laterales (Ax y Amp) son otros determinantes antigénicos en los  $\beta$ -Lactámicos, siendo cada uno de ellos inductores de un tipo de IgE específica y que raramente aparece una respuesta IgE a dos determinantes diferentes en un mismo sujeto.

Las pruebas cutáneas son el método de elección para el estudio de alergia a penicilina ya que con el método in vitro se cubre un espectro menor de reactivos que los que producen reacción acelerada (MDM).

**Palabras Claves:** Alergia a  $\beta$  Lactámicos, Pruebas cutáneas, RAST

## Abstract

We studied 30 patients with  $\beta$ -Lactams allergy demonstrated by clinical findings. The aim of this work was to determine the capacity of the  $\beta$ -Lactams nucleus and the side chain in the induction of specific IgE to BPO, Ax, Amp, performed by intradermal skin test and RAST. The patients were divided by clinical manifestations in : 1- Accelerated reactions (n:19); and 2- Immediate reactions (n:11). The Prick tests were performed with BPO - PL, Ax - PL, Amp - PL, MDM - BP, MDM-Ax, MDM-Amp. The accelerated group presented BPO-PL (+) in 2 cases, Ax-PL & Amp-PL (+) in 4 cases, and all of the reactivos were (+) in 13 out of 19 cases. The immediate group presented

MDM-BP (+) in 10 out of 11 cases and MDM - Amp was (+) in 1 out of 11 cases. The RAST's were performed in all patients (n:30). In accelerated group were (+) to BPO -PL in 13 out of 19 cases, to Ax-PL in 3 out of 19 cases, to Amp - PL in 1 out 19 cases, to BPO - PL and Ax-PL on overlap in 1 out of 19 cases, and 1 case was negative to all reactives. The immediate group presented RAST 's negatives in 11 out of 11 cases. The control group (n:20) presented Prick (+) to Ax - PL in 1 out of 20 cases, and the others reactives were negatives in all cases. The RAST 's to all reactives were (-) in 20 out of 20 subjects.

These results indicate that BPO was the most important determinant, and the side chain of the Ax or Amp were others determinants of the  $\beta$  - Lactams drugs. These determinants induced specific IgE, and in rare occasions appears specific IgE for two different determinants on overlap in the same patient. The intradermal skin testing is the method of choice to study the penicillin allergies, because non satisfactory RAST's have yet been developed for minor determinant- specific IgE antibodies.

**Key words:**  $\beta$ -Lactams allergy, Intradermal skin test, RAST

## Introducción

Las penicilinas son los antibióticos más extensamente usados, causando efectos tóxicos en pocos casos. Sin embargo se han comunicado reacciones adversas por hipersensibilidad entre el 1 % y el 10 % de los pacientes que reciben estas medicaciones, siendo el uso de estas drogas un problema clínico continuo a resolver (1,2,3).

Los antibióticos tales como penicilina, monobactamos, carbapenemos, oxacefemos, clavulanos y cefalosporinas, se conjugan a las proteínas por apertura del anillo  $\beta$  lactámico en unión covalente con los grupos amino de hs proteínas. (2, 3, 4, 5.) Estos conjugados inducen tanto las reacciones inmunológicas por

anticuerpos como por linfocitos. (4,7,8,10)

Existen diversos grados de reactividad cruzada entre penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, monobactamos, y clavulanos. Así es que el núcleo 6 aminopenicilánico está presente en todas las penicilinas y penicilinas semi - sintéticas. Por lo tanto no es sorprendente la antes mencionada reacción alérgica cruzada entre  $\beta$ - Lactámicos. (3,4,5,6,7,10,11) Sin embargo también pueden existir excepciones tales como la reacción exclusiva a las cadenas laterales, especialmente en la amoxicilina. (9, 10)

Algunos autores restan importancia a estas cadenas laterales como causantes de reacciones alérgicas en el hombre, y afirman la importancia de los componentes mayores y menores. (3, 5, 6, 11) Sin embargo Blanca y col., han reportando el uso de diferentes  $\beta$ -lactámicos con reacciones anafilácticas a amoxicilina y buena tolerancia a bencilpenicilina (13)

En los últimos años han sido usadas tres pruebas para demostrar la IgE específica para penicilinas, estas son: a) Pruebas cutáneas, b) RAST, c) Escape de histamina de los basófilos (BHR). Las dos primeras pruebas son utilizadas en forma rutinaria, mientras que la tercera (BHR) no se realiza en forma habitual por lo complejo del método. (13, 14, 15, 16, 17)

Las pruebas cutáneas han sido un importante medio para predecir cuando los pacientes tienen el riesgo de desarrollar reacciones inmunológicas inmediatas. A pesar de ser eficientes para el diagnóstico, tienen la contra de poder producir intensas reacciones anafilácticas que pueden poner en peligro la vida del paciente. (6, 13, 14, 14, 16, 17, 18)

Los medios de diagnóstico "in vitro", como el RAST para penicilina han demostrado ser menos sensibles que las pruebas cutáneas, pero seguros. Así es que en un número de casos comprobados de anafilaxia por  $\beta$  - lactámicos, el RAST puede fallar al demostrar el anticuerpo IgE específico para el núcleo bencilpeniciloilo (BPO). (14, 15, 16) Esto se debe a la presencia de anticuerpos IgE para determinantes menores de la penicilina

(MDM) que son diferentes al núcleo tiazólico original, (BPO) y por lo tanto no pueden ser detectados con el uso de esta técnica (14, 15, 16,18)

Otro aspectos importantes que diferencian a la penicilina original de sus derivados de tipo semi- sintéticos, son las cadenas laterales que pueden actuar como determinantes antigénicos por si mismos. Estos son los casos de la Amoxicilina (Ax) o de la Ampicilina (Amp), ambas pueden desencadenar reacciones inmediatas específicas, IgE dependientes. (9, 10, 13, 19, 20)

El objetivo de este trabajo es estudiar la presencia y frecuencia de anticuerpos IgE por medio de RAST para diversas estructuras de la penicilinas, bencil - penicilina (BPO) y cadenas laterales, en pacientes alérgicos a penicilina claramente sugeridos por la clínica y corroborado por las pruebas del Prick positiva a uno o más de los reactivos usados.

## Material y Métodos

**Pacientes:** Por un período de un año fueron estudiados 30 pacientes con reacciones alérgicas a la penicilina. Las manifestaciones clínicas que desencadenan los  $\beta$  Lactámicos y que sirvieron para clasificar a los pacientes fueron según lo descrito por Lieberman, et al (12):

**Reacción inmediata (shock anafiláctico):** definido por un cuadro agudo que se presenta antes de los 30 minutos del contacto con la penicilina y se caracteriza por prurito generalizado, eritema, pápulas, disnea, hipotensión, pérdida de la conciencia

**Reacción acelerada:** es la reacción que aparece luego de 30 minutos de usada la droga, se presenta con pápulas, eritema, prurito, constricción bronquial, pero sin hipotensión y manifestaciones neurológicas.

Se estudio en todos los pacientes el sexo y la edad, así como el tiempo entre la manifestación alérgica y los métodos de estudio del sujeto, prueba del Prick y RAST.

La característica de atopía fue estudiada por medio de los antecedentes familiares y personales de enfermedades atópicas padecidas por cada uno de los pacientes, tales como: asma, rinitis, eczema, así como presentar una o más pruebas positivas a áero alergenoso.

El grupo control negativo fue obtenido en el hospital entre veinte integrantes del personal del mismo, con carácter voluntario y que nunca habían presentado reacciones alérgicas a ningún medicamento o droga. Siempre se respetó la edad y las proporciones de sexo que tenía el grupo problema, así como la proporciones de atópicos. Este procedimiento sirvió para comprobar la característica de no irritante de los reactivos para penicilina que se usaron en el Prick.

Todos los estudios realizados tuvieron el consentimiento previo de cada uno de los pacientes y controles estudiados.

## Métodos

**Pruebas cutáneas por la técnica del Prick:**

La prueba del Prick fue realizada con bencilpenicililoil(BPO) acoplado a polisina (PL) en concentración de  $5 \times 10$  mol/ml, según técnica de Blanca (21).

Ampicilina 20 mg/ml en PBS, Amoxicilina 20 mg/ml en PBS (ambas drogas obtenidas del Laboratorio de la Farmacia Hospital Misericordia).

Mezcla de Determinantes Menores (MDM) para Bencilpenicilina, Amoxicilina y Ampicilina preparados según el método de Adkinson (15, 16) Brevemente el procedimiento consiste:

1° En disolver 32 gramos de bencilpenicilina sódica, con 2 % de citrato de sodio y buffer de fosfato balanceado en 125 ml de agua destilada y remover constantemente.

2° Añadir 8 ml de HONa al 50 %, gota a gota hasta obtener pH 12. Se agita constantemente a 25°C, se mantiene por 90 minutos a pH 12 con el agregado de HONa al

50% gota a gota. Luego de 60 minutos, el pH se estabiliza indicando hidrólisis alcalina completa.

3° Se agrega 4ml de  $\text{SO}_4 \text{H}_2$  hasta obtener pH 5, se obtiene así el bencilpeniciloato. Luego se congela y guarda. 4° Para obtener peniciloato se calientan por 24 horas a 76° C en estufa, 12,5 g de bencilpeniciloato. Los tres productos se pueden guardar a 4° C por un lapso de 6 meses.

Los controles usados para hacer la comparación fueron: para el Prick positivo, fosfato de histamina (Greer) y para el Prick negativo solución PBS.

Todos los Prick fueron leídos por uno de nosotros (JCM), para mantener la consistencia de la lectura y se midió en mm. Se consideró Prick positivo, aquel cuya pápula y eritema eran igual o mayor que la de histamina y negativo a aquellas menores a la de histamina e igual a la PBS. Se coloca el reactivo en contacto con la piel por 2 minutos, luego es limpiado cuidadosamente removiendo todo lo colocado en el lugar. La lectura se hace a intervalos de 5 minutos hasta la lectura final a los 20 minutos. Se controló a los pacientes por 4 horas después del procedimiento. Cada reactivo fue usado en forma independiente y con un tiempo prudencial entre las aplicaciones de uno a otro. Esto fue determinado según la respuesta individual de los pacientes o controles.

Las concentraciones usadas demostraron ser no irritativas en el grupo de control no alérgico.

Se registraron las reacciones anafilácticas que el método podía presentar.

No se utilizaron antihistamínicos o  $\beta$ -adrenérgicos en la semana previa al estudio. El astemizol no se usó por 3 meses antes del procedimiento.

El suero de los treinta pacientes y veinte controles no alérgicos fueron obtenidos antes de las pruebas del Prick y guardados en Freezer a 20°C hasta el momento en que se realizó el análisis del RAST.

Preparación de los discos para el RAST según los procedimientos indicados previamente (13, 22, 23). Para la preparación

se siguió siguiente el esquema: discos de celulosa fueron tratados con bromuro de cianógeno y 20 mg de polilisina de PM de 3-9-22-50 y 400 kDa en solución 0,1 M de bicarbonato de sodio y 0,5 M de cloruro de sodio en buffer pH 8. Los discos fueron mantenidos por dos horas a temperatura del ambiente del laboratorio, agitando suavemente y luego tratado con 20 ml de solución M de beta etanolamina en agua a pH 8. Luego de 2 horas a temperatura del ambiente los discos fueron lavados en 0,5 M buffer y conjugados a Bencil penicilina (BP), Amoxicilina (Ax), y Ampicilina (Amp) disueltas en buffer de carbonato/ bicarbonato 0.05 M pH 10.5. La mezcla fue mantenida a 37°C por 48 horas y tratadas con lavados alternativos de 0.1 M de buffer de bicarbonato de sodio y 0.05 M de buffer de Acetato de Sodio, pH 4.5. El lavado final fue hecho en PBS y los discos mantenidos a 4° C hasta su uso. Estos discos fueron provistos para este estudio por el Dr. Miguel Blanca, Málaga España.

### Técnica del RAST

La presencia de IgE específica para BP, Ax y Amp fueron realizados según lo descrito por Blanca (13, 22, 23). Cada determinación fue realizada por duplicado y con la misma muestra de suero para determinar BP PL, Ax PL, y Amp PL, PL acoplados a discos. El procedimiento se realizó usando 50 ul de suero e incubando por 3 horas sobre con discos con BP- PL, Ax-PL, Amp-PL, y PL en paralelo para cada suero problema y de los controles. Los discos fueron lavados tres veces en PBS tween, se agregaron 50 ul de anti IgE humana radiomarcada con I 125, Kabi- Pharmacia. La incubación fue realizada a temperatura ambiente por una noche y los discos fueron lavados como se describió previamente. La toma del radiomarcador se controló por centelleo. Los resultados fueron expresados como cuentas por minutos (cpm). Los resultados obtenidos fueron comparados con

la curva estándar del procedimiento para RAST de Pharmacia para diversos determinantes de penicilinas, todos los valores fueron interpolados y aquellos que eran iguales o superiores a la línea de corte dada por el laboratorio para cada droga fueron considerados positivos. La línea de corte se estableció en 1534 cpm. La escala fue graduada entre una cruz (+) 1524cpm a 2186 cpm, ++ 2187cpm a 5827 cpm, +++ 5828cpm a 15.444 cpm y ++++ > 15.550 cpm.

La metodología estadística utilizada para las pruebas del Prick fue del Chi<sup>2</sup>, la comparación entre pacientes y controles así como con discos de PL fue realizado por medio de la prueba de Wilcoxon. La relación entre procedimientos fue evaluada por el coeficiente de correlación de Pearson (r). La significación estadística fue expresada como  $p < .05$ .

## Resultados

La distribución por sexo de los alérgicos a penicilina fue 11 masculinos y 19 femeninos, así como 8 masculinos y 12 femeninos para el grupo control. La edad del grupo en estudio fue de  $37 \pm 16$  años y la del

grupo control fue de  $36 \pm 12$  años. El tiempo entre el presente estudio y la primer manifestación de alergia a B- lactámicos fue de  $3.7 \pm 3$  años. La característica de atopia estaba presente en catorce de los treinta pacientes estudiados, en los diez y seis restantes fue la primer manifestación de alergia.

Los pacientes alérgicos a penicilinas se dividieron según las manifestaciones clínicas en: reacción inmediata con choque y caída súbita de la tensión arterial (n:11) y reacción acelerada, luego de 30 minutos: con urticaria, angioedema y rinitis - conjuntivitis (n:19). La reacción acelerada se presenta en mayor proporción que la inmediata ( $p < .025$ ). La síntesis del perfil clínico se puede ver en la Tabla I.

Las diferentes penicilinas implicadas en el desencadenamiento de las reacciones alérgicas fueron: para el subgrupo de reacción inmediata en 10 sobre 11 casos por MDM de BP y 1 de 11 casos a Amp. Todos los pacientes habían presentado intensa reacción luego de la inyección de Penicilina y en un caso de Amp. Los pacientes con reacción acelerada en 14 casos presentaron su primer episodio con Ax y en 4 casos por penicilina intramuscular, así con en un caso por cefalosporina. Fig. 1

Las pruebas del Prick con los diversos

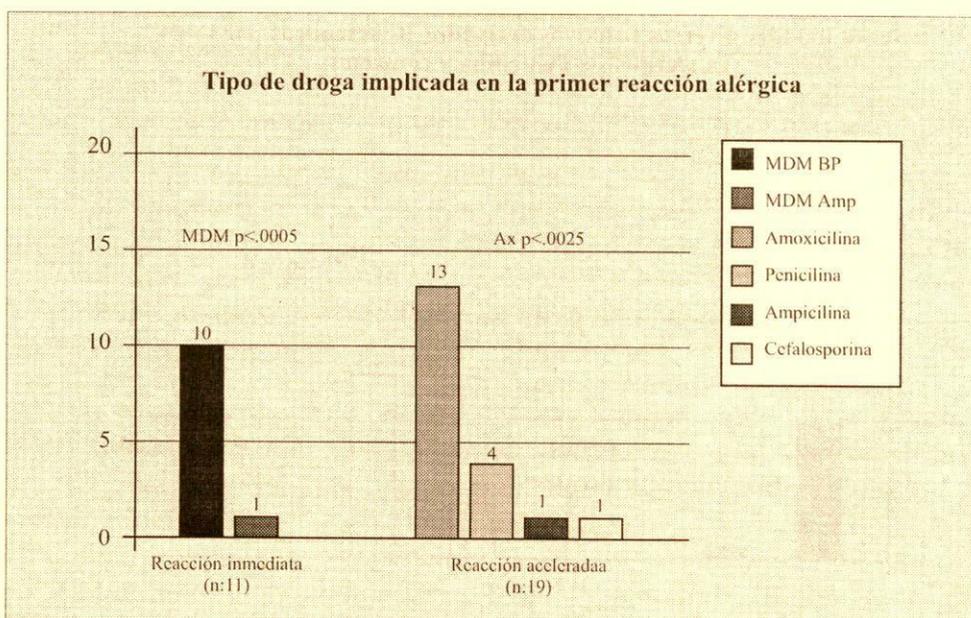


Fig. 1

reactivos presentó los siguientes hallazgos a saber: en el grupo de reacciones inmediatas (n:11) hubo reacción al MDM de BP en 10 casos y en un caso a MDM de Amp. En el grupo de reacción acelerada(n:19) la prueba del Prick fue positiva a BP en 2 casos, en 4 casos a Ax/Amp, en 13 casos con superposición entre todos los reactivos usados BP/Ax/Amp, y MDM de BP,Ax / Amp. En el grupo control sólo en uno sobre 20 testigos estudiados presentó reacción inmediata cutánea a Ax,este control había recibido tratamiento con Amoxicilina los días previos al estudio. Fig.2

Los pacientes estudiados presentaron en 3 casos reacciones anafilácticas con las pruebas a diversos reactivos, en los tres casos con MDM de BP. La prueba del RAST a diferentes reactivos estudiados en este grupo de pacientes presentaron los siguientes resultados:

En las reacciones inmediatas (n:11): En 11 casos todos los RAST para BPO-PL, Ax-PL, Amp-PL fueron negativos, Fig. 3

En las reacciones aceleradas divididos por la historia clínica y las pruebas de l Prick en sensibles a BPO,(n:15), presentaron RAST(+a) BPO-PL en 13/15 pacientes, en l de 15 a BPO-PL y Ax-PL, y 1 negativo BPO-PL,

así con en 14/15 negativos Ax-PL y Amp-PL. Los 4 pacientes claramente relacionados con la Ax, presentaron RAST(+a) Ax-PL en 3 casos y en un caso positivo Amp-PL, Fig.4. Los 20 individuos controles presentaron RAST negativos para todos los reactivos usados en este estudio.

**Discusión**

Los resultados que arroja este estudio muestran un predominio claro del sexo femenino sobre el masculino, con una edad

Tabla I: **Características Clínicas de los Alérgicos a Penicilina**

	Alérgicos (n:30) (a)	Controles (n:20) (c)	p
Masculinos	11	8	Mas /fem
Femeninos	19	12	<.025 (a) vs (c) NS
Edad	37± 16	36 ± 12	NS
Evolución en años	3.7 ± 3		
Reacción acelerada (a)	19		(a) vs (i) < .025
Reacción Inmediata (i)	11		
Atopia (+)	14		NS
Atopia (-)	16		

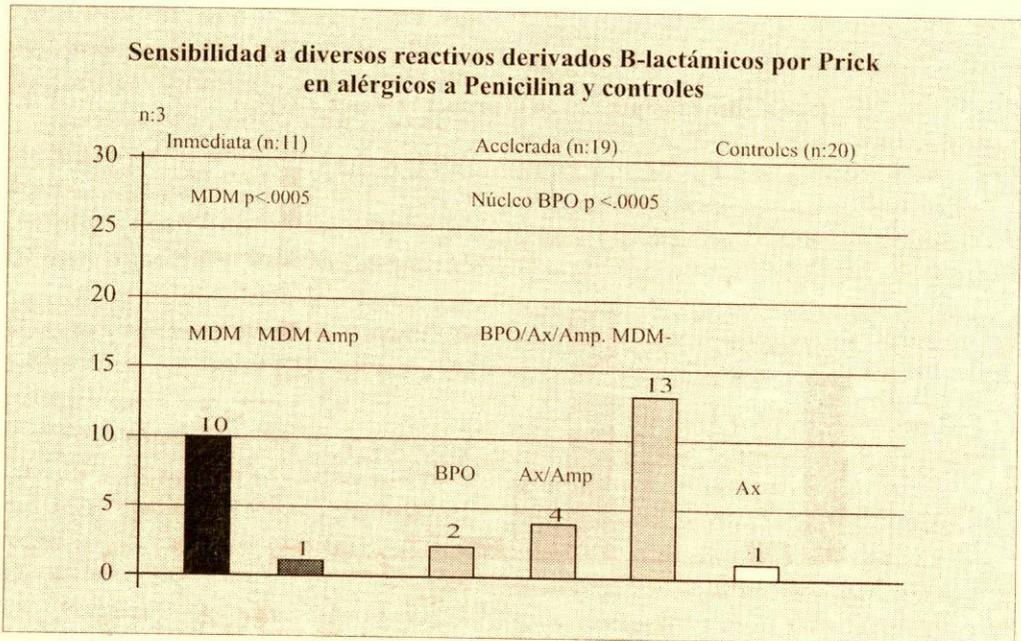


Fig. 2

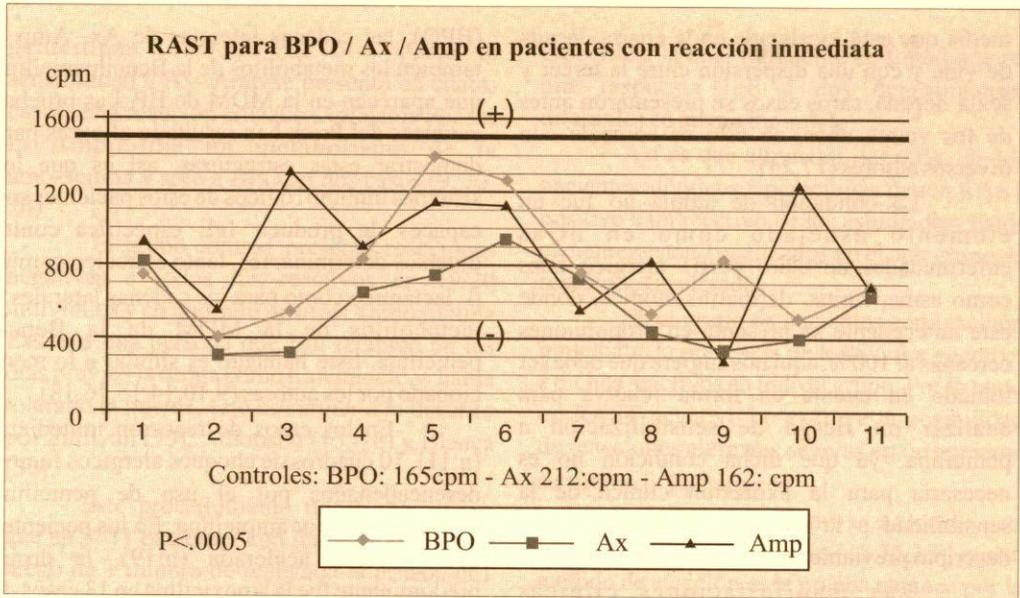


Fig. 3

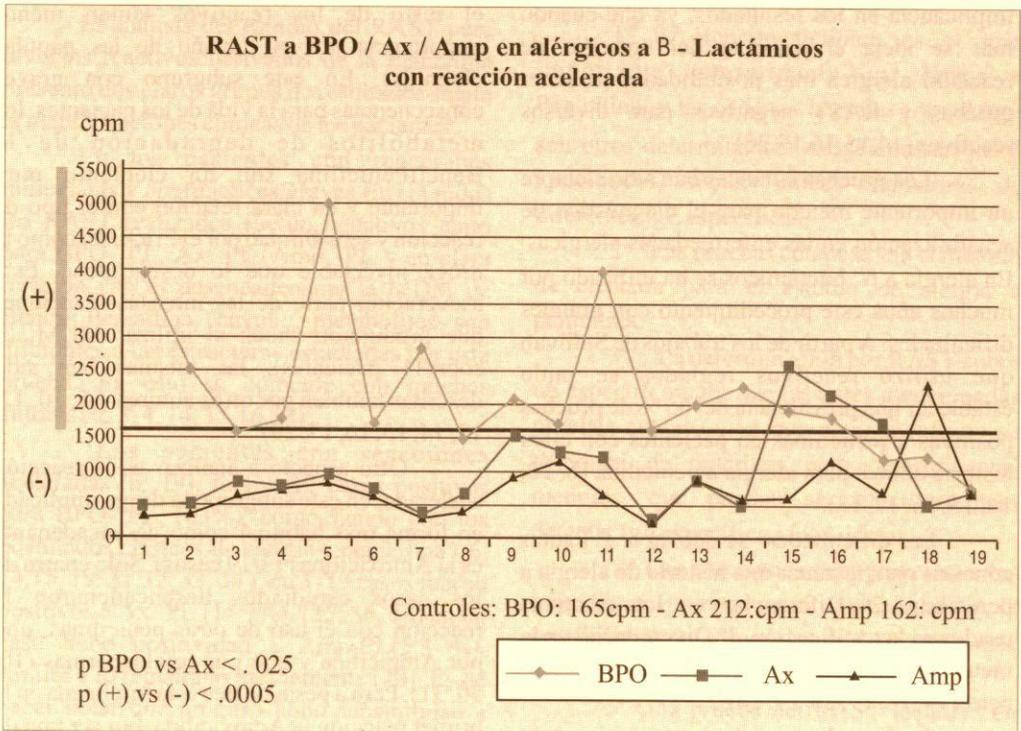


Fig. 4

media que está localizada en la cuarta década de vida y con una dispersión entre la tercer y sexta década, raros casos se presentaron antes de los veinte años, en esto se coincide con diversos autores (17,24).

La condición de atopía no fue un elemento asociado como en otras enfermedades de claro perfil alérgico tales como asma, rinitis, dermatitis atópica, donde este antecedente se presenta en proporciones cercanas al 100%, aquí nos sugiere que debe ser tomado en cuenta en forma relativa para analizar un riesgo de sensibilización a penicilina, ya que dicha condición no es necesaria para la expresión clínica de la sensibilidad a la droga, coincidente con lo descripto previamente (17,25).

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron las aceleradas (63,33%) y las inmediatas que ponen en grave peligro la vida se presentaron en el 36,66%.

El estudio realizado a estos pacientes fue hecho 3.7 años después de la primer manifestación alérgica a penicilina. Esto tiene como veremos luego una importante implicancia en los resultados, ya que cuando más se aleja el paciente del episodio de reacción alérgica más posibilidades de tener pruebas y RAST negativos para diversos reactivos (14,15,16,17,26).

Las pruebas cutáneas han sido siempre un importante método para el diagnóstico de sensibilización en las enfermedades alérgicas. En alergia a  $\beta$  Lactámicos se ha utilizado por muchos años este procedimiento con grandes dificultades. A partir de los trabajos de Sullivan que utilizó reactivos reglados se pudo establecer una prevalencia del 65 % de pruebas positivas a penicilinas en pacientes con clara historia clínica para alergia a penicilina (6, 10, 14, 15, 16, 17, 18).

Las dificultades se debían a: 1º Pautas concisas para levantar una historia de alergia a penicilina. 2º Diferencias en los reactivos usados en la testificación. 3º Divergencias en la metodología de lectura de las pruebas cutáneas. (14, 16, 17, 26, 27, 28)

Analizando uno de los aspectos más importantes sobre las reactivos, es que en este estudio lo realizamos con un amplio espectro de los mismos, BPO, Ax, Amp y MDM de BP y Amp. En ellos aparecen reflejadas diversas estructuras tales como el núcleo  $\beta$  Lactámico,

(BPO), las cadenas laterales de Ax, Amp y también los metabolitos de la Bencilpenicilina que aparecen en la MDM de BP. Las pruebas cutáneas del Prick han resultado eficaces para demostrar estas estructuras, así es que los sistemas inmunológicos de estos pacientes son capaces de producir IgE específica contra diversos determinantes, tanto el núcleo común  $\beta$  lactámico como para las cadenas laterales y metabolitos de la MDM de la Bencil penicilina. Este hallazgo es similar a lo mencionado por los autores (9,10,14,15,16,18).

En los casos de reacción inmediata, (n:11), 10 cuadros de choques alérgicos fueron desencadenados por el uso de penicilina inyectable y 1 por ampicilina. En los pacientes con reacción acelerada (n:19), la droga predominante fue la amoxicilina en 13 casos, la penicilina en 4 casos, la ampicilina en 1 caso y la cefalosporina en otro.

Analizando y correlacionando las pruebas cutáneas y los cuadros clínicos, en las reacciones inmediatas, las pruebas positivas fueron en 10 de 11 casos a MDM de bencilpenicilina y en un caso a MDM de Ampicilina, el resto de los reactivos tenían menor importancia por el tamaño de las pápulas obtenidas. En este subgrupo con graves consecuencias para la vida de los pacientes, los metabolitos de degradación de la BencilPenicilina son un elemento muy importante y en clara relación con el tipo de reacción y sensibilidad por el Prick, así como la droga inyectable que lo desencadena. Esta aseveración parte de las intensas reacciones que produjeron shock al utilizar MDM, (3 sobre 11 pacientes), las mismas han sido descritas también por otros autores. (5, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 29)

Otro aspecto a analizar es la reacción acelerada, en este subgrupo la droga implicada en forma más habitual como desencadenante es la Amoxicilina (13/19 casos). Sólo cuatro de los casos estudiados desencadenaron la reacción con el uso de otras penicilinas, uno por Ampicilina y uno por cefalosporinas (10, 30, 31). Pero a pesar de que está implicada en la primer reacción la Amoxicilina, por ser uno de los antibióticos más usados, las pruebas presentan intensas reacciones cruzadas entre sí y son positivas a varios reactivos que tienen el núcleo tiazólico común de los  $\beta$  Lactámicos, tales como BPO, Ax, Amp y MDM de Bencil

penicilinas (13/19). Por otra parte la sensibilidad a Ax- Amp se presentó en cuatro casos, está reacción cruzada explicable por ser la Ampicilina un metabolismo de la amoxicilina y sólo a BPO en dos casos.(9, 13, 20)

El grupo control presentó reacciones negativas a todos los reactivos en 19/20 individuos y en uno sólo positiva a amoxicilina. Esta era una persona que han recibido en los días previos la droga como tratamiento y había tolerado la misma, esto es similar a lo descrito por Sullivan (23), Adkinson (15, 16) y Blanca (30).

Este procedimiento no es inocuo, ya que en 3/ 11 pacientes con reacción inmediata luego de 1 minuto de realizada la prueba de Prick presentaron reacción de tipo anafiláctica grave que obligó a tratarlos con adrenalina subcutánea, difenhidramina, e Hidrocortisona, oxígeno e internación en guardia del Hospital por 6 horas, todos ellos superaron esta contingencia. Los pacientes con reacción acelerada toleraron las pruebas del Prick sin ninguna consecuencia en especial.

El análisis del estudio del RAST para diversos reactivos derivados de la Penicilina presentó dos claros grupos de resultados según la manifestaciones clínicas de los pacientes.

En los pacientes con reacciones inmediatas y anafilácticas graves (n:11) todos los RAST realizados fueron negativos tanto para BPO PL, Ax -PL, Amp PL y en clara relación con el desencadenante la MDM de Bencil Penicilina, cuyos metabolitos son diferentes a las estructuras estudiadas por esta prueba. En esto se coincide con muchos autores (2, 3, 4, 14, 15, 16, 38).

Los pacientes con reacciones aceleradas (n: 19), fueron 12 casos positivas para BPO- PL, (63%), coincidiendo con los postulados clásicos de alergia a penicilina ( 6, 14, 15, 19, 31, 32, 33, 34 ), en 3 /19 casos fueron positivos a Ax PL (15.7%), (35, 36, 37) en un caso hubo positividad a Amp-PL(5.3 %), similar a lo registrado previamente (20). Es de hacer notar que un caso hubo sensibilidad a BPO-PL y Ax-PL, y en dos casos fueron negativos para los tres reactivos.

Todos estos resultados nos indican que el núcleo BPO y las cadenas laterales son determinantes antigénicos diferentes de los  $\beta$  Lactámicos. Cada uno de ellos inducen IgE

específica, la cual raramente se superpone en una respuesta IgE a dos determinantes diferentes en un mismo sujeto.

Así es que alrededor del 60% de los pacientes alérgicos a penicilinas tienen RAST positivo a un reactivo de los estudiados. Estos pacientes están localizados en el sub grupo de reacciones aceleradas.

En el grupo de pacientes con reacción inmediata, la presencia de RAST fue negativo a dichos reactivos en todo el grupo. Por lo tanto un RAST negativo no excluye la posibilidad de reacciones alérgicas severas en un paciente sensible a  $\beta$  Lactámicos.

Por ello podemos afirmar en concordancia con Adkinson (15, 16, 17), que el método de elección es la prueba cutánea por la estrecha correlación con las manifestaciones clínicas obtenidas en la historia clínica del paciente.

## Conclusiones

1° El Bencilpeniciloico es el más importante determinante en alergia e Penicilina, y las cadenas laterales (Ax, Amp) son otros determinantes antigénicos en los  $\beta$  Lactámicos, siendo ambas inductores de diferentes IgE específicas.

2° Las pruebas cutáneas son el método de elección para el estudio de alergia a penicilina.

3° La determinación por RAST cubre un espectro menor que las antes mencionadas pruebas cutáneas, ya que actualmente no se disponen de reactivos para determinantes menores, que puedan ser efectivos para detectar IgE específica a los mismos.

4° Las reacciones más graves son las inmediatas y estas están asociadas a la sensibilidad a mezcla de determinantes menores.

5° Una prueba del RAST negativa en pacientes con historia de reacciones que ponen en peligro la vida no excluyen el diagnóstico de alergia a 8 Lactámicos.

## Referencias

1. De Weeck A. Reacciones a Fármacos. Enfermedades Inmunológicas. Max Samter Editor. Barcelona- Toray. 1974; pp 442-470.
2. Amos HE. Reacciones Alérgicas a los Medicamentos. Temas Actuales de Inmunología. México, Editorial MM.1978; pp 87-101.
3. Weiss ME. Drug Allergy. Med. Clin. North AM. 1992; 76: 857-882.
4. Blanca M. Allergic Reactions to Beta Lactams ACI News, 1995 7: 88-90.
5. Gorevic PD Drug Allergy in Allergy. 2d Edition. Kaplan Editor. Saunders. Philadelphia 1997, pp 620-43.
6. Sullivan TJ. Penicillin Allergy in Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology. Lichtenstein. Fauci. Editors Decker, Mosby. Ontario, 1985; pp 57-61.
7. González FJ, Carvajal MJ, Blanca M. Determination of Activated Lymphocytes in Peripheral Blood from Subjects with Allergic Reactions to Drugs. ACI International. 1996; 8: 131-2.
8. Warrington RJ, Silviu-Dan F, Magro C. Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 626-628.
9. Atsumi T, Nishida K, Shibata K, Horiuchi Y. The heterogeneity of combining sites of the penicillin antibodies obtained from single rabbit. J. Immunol. 1967; 99: 1286-1293.
10. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C, Terradós S, Fernández. New aspects of allergic reactions to Betalactams: cross reactions and unique specificities. Clin. Exp. Allergy. 1994; 24: 407-415.
11. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, Segurondo E, Justino JL, Juárez C. Cross reactivity between a penicillin and cephalosporin with the same side chain, J Allergy Clin. Immunol. 1996; 98: 671-7
12. Lieberman PL, Erffmeyer JE, Treadwell G. Alergia a Drogas en Inmunología y Alergia Lockey/Bukantz editores. Buenos Aires Panamericana. 1988; pp 92-108.
13. Blanca M, Pérez E, García J, Miranda A, Fernández J, Vega JM, Terradós S, Avila M, Martín A, Suau R. Anaphylaxis to Amoxicillin but good tolerance for Benzil-Penicillin. Allergy 1988; 43: 508-510.
14. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker Ch W. Skin testing to detect penicillin allergy. J. Allergy Clin Immunol. 1981; 68: 171-80.
15. Adkinson NF. Pruebas para las reacciones inmunológicas a las drogas. El Laboratorio en Inmunología Clínica. Rose // Friedman Editores. Buenos Aires, Panamericana. 1984; pp 913-920.
16. Adkinson NF. Test for Immunologic Reactions to drugs and Occupational Allergens in Manual of Clinical Laboratory Immunology . Rose et al Editors. ASM Press. Washington, 1997 pp 893-98.
17. Adkinson NF. New Development in Assessment of Sensitivity to  $\beta$  - Lactam Antibiotics. Post-Graduate Education Course and Asthma Consultants Course, Syllabus. AAA & I. 48 th Annual Meeting, Orlando, March 6 - 11, 1992, pp 178-190.
18. Bircher AJ., Holdimann D, Weber J. Cast ELISA testing for diagnosis of Immediate Type Allergic Reactions to  $\beta$  Lactams Antibiotics. ACI International. 1996; 8: 109-110.
19. Erffmeyer JE. Reactions to antibiotics. Immunol Allergy Clin North A. 1992; 12: 663-48.
20. Romano A, Torres MJ, Fernández J, Vega JM, Mayorga C, García J, Blanca M. Allergic reaction to ampicillin. Studies of specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. Clin. Exp. Allergy. 1997. 27: 1425-31.
21. Blanca M, Fernández J, Mimada A, Terradós S, Torres MJ, Vega JM, Avila MJ, Pérez E, García JJ, Suau R. Cross reactivity between Penicillins and cephalosporins: clinical and immunological studies. J Allergy Clin Immunol. 1989; 83: 381-85

22. Blanca M, Vega JM, García J, Carmona MJ, Terrados S, Avila MJ, Miranda A, Juárez C. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin. Exp Allergy*. 1990; 20:475-481.
23. Vega JM, Blanca M, García JJ, Miranda A, Carmona MJ, García A, Moya MC, Sánchez F, Terrados S. Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactam antibiotics. *Allergy*. 1991; 46: 196-202.
24. Mendelson LM, Office Evaluation of People with a History of an Allergic Reaction to Beta-Lactam Antibiotic. *Practicing Allergy in the Office Setting*. Fellows in training AAAI Symposium. Session 400. Peter S Creticos Program Director. AAA & I, 1995 International Conference New York City. February 24, March 1, 1995; pp 37-48.
25. Vervolet D, Charpin D, Prodal M, Atopy and Drug Allergy. *ACI News*; 1992; 4: 39-42.
26. Sullivan TJ. *Drug Allergy in Allergy Principles and Practice*. Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. St. Louis, Mosby. 1993 pp 1726-1746.
27. Baldo BA. Diagnosis of Immediate Allergic Reactions to Drugs. *ACI News*. 1994; 6: 75-79
28. Wickern GM, Nish WA, Bitner AS, Freeman TM. Allergy to  $\beta$ -lactams: A survey of current practices. *J. Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 725-731.
29. Silviu-Dan F, Mc Phillips S, Warrington RJ. The frequency of Skin Test reaction to side chain penicillin determinants. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1993; 91: 694-701
30. Blanca M, Juárez C, García J, Miranda A, Carmona MJ, Vega JM, Terrados S, Fernández J, Mayorga C, Sánchez F, Moreno F. Reacciones alérgicas a penicilinas. La experiencia española. *Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin*. 1993; 8: 1-7.
31. Kaplan MS, *Penicillin allergy in current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology*. 5th Edition. Lichtenstein / Fauci Editors. Mosby St Louis, 1996; pp 149-56.
32. Blanca M, Mayorga C, Pérez E, Suau R, Juárez C, Vega JM, Carmona MJ, Pérez-Estrada M, García J. Determination of IgE antibodies to the Benzil penicilloyl determinant. *J. Immunol. Methods*. 1992; 153: 99-105.
33. Blanca M, Moreno F, Mayorga C, Pérez E, Fernández J, Terrados S, Vega JM, Torres MJ, Juárez C, García J. Immunochemical Analysis of the specificities of IgE antibodies direct to Benzil-penicilloyl. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1992; 99: 439-442.
34. Blanca M, Vega JM, García J, Carmona MJ, Terrados S, Avila MJ, Juárez C. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin Exp allergy*. 1990; 20: 475 - 81.
35. Blanca M, Mayorga C, Sánchez F, Vega JM, Fernández J, Juárez C, Suau R, Pérez E. Differences in Serum IgE antibody activity to Benzilpenicillin and Amoxicillin measured by RAST in a group of Penicillin allergic patients. *Allergy* 1991; 46: 632-638.
36. Daxun Z, Adriansson J, Tora Martin A, Malmberg E, Ahlstedt S. Diagnostic capabilities of penicillin structures as tools in the in vitro diagnosis of penicillin allergy. *J. Invest Allergol Clin Immunol*. 1992; 2: 240-246.
37. Mayorga C, Blanca M, Moscoso J, Obispo J, Del Prado J, Sánchez F, Juárez C. Studies of Epitopes of Amoxicillin by Monoclonal Antibodies. *Int. Arch Allergy Immunol*. 1992; 99: 443-445.
38. Macy E, Ritcher PK, Folcoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by a improved method, Amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin. Immunol*. 1997; 100: 586-91.