

### **Alergia a la penicilina, ¿verdad o consecuencia?**

Desde su descubrimiento, la penicilina es uno de los antibióticos más utilizados en el mundo. Genera reacciones adversas con una frecuencia del 0.7% al 8%<sup>1</sup>; las reacciones anafilácticas ocurren en el 0.004% al 0.015% de los casos y la mortalidad es del 0.0015% al 0.002%, es decir, una muerte por cada 50 000 a 100 000 personas en tratamiento<sup>1</sup>. El 80 al 90% de los pacientes que se definen como alérgicos a la penicilina tiene pruebas diagnósticas negativas y evita la penicilina innecesariamente<sup>2</sup>. Asimismo, el 6.2% de los pacientes internados en un hospital refiere historia de alergia a la penicilina, pero sólo el 5 al 20% de ellos presenta reacciones alérgicas ante una nueva exposición<sup>1</sup>. En estos enfermos, el uso de otros antibióticos –vancomicina, cefalosporinas de tercera generación y quinolonas– genera un costo asistencial adicional del 63% durante y del 38% después de la internación<sup>3</sup>. Además, favorece la aparición de gérmenes multirresistentes, principal causa del aumento de la morbimortalidad global por infecciones intrahospitalarias y del costo total de la internación<sup>4</sup>. El diagnóstico adecuado de alergia a la penicilina permite disminuir la utilización de otros antibióticos y revertir el aumento del costo y de la mortalidad.

Para no etiquetar erróneamente a un paciente como alérgico a la penicilina, es necesario documentar las reacciones adversas a este antibiótico. En un análisis de historias clínicas de 101 reacciones alérgicas, el 4% se identificó por notificación voluntaria, comparado con el 50% por computadora y el 74% por revisión de las historias clínicas<sup>5</sup>. La probabilidad de que un paciente tenga una reacción de alergia positiva a la penicilina se modifica de acuerdo a las características clínicas de la reacción referida por el paciente, por lo tanto su descripción detallada es imprescindible.

La penicilina (MW: 356) es un hapteno<sup>1</sup> y requiere de su unión espontánea a proteínas de la piel para desencadenar una reacción local. Como la velocidad de esta unión es lenta e imprevisible, las pruebas de alergia utilizando penicilina como droga madre son de baja sensibilidad y, empleada directamente del frasco (altas concentraciones) es irritante y produce falsos positivos. En los años 60 se unieron, *in vitro*, varias moléculas de penicilina a un polipéptido de lisina, conocido como peniciloil polilisina o PPL<sup>1</sup>. Este producto independiza la reacción alérgica de la unión espontánea a proteínas y aumenta cinco veces la sensibilidad de las pruebas. Como en el 30% de los pacientes la reacción alérgica se dirige a metabolitos de la penicilina (determinantes menores), también se utiliza una

mezcla de los mismos que contiene bencilpenicilina, bencilpeniciloato y bencilpeniloato (MDM).

El porcentaje de enfermos con historia positiva de alergia a la penicilina y pruebas cutáneas positivas a PPL y/o a MDM varía entre un 7 y un 20% mientras que en individuos sin antecedentes las pruebas son positivas en el 1.7% de los casos. Aproximadamente el 1% de los pacientes con historia sugestiva de alergia a la penicilina y pruebas cutáneas negativas presentará, luego de recibir penicilina, reacciones urticarianas aceleradas y alrededor de un 3% tendrá otras manifestaciones leves. En otras palabras, entre el 97% y el 99% de los pacientes con historia positiva pero pruebas negativas tolera los beta-lactámicos sin riesgo de reacción inmediata importante<sup>2</sup>. No hay registro de anafilaxia en estos individuos. En pacientes con pruebas cutáneas positivas, el riesgo de una reacción alérgica es del 10% cuando no hay antecedentes sugestivos y del 50% al 70% cuando la historia es sospechosa.

En nuestro país no se dispone en el comercio de MDM ni de PPL. El diagnóstico se basa en el uso de penicilina G fresca, en diluciones seriadas de 10, 100, 1 000 y 10 000 UI/ml (entre 3 y cuatro aplicaciones con intervalos de 20 minutos). Sin embargo, entre el 30% y el 40% de los pacientes con alergia no se identifica con este método y está expuesto a presentar graves reacciones –inclusive anafilaxia– en caso de recibir penicilina. El diagnóstico definitivo se basa en la prueba de provocación abierta o a simple o doble ciego controlada con placebo. El procedimiento consiste en la administración controlada de la droga en dosis crecientes y bajo estricta supervisión. La utilidad de esta prueba ha sido confirmada en un estudio reciente en más de 1 300 enfermos con antecedentes de alergia a fármacos<sup>6</sup>.

Aunque un correcto diagnóstico de alergia a la penicilina se asocia con reducción de los costos del tratamiento del paciente, con disminución de la frecuencia de bacterias intra-hospitalarias multirresistentes y con descenso del costo del tratamiento y la morbimortalidad del resto de los enfermos, la relevancia de las pruebas no siempre es comprendida en la práctica diaria. En un estudio de pacientes con historia sugestiva de alergia a la penicilina pero con pruebas cutáneas negativas y, por ende, bajo riesgo de reacción alérgica, el 43% recibió otros antibióticos (en contra de la recomendación para usar beta lactámicos) y el 49% de los pacientes seguía con el rótulo de alérgico a penicilina en la historia clínica a pesar de las pruebas cutáneas negativas y de la tolerancia a un ciclo completo de tratamiento con penicilina. Una encuesta telefónica realizada por los autores en seis grandes hospitales privados de la ciudad de Buenos Aires mos-

tró que sólo en uno se realizan pruebas diagnósticas. Cabe recordar que una prueba de provocación requiere al menos de varias horas en un lugar con condiciones adecuadas para el eventual tratamiento de un shock anafiláctico. El sistema actual de cobertura médica de nuestro país no reconoce la complejidad de estos estudios diagnósticos y por ende no alienta este tipo de prácticas, sin comprender las verdaderas consecuencias médicas y económicas que la frase "soy alérgico a la penicilina" implican.

Alejandro Malbrán, Elena Yeyati, Graciela L. Rey  
Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica,  
Hospital Británico, Buenos Aires  
e-mail: amalbran31@hotmail.com

1. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity to penicillin and related antibiotics. *Clinical Allergy* 1988; 18: 515-40.
2. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405-10.
3. Sade K, Holtzer Y, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 501-6.
4. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29 Suppl: N114-N120.
5. Greenberger PA, Patterson R, Fotis R. Penicillin allergy: improving patient care and the medical record. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 295-6.
6. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al: Drug Provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Inter Med*, 2004; 140: 1001-6.