

fármacos

VOLUMEN 8

N 1

1995

EDICION ESPECIAL

Procedimiento para la realización de la prueba a la penicilina y manejo de la reacción anafiláctica

Dr. Gabriel Casares Casares

Dra. Zahiria Tinoco Mora

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL



PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACION DE LA PRUEBA A LA PENICILINA Y MANEJO DE LA REACCION ANAFILACTICA

Dr. Gabriel Casares Casares* Dra. Zahirra Tinoco Mora*

Las reacciones de hipersensibilidad son una de las reacciones adversas más comunes a las penicilinas, la severidad de estas reacciones va desde un leve rash, eosinofilia y fiebre hasta anafilaxis total.

Manifestaciones de la hipersensibilidad a la penicilina:

Las reacciones de hipersensibilidad se dividen en 4 tipos básicos:

Reacciones Tipo I:

Mediadas por anticuerpos Ig E y pueden ser:

- Reacciones inmediatas (se presentan dentro de 1 hora después de la administración de la penicilina): anafilaxis, asma bronquial alérgica y angioedema.
- Reacciones aceleradas (se presentan de 1 a 72 horas después de la administración de la droga): urticaria, fiebre, laringoespasmo e hipotensión.

Reacciones Tipo II:

Mediadas por anticuerpos Ig M ó Ig G e incluyen reacciones hematológicas tales como: anemia hemolítica, agranulocitosis y leucopenia.

Reacciones Tipo III:

Involucran la formación de un complejo inmune que consiste de la penicilina y anticuerpos Ig G ó Ig M. Estas reacciones incluyen: reacciones parecidas a la enfermedad del suero, fiebre, nefritis intersticial aguda, vasculitis alérgica y fenómeno de Arthus.

Reacciones Tipo IV:

Mediadas por células T y son: reacciones tardías que se presentan en 48 horas o más después de la administración de la penicilina.

* Departamento de Farmacoterapia
Caja Costarricense de Seguro Social

Las reacciones de hipersensibilidad retardada incluyen reacciones dermatológicas.

Algunas de las reacciones más comunes a las penicilinas son las dermatológicas. Entre ellas tenemos: brote urticariano, eritematoso o morbiliformes (maculopapular o exantemático) y prurito son las más frecuentes. El eritema nodoso, eritema multiforme, erupciones fijadas por droga, síndrome de Stevens-Johnson, erupciones vesiculobulosas y dermatitis exfoliativa se presentan raramente.

La dermatitis de contacto ha sido reportada excepcionalmente en personas involucradas en el manipuleo de la manufacturación o preparación de soluciones y suspensiones de penicilina, sobre todo en farmacéuticos, enfermeras y médicos.

Los brotes notificados se presentan en un 2-4% de los pacientes que están recibiendo penicilina G. La incidencia de brotes de hipersensibilidad notificados con penicilinas naturales, penicilinas resistentes a penicilinasas y penicilinas de amplio espectro es similar clínicamente.

Los brotes han sido reportados más frecuentemente con la ampicilina y la amoxicilina que con otras penicilinas disponibles; sin embargo, la mayoría de los casos secundarios a estas aminopenicilinas parecen ser no inmunológico.

La fiebre, escalofríos y eosinofilia se presentan ocasionalmente durante el tratamiento con penicilinas. Frecuentemente, la fiebre o la eosinofilia podrían ser las únicas manifestaciones de hipersensibilidad a la penicilina. La fiebre podría ser constante o intermitente, pero generalmente persiste 24 a 36 horas después de la suspensión del tratamiento.

La reacción parecida a la enfermedad del suero se presenta de un 1 a 7% de los pacientes recibiendo penicilina, ésta es caracterizada por fiebre, malestar general, urticaria, artralgia, mialgia, linfadenopatía y esplenomegalia; el angioedema además se presenta eventualmente y el eritema nodoso rara vez. Esta reacción es evidente de 6 a 10 días después de la iniciación del tratamiento con penicilina. En la mayoría de los casos, la reacción es leve y se resuelve en unos pocos días o semanas después de la suspensión de la droga; sin embargo, la reacción puede ser severa.

Un examen de Coombs (antiglobulina directa positiva) se ha reportado hasta en un 3% de los pacientes, que están recibiendo dosis grandes de penicilina G, este examen positivo resulta de la presencia de anticuerpos antipenicilina los cuales se unen a los eritrocitos cubiertos de penicilina. Un pequeño porcentaje de los pacientes con este examen positivo desarrollan anemia hemolítica durante el tratamiento con penicilinas. La anemia hemolítica ha sido reportada más frecuentemente con la administración de grandes dosis de penicilina G vía I.V.; sin embargo, este efecto adverso se ha presentado con dosis usuales de penicilina G y raramente con dosis usuales de penicilina V oral. De presentarse anemia

hemolítica generalmente se desarrolla unas semanas después de la iniciación de la droga. El diagnóstico se hace por una concentración disminuída de hemoglobina, un aumento en el conteo de reticulocitos y un Coombs directo positivo. Después de suspender el antibiótico la concentración de hemoglobina y el conteo de reticulocitos retornan a los valores de pretratamiento, sin embargo la hemólisis podría persistir por semanas y el Coombs directo podría no revertir a la negatividad por 1 a 3 meses o más mientras los eritrocitos estén cubiertos con penicilina y anticuerpos específicos y permanezcan en la circulación por este período de tiempo.

La reacción de hipersensibilidad más seria a las penicilinas es anafilaxis, ésta ha sido reportada hasta un 0.05% de pacientes en tratamiento con penicilina, y ha sido fatal hasta un 5 - 10% de los casos reportados y de un 0,0002% en todos los pacientes recibiendo penicilina. La anafilaxis fatal parece ser menos común en niños o ancianos, pero la edad no es un factor determinante en evaluar el riesgo de una reacción alérgica a penicilina.

La anafilaxis ha sido reportada más frecuentemente con penicilina G que con otras penicilinas, principalmente por vía parenteral y no parece haber asociación con atopía, además el resto de las respuestas alérgicas a penicilinas se presentan en un 1 a 10% de los pacientes.

La reacción ha sido reportada raramente después de la administración oral de penicilina G o V.

Las reacciones anafilácticas generalmente se presentan dentro de los primeros 30 minutos después de la administración de las drogas y son manifestadas por náusea, vómito, prurito generalizado, edema angioneurótico (puede afectar la laringe), taquicardia, disnea severa (causada por broncoespasmos), cianosis, diáforesis, estridor, rigidez, mareos, pérdida de la conciencia y falla circulatoria periférica (por vasodilatación y pérdida del volumen plasmático). La anestesia general no inhibe la anafilaxis inducida por la penicilina. La hipersensibilidad a la penicilina podría además ser manifestada como nefritis intersticial aguda o hepatotoxicidad.

Mecanismos de hipersensibilidad a la penicilina:

La sensibilización a las penicilinas usualmente resulta de una exposición previa a una de las drogas o sus productos de degradación. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad inmediatas han sido reportadas en ciertos pacientes que por primera vez han recibido una penicilina. En estos casos, su antecedente de contacto con las drogas podrían haber sido el resultado de fuentes ambien-

tales normales del moho penicilium o penicilina, trazas presentes en la leche o alimentos derivados de animales tratados con penicilina, pruebas en piel con las drogas, uso de jeringas contaminadas de penicilina o equipos de infusión I.V., vacunas virales que contienen penicilina.

Los anticuerpos antipenicilina, pueden ser detectados por estudios de hemaglutinización en todos los pacientes que virtualmente han recibido una de las drogas; sin embargo, únicamente un pequeño porcentaje de ellos desarrollan hipersensibilidad a la penicilina.

La penicilina por sí misma no parece ser inmunogénica; sin embargo, ésta y muchos metabolitos o productos de degradación son haptenos y pueden formar complejos antigénicos con proteínas y polipéptidos. Estos productos de degradación antigénicos de penicilina incluyen ácido penicilénico, ácido peniciloico, ácido peniloico, derivados peniciloil y productos de conjugación polímeros de penicilina, además algunas preparaciones comerciales contienen impurezas proteicas de alto peso molecular que pueden además actuar como haptenos. La mayoría de penicilinas, incluyendo la penicilina G, meticilina, ampicilina, carbenicilina y ticarcilina llegan a ser más alergénicas después de un período de tiempo en solución.

Esto ocurre debido a que los productos de degradación antigénicos y los productos de conjugación polímeros se forman durante el almacenaje in vitro, especialmente cuando las soluciones son almacenadas en altas concentraciones a temperatura ambiente.

Los determinantes antigénicos de hipersensibilidad a la penicilina han sido clasificados como determinantes mayores y menores, dependiendo más que todo de la frecuencia de participación en las reacciones de hipersensibilidad más que de la severidad de la reacción.

El determinante mayor (responsable del mayor número de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas) es el derivado peniciloil (con la división metabólica del anillo betalactámico un grupo peniciloil altamente reactivo es formado, el cual se une covalentemente con proteínas tisulares para formar el determinante antigénico).

El derivado peniciloil aparentemente estimula a los anticuerpos Ig E los cuales median reacciones urticarianas acelerados tipo I y algunas reacciones de hipersensibilidad maculopapulares y eritematosas a las penicilinas.

La molécula de penicilina intacta, ácido peniciloico, peniciloato y peniloato y otros productos de degradación de la penicilina son considerados los determinantes antigénicos menores. Los determinantes menores estimulan a los anticuerpos Ig E los cuales median las reacciones de hipersensibilidad inmediatas tipo I tales como la anafilaxis.

La anafilaxis por penicilina necesita de la activación dependiente de la inmunoglobulina Ig E de las células mastocitos y basófilas con la liberación rápida de mediadores vasoactivos y broncoactivos tales como la histamina, prostaglandina D₂, leucotrieno C₄ y factor activador de plaquetas los cuales juntos producen urticaria, edema laríngeo, broncoconstricción e hipotensión.

Pacientes en riesgo por reacciones de hipersensibilidad a la penicilina:

Hay una evidencia clínica y de laboratorio de "alergenicidad" cruzada parcial entre los antibióticos betalactámicos incluyendo penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, 1-oxa-beta-lactamas y carbapenemos. Parece haber poca alergenicidad cruzada entre los antibióticos beta-lactámicos y monobactamas (Ej., aztreonam). Los pacientes que son hipersensibles a las penicilinas están en riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos por lo que deben ser usadas con precaución en estos casos.

Aún cuando algunos establecen que las cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos bicíclicos no deberían ser considerados alternativas terapéuticas en pacientes que son hipersensibles a las penicilinas, las drogas han sido usadas como opción alterna a las penicilinas en pacientes cuya hipersensibilidad fue remota o de tipo retardado.

Estudios recientes indican que no existe correlación entre hipersensibilidad a la penicilina y alergia por historia familiar.

Se ha sugerido que pacientes con fibrosis quística están en gran riesgo de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas ya que ellos en sus tratamientos reciben grandes cantidades acumulativas de penicilina más que la mayoría de otros casos de pacientes y conllevan a tasas altas de respuesta inmune generalizada y atopía.

La ampicilina produce una tasa del 9.5% de brote morbiliforme (mecanismo desconocido y no asociado con anticuerpos Ig E). La evidencia del brote es incrementada (69-100%) al coexistir con infecciones por el virus de Epstein-Barr o citomegalovirus, leucemia linfocítica aguda o la administración de alopurinol.

Debido al alto grado aparente de reactividad cruzada entre las penicilinas y el imipenem cualquier paciente que muestra una respuesta mediada por la Ig E a uno o más de los determinantes de penicilina (Prueba Positiva), este último

debe ser administrado únicamente dentro de una estrecha observación y con el mismo grado de precaución.

En las reacciones tipo I, la Ig E se une a los mastocitos tisulares; una nueva exposición del antígeno (determinante de penicilina) conlleva a la liberación de varios mediadores de los mastocitos (Ej. histamina, factor quimiotáctico eosinofílico, activador de bradiquinina, sustancia reactiva lenta de anafilaxis (leucotrieno C y D) y otros. El número de personas realmente positivos a la Ig E dentro de un cohorte de pacientes quienes dicen que son alérgicos a la penicilina varía de un 5 a 30%, dependiendo primariamente del criterio usado para clasificar a los pacientes que tienen una historia positiva de alergia.

En las reacciones tipo II la anemia hemolítica asociada con dosis altas de penicilina resulta de la producción de títulos altos de anticuerpos de Ig G al determinante peniciloil. Durante el tratamiento, la droga es pasivamente adherida a la membrana de los eritrocitos y dirige los anticuerpos a este sitio. La Ig G luego activa el complemento.

En las reacciones tipo III los complejos se depositan preferiblemente en sitios tales como la piel y el riñón, activan el complemento y producen un cuadro clínico que se reconoce como la enfermedad del suero.

Las reacciones idiopáticas se presentan en 1 a 9% de los tratamientos. El hecho de que un paciente ha recibido previamente penicilina sin incidentes no garantiza la seguridad de un curso subsiguiente, especialmente si se presenta muy pronto después del tratamiento previo. Las personas podrían sintetizar Ig E inducida por penicilina después de la administración clínica o de exposición ambiental no reconocida de ésta, por lo que podrían estar en riesgo en el futuro. Es importante que los pacientes se les realicen pruebas de penicilina cada vez que se les administren derivados de penicilina.

Estudios retrospectivos y prospectivos indican que los pacientes con una prueba de penicilina positiva al peniciloil tienen más de un 50% de riesgo de una reacción mediada por Ig E. Los pacientes con una prueba de penicilina positiva a los determinantes menores tienen más de 75% de riesgo de experimentar una reacción anafiláctica.

La Academia Americana de Alergia ha encontrado que la prueba realizada solamente con la penicilina y el peniciloil en pacientes que fueron negativos a ésta, el 3% han desarrollado posteriormente una reacción alérgica.

El uso de únicamente el peniciloil y la penicilina podrían producir un 10-20% de falsos negativos, el 90% de las personas reaccionan al peniciloil y a la penicilina.

La declinación gradual en la prevalencia de reacciones positivas con el paso de los años después de una reacción clínica o prueba positiva conllevan a tomar

muy en cuenta siempre la prueba de penicilina ya que muchos de éstos pacientes pueden corresponder a un porcentaje de pacientes que pueden presentar resultados de pruebas negativas y ser capaces de tolerar el antibiótico betalactámico beneficiándose del tratamiento.

A quien debe hacerse la prueba:

La prueba debe hacerse a todos los pacientes y ser leída por los médicos. Los pacientes podrían recibir la penicilina dentro de las 48 horas de la prueba de la penicilina.

La concentración recomendada de penicilina G sódica o potásica para la realización de la prueba es de 5000 U/ml. Una concentración muy alta conlleva a riesgos por reacciones serias en individuos sensitivos, mientras que cantidades subóptimas podrían aumentar la incidencia de falsos negativos.

A los pacientes que refieren por preguntas que son alérgicas a la penicilina (datos históricos) se les debe realizar la prueba de hipersensibilidad a penicilina, ya que la única forma de corroborarlo es con la prueba (y con antecedentes de la misma en el expediente clínico) de no hacerla se le puede negar un tratamiento con penicilina a una patología que puede resultar con factor adicional de morbilidad y mortalidad debido al uso de antibióticos alternativos que podrían ser menos eficaces, más tóxicos y más costosos.

La decisión para usar una penicilina, otro betalactámico, hacer una prueba de hipersensibilidad, o desensibilización a un paciente quien alguna vez tuvo una reacción alérgica a la penicilina debe ser realizada después de:

- a) Considerar si una penicilina es la droga de primera línea para la infección diagnosticada.
- b) Revisar la descripción reportada de la reacción y asesorando su severidad (Ej. Un brote versus angioedema) y
- c) Aplicar la experiencia clínica.

Muchos pacientes con una historia falsa de alergia a la penicilina o quienes han perdido su hipersensibilidad al antibiótico no se les debe negar una terapia óptima en caso de enfermedades serias.

Una prueba positiva indica que los anticuerpos Ig E están presentes debido a la penicilina o su principal producto de degradación antigénica (peniciloil) con

la probabilidad de aparecer una reacción alérgica en caso de que la penicilina sea administrada.

Una mayoría de pacientes con potencial inmediato o sensibilidad anafiláctica a la penicilina podría ser identificado por la prueba con penicilina G y PPL (peniciloil-polilisina), pero un número pequeño de pacientes cuya hipersensibilidad involucra especificidad a otros metabolitos de penicilina podría permanecer no detectado.

Todas las penicilinas semisintéticas contienen el núcleo ácido 6-amino-penicilánico, el cual es el responsable de su reactividad con proteínas corporales para producir conjugados antigénicos. Las cefalosporinas contienen el núcleo del ácido 7-amino-cefalosporánico, no son químicamente penicilinas, pero ellas comparten la estructura común del anillo betalactámico altamente reactivo.

La respuesta a determinantes menores es predominantemente a determinantes no peniciloilo.

La respuesta más débil a los determinantes menores en parte podría ser debido a la forma hapténica simple no conjugada en la prueba de los determinantes menores.

Prueba de detección o diagnóstico de hipersensibilidad a la penicilina

Las pruebas intradérmicas con los determinantes antigénicos mayores y menores son usados para confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad a la penicilina y para evaluar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad subsecuentes en pacientes quienes tienen una historia de hipersensibilidad a las penicilinas. Estos análisis podrían detectar la presencia de anticuerpos antipenicilina Ig E dirigidos contra los antígenos del análisis y pueden por lo tanto ser usados para ayudar a predecir la ocurrencia de la mayoría de reacciones de hipersensibilidad mediadas por Ig E tipo I. Las pruebas intradérmicas con los determinantes mayores y menores antigénicos no son de valor en predecir la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad tipo II, III ó IV, las cuales no son mediadas por anticuerpos IgE (Ej. Anemia hemolítica, agranulocitosis, nefritis intersticial, reacciones tardías).

El determinante antigénico mayor de hipersensibilidad a la penicilina está comercialmente disponible para el análisis intradérmico como peniciloil-polilisina (PPL), éste no está disponible en Costa Rica.

El PPL es un conjugado de un derivado peniciloil de penicilina G y un polímero de lisina. Si la reacción es positiva con el PPL generalmente indica que existe un alto riesgo de desarrollar una reacción urticariana acelerada si la penicilina es administrada. Si la reacción es negativa con el PPL, no elimina la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica, por lo tanto, la prueba debe ser realizada en combinación con los determinantes menores (MDM).

Alternativamente, se ha usado como un sustituto de los MDM a una solución recién preparada de penicilina G o una solución levemente alcalina que permite que permanezca a temperatura ambiente por ciertos días. Si una reacción es positiva con el MDM indica que existe un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica si la penicilina es administrada.

Los pacientes con una reacción positiva con PPL y/o MDM no deben recibir penicilina.

La proporción de pacientes con una historia de hipersensibilidad a la penicilina y que continúan produciendo anticuerpos antipenicilina Ig E disminuye con el tiempo después de la última exposición a la penicilina, por lo tanto, algunas pruebas de penicilina con PPL o MDM podrían ser negativos en algunos pacientes con una historia de hipersensibilidad a penicilinas. En ciertos estudios cuando las pruebas con PPL fueron realizadas a pacientes con una historia de reacción de hipersensibilidad a penicilinas, un 67 a 93% de estos pacientes tuvieron reacciones positivas al PPL cuando las pruebas fueron realizadas en un período de 1 año después de la reacción; sin embargo, aproximadamente el 50 a 60% tuvo reacciones positivas cuando la prueba fue realizada después de 1 a 10 años de la reacción inicial, y únicamente un 20 a 25% tuvo reacciones positivas cuando las pruebas fueron realizadas 10 años o más después de la reacción inicial. Ciertos especialistas establecen que pacientes con una historia de hipersensibilidad a la penicilina quienes tienen una prueba negativa con PPL y MDM están en bajo riesgo para desarrollar una reacción de hipersensibilidad si la penicilina es administrada.

Pruebas in vitro para la detección de hipersensibilidad por penicilina

Ciertos estudios in vitro han sido usados con cierto éxito, en el diagnóstico de la hipersensibilidad a penicilinas y evaluar el riesgo de una reacción subsecuente en estos pacientes.

La prueba de RAST ("radio-allergosorbent test") puede detectar Ig E específica

al peniciloil en el suero del paciente con una historia de hipersensibilidad a la penicilina.

Sin embargo el RAST no ha sido desarrollado a la fecha para detectar anticuerpos de Ig E dirigidos contra los determinantes antigénicos menores de hipersensibilidad a la penicilina. Los ensayos de hemaglutinización han sido usados para detectar anticuerpos de Ig G e Ig M específicos a la penicilina, en el suero de pacientes con una historia de hipersensibilidad a la penicilina y éstos son de algún valor en la confirmación de reacciones de hipersensibilidad tipo II y III a las drogas.

Conceptos:

Haptenos:

Los haptenos son compuestos de bajo peso molecular que son demasiado pequeños para estimular al sistema inmune.

Los haptenos deben unirse a moléculas transportadoras, usualmente una proteína hospedera normal en orden a ser inmunogénica. La mayoría de los antibióticos, incluyendo los betalactámicos, caen dentro de esta categoría de haptenos. La droga base o los metabolitos son capaces de unirse a las proteínas tisulares con la estimulación subsecuente y la producción de una respuesta inmune.

Penicilina:

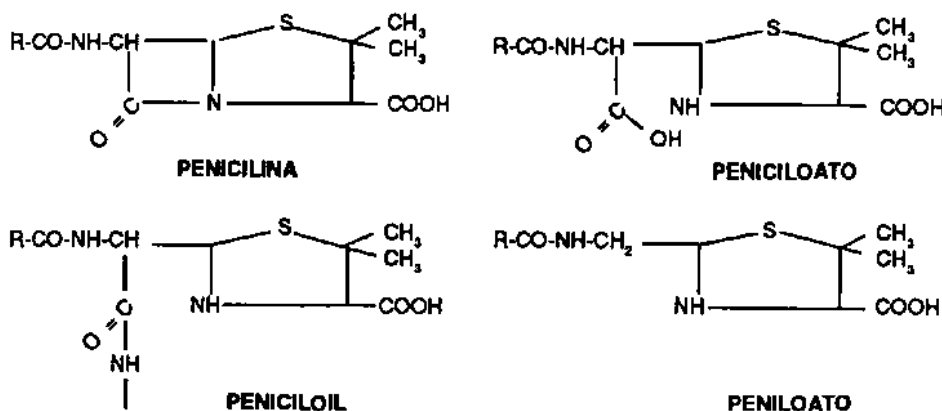
El término penicilina podría ser usado en un sentido genérico amplio, para denotar antibióticos betalactámicos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina.

Determinantes mayores y menores:

La mayor parte de la penicilina se une a las proteínas tisulares (aprox. 95%) en la forma de peniciloil (determinante mayor), esto no significa que es de mayor importancia o que las reacciones alérgicas al peniciloil son de mayor severidad.

Un número de otros derivados de penicilina, incluyendo la penicilina misma son unidas a los tejidos (aprox. 5% del total); estos otros son llamados los determinantes menores.

Estructuras de determinantes importantes de penicilina:



Anafilaxis:

La anafilaxis sistémica representa la más dramática y potencialmente catastrófica manifestación de hipersensibilidad inmediata.

Este síndrome puede afectar virtualmente a cualquier órgano del cuerpo, aún cuando las reacciones que involucran al sistema pulmonar, circulatorio, cutáneo, neurológico y gastrointestinal son los más comunes.

La anafilaxis se manifiesta por rápidos, generalizados y frecuentemente no anticipados eventos mediados inmunológicamente, y que ocurren después de la exposición a ciertas sustancias foráneas en personas previamente sensibilizadas.

La reacción anafilactoidea ha sido usada para describir un síndrome clínicamente no distinguible, pero probablemente involucrando mediadores similares pero no a través de anticuerpos Ig E y no necesariamente requiriendo de previa exposición a sustancias incitadoras.

Epinefrina:

La epinefrina sigue siendo la droga de escogencia en el tratamiento de reacciones sistémicas debido a su propiedad de contrarrestar la vasodilatación, broncoconstricción y otros efectos adversos de los mediadores anafilácticos sobre los tejidos blancos, así como para inhibir la liberación adicional de mediadores de los mastocitos y basófilos.

Antihistamínicos y corticosteroides:

Los antihistamínicos (antagonistas H_1 y H_2) y los corticosteroides no son las drogas de escogencia en el tratamiento inicial de una reacción aguda, aún cuando ambos podrían ser administrados después del tratamiento con epinefrina y otros agentes han estabilizado los síntomas cardiorespiratorios.

Los antihistamínicos podrían ser útiles al menos en parte para el tratamiento de reacciones inducidas por la histamina, y la utilidad de los corticosteroides en acortar o reducir las reacciones especialmente aquellas asociadas con broncoespasmo.

Indicaciones para la desensibilización:

Se debe considerar el utilizar un protocolo de desensibilización en caso de que drogas alternativas para usar en pacientes hipersensibles a la penicilina fallen o no se encuentren disponibles para determinada enfermedad infecciosa o, que sea la penicilina la única alternativa terapéutica a usar en pacientes que se encuentran severamente enfermos.

El uso de estos protocolos en pacientes positivos a la prueba de penicilina reducen marcadamente el riesgo de anafilaxis. La desensibilización no previene las reacciones mediadas por anticuerpos no Ig E. Los pacientes con una historia previa de dermatitis exfoliativa ó Síndrome de Stevens-Johnson presentan una contraindicación a la readministración de la droga betalactámica ya que una reacción acelerada que comprometa la vida podría ocurrir.

En caso de requerirse un Protocolo de desensibilización a la Penicilina debe consultarse con especialistas en Alergología e Inmunología é Infectólogos. Se pueden revisar también las siguientes citas bibliográficas:

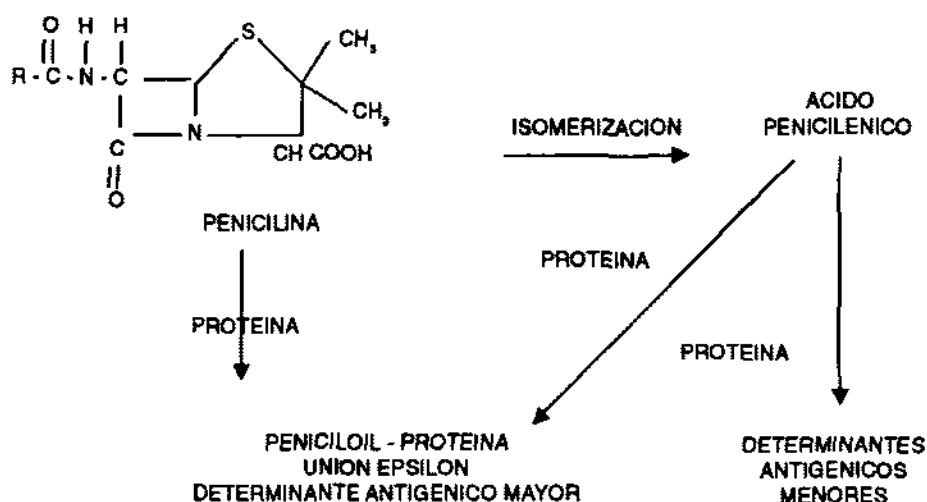
Guide to Antimicrobial Therapy 1995, pp. 52; Clinical Allergy, 1988, Vol. 18: 515-540 y Pocket book of pediatric antimicrobial therapy 1995, pp. 6.

Después de recibir el paciente el régimen de desensibilización, se debe considerar que éstos se encuentran en riesgo de sufrir una reacción anafiláctica por lo que debe hacerse la prueba previo a la readministración de la droga.

El mecanismo de inhibición por desensibilización es probablemente una saturación antigénica gradual de los mastocitos libres y unidos a los anticuerpos antipenicilina Ig E.

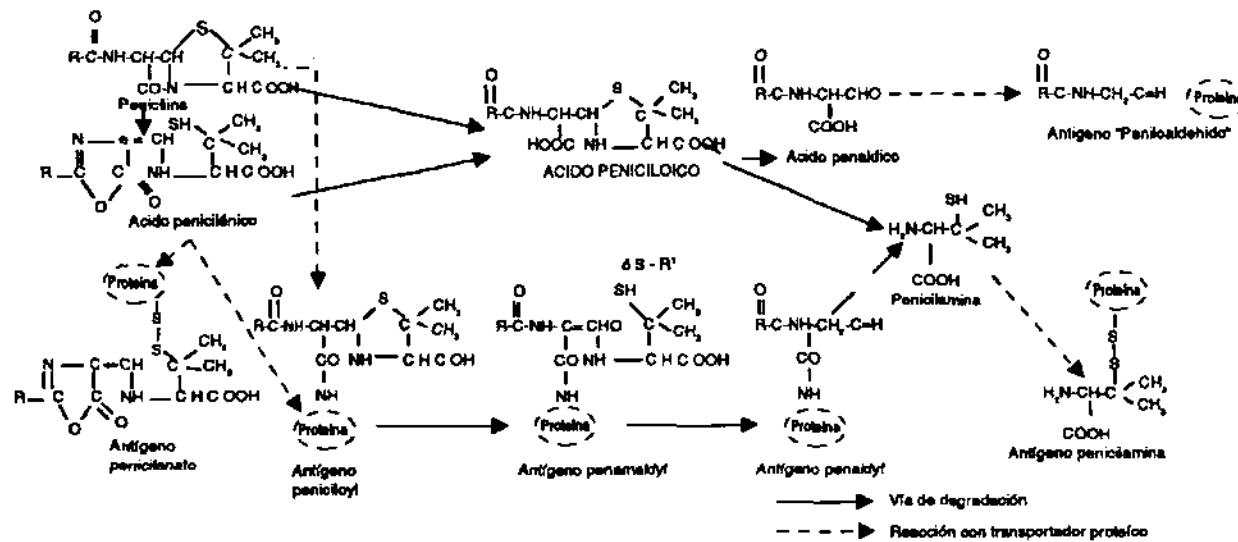
Una vez que la administración del antígeno es suspendida, los anticuerpos libres podrían probablemente reaparecer con una unión subsecuente a los mastocitos y resensibilización clínica.

**Vías principales para la formación de antígenos de penicilina
dentro de condiciones fisiológicas in vivo:**



La penicilina tiene un peso molecular bajo (aprox. 356) y debe combinarse primero covalentemente con macro moléculas tisulares (presumiblemente proteínas), para producir complejos haptenos-proteínas multivalentes los cuales son requeridos para la inducción de una respuesta inmune. Aproximadamente el 5% de las moléculas administradas a humanos están covalentemente unidas a proteínas. Reacciones son usualmente producidas con aminoácidos, los cuales son capaces de asumir una carga en sus cadenas laterales tales como lisina o histidina.

Formación de antígenos completos de penicilina y estructura de los determinantes antigénicos involucrados en la alergia a penicilina



El anillo betalactámico se abre espontáneamente dentro de condiciones fisiológicas así que la parte del carbonil forma una unión amida, principalmente con grupos amino epsilon de proteínas adyacentes, formando el grupo peniciloil (determinante mayor) debido a que el 95% de las moléculas de penicilina que se combinan irreversiblemente con proteínas forman grupos peniciloil. El principal paso de penicilina a peniciloil, involucra la formación de un intermedio altamente reactivo: el ácido penicilénico, sin embargo, algunos determinantes peniciloil pueden ser formados directamente de la penicilina. Esta reacción ocurre con el prototipo benzil penicilina y virtualmente todas las penicilinas semi-sintéticas.

La benzilpenicilina puede además ser degradada por otras vías metabólicas para formar determinantes antigénicos adicionales. Estos derivados son formados en pequeñas cantidades y estimulan una respuesta inmune variable, y se llaman los determinantes menores.

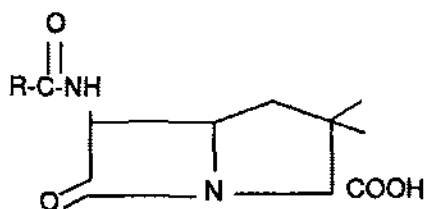
Debido a que algunos de los determinantes son lábiles y no pueden ser fácilmente sintetizados en forma multivalente, la prueba por especificidad a determinantes menores ha empleado una mezcla de benzilpenicilina y una o más de sus productos de hidrólisis.

La mezcla de determinantes menores (MDM) evaluada por Levine et al consistió de benzilpenicilina, y sus productos de hidrólisis alcalina (benzil peniciloato) y también productos de hidrólisis ácida (benzil peniloato).

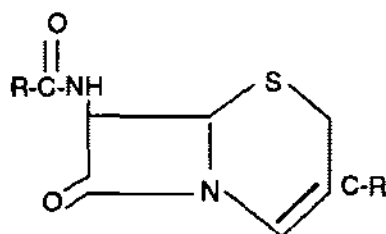
Los anticuerpos reactivos del PPL (benzil polilisina), penicilina, peniciloato y peniloato son distintos y no presentan reactividad cruzada; sin embargo, la síntesis del anticuerpo Ig E - peniciloil y los anticuerpos Ig E a los determinantes menores parecen ligados. Un sujeto que sintetiza anticuerpos a un determinante, es 5 a 10 veces más probable que sintetice anticuerpos a otros determinantes en relación a un sujeto control.

Estructura de 4 clases de antibióticos beta-lactámicos

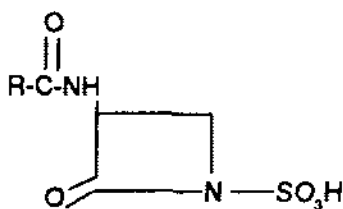
(Todos contienen un anillo beta-lactámico de 4 miembros)



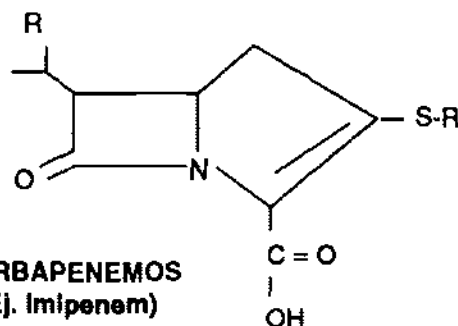
PENICILINAS



CEFALOSPORINAS



MONOBACTAMAS
(Ej. Aztreonam)



CARBAPENEMOS
(Ej. Imipenem)

La penicilina G presenta de forma significativa alergia cruzada con las penicilinas semisintéticas (Ej.: Oxacilina, Ampicilina, Amoxicilina) por lo que éstas no deben ser utilizadas en pacientes con alergia a la penicilina.

En cuanto a las cefalosporinas, existen opiniones controvertidas sobre su reactividad cruzada con las penicilinas, habiéndose observado pacientes con alergia a penicilina que toleran cefalosporinas y otros que presentan reacciones alérgicas, por lo que se aconseja no utilizar las cefalosporinas en estos pacientes si existe un antibiótico alternativo. El imipenem es un beta-lactámico que ha demostrado un alto grado de reactividad cruzada con los determinantes menores de la penicilina, por lo que debe ser suspendido en pacientes alérgicos a la penicilina. Por otra parte el aztreonam tiene una estructura muy diferente de otros betalactámicos porque tiene una mínima reactividad cruzada con éstos y puede utilizarse en pacientes alérgicos a penicilina o cefalosporinas.

Las pruebas con penicilina G son más indicativas de reacciones anafilácticas potenciales que una prueba con el antígeno PPL (Polilisina).

Sin embargo los determinantes mayores (peniciloil) y menores podrían estar involucrados en reacciones anafilácticas a la penicilina.

La prueba del "scratch" es considerada de ser menos sensitiva que la prueba intradérmica.

La penicilina G es predictiva del 90-95% de las reacciones inmediatas (menor de 60 minutos), y los determinantes menores son responsables de las reacciones alérgicas aceleradas (1 - 72 horas).

La prueba no tiene valor predictivo en reacciones no mediadas por Ig E tales como enfermedad del suero, anemia hemolítica, fiebre por drogas, nefritis intersticial, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa o exantemas maculopapulares.

Los pacientes con una historia de dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell o Stevens-Johnson u otras reacciones que constituyen contraindicaciones absolutas a la administración de penicilina, no deben ser evaluados por la prueba.

Implicaciones epidemiológicas de estudios de alergia a penicilina.

1. Una historia de anafilaxis, urticaria, angioedema, brote prurítico o enfermedad del suero asociada con una exposición previa a drogas betalactámicas, identifica a un paciente con una alta probabilidad de expresar anticuerpos Ig E a drogas betalactámicas.
2. La mayoría de reacciones alérgicas ocurren en pacientes quienes no han tenido reacciones adversas durante exposiciones más tempranas a drogas betalactámicas.
3. La administración oral de agentes betalactámicos parece ser considerablemente más seguros que la administración parenteral.
4. Reacciones inmunológicas cruzadas entre drogas betalactámicas son comunes, reacciones cruzadas clínicas en pacientes alérgicos a penicilina ocurren, pero la frecuencia no es precisa.
5. El inicio de una reacción anafiláctica usualmente se presenta dentro de los 30 minutos de la primera dosis de una droga betalactámica, pero las reacciones fatales podrían empezar sobre 1 hora después de la administración.

Aproximadamente el 95% de las moléculas de penicilina las cuales han llegado a conjugarse con transportadores están en la configuración peniciloil (determinante mayor). El resto del 5% de conjugados están en una variedad de formas, colectivamente referidos como determinantes menores.

Aproximadamente el 73% de los pacientes presentan una prueba positiva al año de la reacción mientras que únicamente 1 paciente de 5 es positivo 10 años o más después de la reacción. Los resultados en niños no son significativamente diferentes de los obtenidos en adultos.

**PROTOCOLO PARA LA PRUEBA DE HIPERSENSIBILIDAD
A LA PENICILINA**

HOSPITAL O CLINICA: _____

NOMBRE PACIENTE: _____

EDAD: _____ **SEXO:** M: _____ F: _____

NUMERO ASEGURADO / EXPEDIENTE: _____

RAZON PARA PRESCRIBIR PENICILINA: _____

TIPO DE PENICILINA: _____

PREVIA HISTORIA DE REACCION A LA PENICILINA: NO: _____ SI: _____

EXPLICAR: _____

FECHA: _____ **FIRMA MEDICO:** _____

PRICK (PRUEBA PERCUTANEA)

PRUEBA INTRADERMICA

ERITEMA

RONCHA

ERITEMA

RONCHA

PENICILINA: _____

CONTROL: _____

PENICILINA DADA: SI: _____ NO: _____

DOSIS: _____

RUTA: _____

REACCIONES: _____

MEDIR EL DIAMETRO MAS GRANDE EN MM.

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA PENICILINA SODICA DE 1 MILLON DE UNIDADES A UNA CONCENTRACION DE 5.000 U/ML PARA LA PRUEBA DE SENSIBILIDAD A LA PENICILINA

Reconstituir un frasco de 1 millón de U. de penicilina G Sódica con 5 ml de Suero Fisiológico (200.000 U/ml):*

- * Tener presente que el Suero Fisiológico sólo se utiliza en este caso para la preparación de esta solución que se va a utilizar en la Prueba de la penicilina; ya que el diluyente universal utilizado para la reconstitución del polvo para inyección de penicilina G es el agua en las preparaciones rutinarias de uso parenteral.

Para preparar la solución final para la prueba que va a contener una concentración de 5.000 U/ml se pueden tomar en cuenta las siguientes alternativas de preparación:

Alternativa 1:

Tomar 2,5 ml (500.000 U) del frasco recién reconstituido y agregarlo a una bolsa de 100 ml de suero fisiológico al que previamente se le debe haber extraído 2.5 ml del Suero Fisiológico, para no alterar la concentración final, obteniéndose una solución a una concentración de 5.000 U/ml.

La preparación debe hacerse cada día y descartar el sobrante en el transcurso del día. Mantenerla en refrigeración entre 2 a 8°C, no congelar. Descartar también el frasco sobrante de penicilina sódica (preparar diariamente).

Alternativa 2:

En caso de tener sólo bolsas de 500 ml de Suero fisiológico, extraer previamente 305 ml de Suero Fisiológico de la bolsa y descartarlos. En los 195 ml restantes en la bolsa, agregar los 5 ml del frasco de penicilina sódica reconstituido, preparándose una solución a una concentración de 5.000 U/ml.

La preparación debe hacerse cada día y descartar el sobrante en el transcurso del día. Mantener en refrigeración entre 2 a 8°C, no congelar (preparar diariamente).

Alternativa 3:

Queda a criterio del encargado de la preparación utilizar la alternativa más conveniente a sus recursos y necesidades siempre y cuando la preparación final quede a una concentración final de 5.000 U/ml, mantener en refrigeración (2 a 8°C), no congelar, y descartar el sobrante de la preparación en el transcurso del día (o sea preparar por día).

La prueba para la penicilina debe hacerse en el siguiente orden:

1. De la solución que contiene 5.000 U/ml de penicilina G sódica se debe tomar una gota y aplicarla sobre la cara anterior del brazo derecho, luego introducir la punta de una aguja 26 x 1/2 a 45° en la piel donde está la droga.

Colocar un control negativo exactamente en la misma forma con suero fisiológico en el brazo izquierdo.

La prueba y el control negativo deben leerse a los 10 - 15 minutos. Es necesario hacer el Paso 1.

Si ambos están negativos, entonces pasamos a la Etapa 2.

2. Se toman 0,02 ml (100 U) de la solución de penicilina sódica recién preparada (5000 U/ml) para aplicar en el brazo derecho por vía Intradérmica con jeringa de tuberculina o de insulina, con aguja 26 x 1/2. Al mismo tiempo se aplica control negativo con 0,02 ml de suero fisiológico en el brazo izquierdo.

De no aplicarse controles negativos el resultado no tendrá validez.

La lectura de la prueba debe hacerse entre los 10-15 minutos posteriores a su aplicación.

RECOMENDACIONES Y ACLARACIONES:

1. La prueba de penicilina debe llevarse a cabo en todo paciente independiente de la edad.
2. Las pruebas dérmicas no eliminan la posibilidad de presentar reacciones futuras. Debe repetirse cada vez que vaya a aplicar la penicilina en un período superior o igual a 24 horas.
3. Si la prueba es negativa nos indica que un alto porcentaje de los pacientes que reciban la penicilina **NO VAN A PRESENTAR REACCION ANAFILACTICA EN ESE MOMENTO**, pero no garantiza que el paciente no presente reacciones a penicilina de otro tipo (Tardía Acelerada, etc.) o por otros mecanismos inmunológicos aún poco claros.
4. El que el paciente nunca haya recibido penicilina **NO GARANTIZA** que no sea sensible a este producto.
5. Después de realizar la prueba y después de aplicar la inyección de penicilina al paciente, el médico y enfermera deben indicarle al paciente que permanezca 30 minutos dentro del Servicio de Inyectables donde pueda ser observado por el personal de Salud.
6. En pacientes que están tomando medicamentos antihistamínicos (H_1) como Difenhidramina, Clorfeniramina, Dimenhidrinato, Hidroxicina, Ciproheptadina y otros más; Antidepresivos tricíclicos sobre todo la Amitriptilina y otras fórmulas que contengan antihistamínicos, la reacción positiva puede resultar muy pequeña, e incluso producirse un falso negativo si se han ingerido estos productos en las **ULTIMAS 48 HORAS**.

Por esta razón se debe ser más cauto a la hora de analizar los resultados de las pruebas en este tipo de pacientes.
7. Antihistamínicos no sedantes y de larga acción, constituyen excepciones a la regla de tiempo dada anteriormente: Ketotifeno, Terfenadina tomados en los últimos 8 días, lo mismo que Astemizol, tomados en las **ULTIMAS 6 SEMANAS**, pueden minimizar las reacciones positivas.
8. **NO COLOCAR UNA PRUEBA O UNA INYECCION DE PENICILINA** sin conocer los antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos del paciente.
9. No colocar una prueba o una inyección de penicilina sin conocer el manejo inmediato (salvador) de una reacción anafiláctica.

10. No colocar una prueba o una inyección de penicilina, sin contar con un equipo mínimo de atención INMEDIATA de una reacción anafiláctica (Ver instructivo anexo).
11. Tener una anotación VISIBLE de los números telefónicos necesarios para solicitar ayuda inmediata en una emergencia de tipo Anafiláctica.
12. En caso de reacciones anafilácticas, después de las medidas salvadoras iniciales, el paciente una vez estabilizado, deberá ser trasladado, acompañado de personal calificado, a un Servicio de Emergencias Hospitalario y observado por un mínimo de 24 horas, para vigilar la aparición del fenómeno conocido como Anafilaxia Tardía. EXCEPTO que la reacción inicial haya sido muy leve.
13. En caso de reacción inmediata, anotar en el expediente del paciente, con letra clara, las características específicas de la reacción y en la portada del mismo: "ALERGICO A PENICILINA".
14. Entregar al paciente una tarjeta con su nombre, fecha, leyenda de "ALERGICO A PENICILINA" y la firma del médico.
15. No aplicar la prueba de penicilina en pacientes con una historia de dermatitis exfoliativa, Síndrome de Lyell o Stevens-Johnson u otras reacciones que constituyen contraindicaciones absolutas a la administración de penicilina.
16. Si el paciente refiere solamente por datos históricos que es alérgico a la penicilina y que no ha tenido reacciones alérgicas severas, es necesario (a excepción del Punto 15) realizarle la prueba con el fin de no negarle un tratamiento antimicrobiano con penicilina.

MANEJO DE LAS REACCIONES ANAFILACTICAS

Deberán observarse tres puntos básicos:

1. Una ALTA SOSPECHA DIAGNOSTICA, un apropiado diagnóstico diferencial, un equipo con las mínimas condiciones y una actuación inmediata y segura, son la clave del éxito en estas emergencias.
2. Diagnósticos Diferenciales más frecuentes:
 - a. Reacciones Vasovagales (no alérgicas), (La más frecuente). Se caracteriza por un paciente pálido, con náuseas, bradicardia, SIN SINTOMAS de obstrucción respiratoria ni manifestaciones de piel y mucosas.

- b. **Reacción Idiosincrática a Procaína de la Penicilina Procaínica:**
Se caracteriza por paciente inquieto, hipertenso, con agitación psicomotora, taquicárdico, SIN MANIFESTACIONES de piel y pulmón. Esta reacción se presenta inmediatamente después de la aplicación de la Penicilina PROCAINICA.
- 3. **Clasificación de la Reacción Anafiláctica en:**
 - a. REACCION ANAFILACTICA SIN SHOCK
 - b. REACCION ANAFILACTICA CON SHOCK

MANEJO DE LA REACCION ANAFILACTICA SIN SHOCK

1. **Epinefrina (Adrenalina) acuosa 1:1000 (uno un mil).** Droga primaria y salvadora por excelencia y la primera que debe ser aplicada.
Adultos: 0.2 a 0.5 ml Subcutánea o I.M. STAT.
Niños: 0.01 ml/Kg Subcutánea (No exceder de 0.3 ml por dosis)
Repetir cada 10 ó 15 minutos si es necesario, 3 ó 4 dosis.
2. **Antihistamínicos:**
 - a. **Clorfeniramina (10 mg/ml) (ampolla de 1 ml).**
Adultos: 10 - 20 mg I. M. Stat ó I.V. lento
Niños: 0.09 a 0.2 mg/Kg I.M. Stat ó I.V. lento.
3. **Corticosteroides:** Deben usarse solamente corticosteroides de acción rápida o relativamente rápida y NO DE DEPOSITO.
Dexametasona (4-5 mg/ml) (amp. de 1 ml).
Adultos: 1 ampolla I.M. Stat
Niños: menores de 2 años: 0,3 ml I.M: Stat
de 2-6 años: 0.6 ml I.M: Stat
Mayores de 6 años: Igual que el adulto.
Hidrocortisona I.V.:
2 - 6 mg/Kg.
4. Si existe edema laríngeo, repetir las dosis de Adrenalina cada 10 minutos

hasta que desaparezca el edema.

Podría aplicarse nebulización de Adrenalina en suero Fisiológico al 1/10.000 (uno en diez mil) (2-3 cc de esta dilución). Ver preparación más adelante (***).

Se debe siempre estar alerta para valorar la necesidad de intubación endotraqueal de emergencia.

5. Si existe obstrucción bronquial importante, utilizar:

a. **Aminofilina I.V. (ampolla de 250 mg).**

Dosis de impregnación (en pacientes que no están tomando Teofilina o Aminofilina de previo) de 6 mg/Kg en 20 cc de Suero Glucosado al 5% en 20 minutos.

Luego dejar infusión I.V. de Aminofilina en Suero Glucosado al 5% según el esquema siguiente:

Edad del paciente y estado clínico	Dosis (mg/Kg/hora)
Niños de 1 a 9 años	1.0
Niños de 9 a 16 años y adultos jóvenes	
Jóvenes fumadores	0.8
Adultos sanos no fumadores	0.5
Pacientes ancianos y pacientes con Cor Pulmonale	0.3
Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva y	
Pacientes con Hepatopatías	0.1 - 0.2

- b. Se pueden dar nebulizaciones con Salbutamol a las dosis recomendadas, cada 10- 15 minutos, si existiese esta facilidad.

Los medicamentos anteriores NO EXCLUYEN el uso de la Adrenalina, medicamento indispensable y salvador en estas emergencias.

6. Aplicar Oxígeno con catéter nasal: 4 - 6 litros/min.
7. Observación frecuente de la Presión Arterial, Respiración, Pulso, Larínge, Pulmones y electrocardiograma (E.C.G.) si es posible.
8. Todos los pacientes deben ser observados por 24 horas en un Servicio de Emergencias Hospitalario, después del tratamiento salvador, excepto en los casos muy leves.

MANEJO DE LAS REACCIONES ANAFILACTICAS CON SHOCK

1. Acostar al paciente con las piernas en alto, y tomar vía con suero salino.
2. a. Si la presión arterial está arriba de 60 mm de Hg, la Adrenalina se administrará igual al esquema indicado en la reacción anafiláctica sin shock.
b. Si la presión arterial está abajo de 60 mm de Hg, la Adrenalina deberá darse por VIA INTRAVENOSA:

Adultos: Adrenalina acuosa 1:10.000 (uno en diez mil):

(***) 1 cc de Adrenalina 1:1000 (uno en mil) + 9 cc de Suero Fisiológico, para pasar de 1 a 5 ml de esta dilución I.V. lento (en 5 minutos), y repetir cada 10-30 minutos de acuerdo a las cifras de Presión Arterial.

Niños: 0,01 a 0,05 ml/Kg (de la dilución de Adrenalina al 1:10.000) (uno en diez mil).

NOTA: Si el colapso vascular periférico no permite tomar una vía rápidamente, la Adrenalina deberá aplicarse en plexo ranino sublingual (Base de la lengua), como medida salvadora, mientras se le toma la vía al paciente.

Adultos: 0.2 a 0.5 ml de Adrenalina acuosa 1:1.000 (uno en mil).

Niños: 0.01 ml/Kg (máximo 0.3 ml por dosis).

3. Pasar el Suero Fisiológico a chorro:

Adultos: 1 litro cada 15-30 minutos mientras se monitoriza la Presión Arterial y la excreción de orina. Pueden necesitarse hasta 6 litros o más en 12 horas.

Niños: 20 - 30 ml/Kg de peso a chorro.

4. Oxígeno a 4-6 litros/min. con catéter nasal.

5. Antihistamínicos H₁:

Clorfeniramina. Dosis iguales al esquema anterior, I.V. lento.

6. Antihistamínicos H₂:
Cimetidina (150 mg/ml) (Amp. de 2 ml)
Adultos: 300 mg. I.M. Stat
Niños: 10-20 mg/Kg I.M. Stat.
7. Corticosteroides:
Succinato Sódico de Metilprednisolona (500 mg/2 ml)
Adultos: 200 - 500 mg I.V. Stat (Pasar en 30 minutos)
Niños: 0.03 - 0.2 mg/Kg I.V. Stat (Pasar en 15 minutos).
8. En caso de hipotensión prolongada, además de lo anterior, puede usarse:
Dopamina (Ampollas de 200 mg/5 cc)
Diluir 1 ampolla en 500 cc de Suero Glucosado al 5% (400 microgramos/ml) a pasar 4 microgramos/Kg/minuto, inicialmente.
Dosis máxima para el rango alfa adrenérgico, hasta 20 microgramos/Kg/minuto.
Regular de acuerdo a presión arterial.
Deberá usarse microgotero para medir las dosis de este fármaco (1 ml = 15-20 gotas = 60 microgotas).
9. Trasladar al paciente acompañado de personal calificado a un Servicio de Emergencias o Cuidados Intensivos (de acuerdo a la gravedad del mismo), donde se observará por un período no menor de 24 horas.

EQUIPO MINIMO RECOMENDABLE PARA TENER EN SALAS DE INYECTABLES

1. Torniquete
2. Epinefrina Acuosa 1:1000 (uno en mil)
3. Jeringas y agujas de diferentes tamaños y calibres.
4. Antihistamínicos inyectables.
 - Clorfeniramina
5. Aminofilina I.V.
6. Corticosteroides:
 - Succinato de Hidrocortisona
 - Dexametasona

7. Vasopresores inyectables
 - Dopamina
8. Soluciones Intravenosas:
 - Suero Fisiológico
 - Suero Glucosado 5%
9. Esfigmomanómetro
10. Estetoscopio

Reconocimiento clínico de la reacción anafiláctica y anafilactoidea

Temprano:

- Sensación de calor, picazón, especialmente en axilas e ingle.
- Sentimiento de ansiedad o pánico.

Progresivo:

- Brote eritematoso o urticariano.
- Edema de cara, cuello y tejidos blandos.

Severo:

- Hipotensión (shock)
- Broncoespasmo (jadeo)
- Edema laríngeo (disnea, estridor, afonía, sialorrea).
- Arritmias, paro cardíaco.

NOTA: El inicio de las características clínicas podría ser extremadamente rápido con características prodrómicas.

NOTAS:

1. Lo primordial en el tratamiento de la anafilaxis severa es el pronto uso de la adrenalina (Droga Salvadora). La adrenalina debe ser usada a la primera sospecha de anafilaxis. Es segura y efectiva.
2. Todas las ampollas de adrenalina contienen 1 mg (1000 ug). La adrenalina 1:1000 contiene 1 mg en 1 ml (Ej.: 1000 ug/ml), mientras que la adrenalina 1:10.000 contiene 1 mg. en 10 ml (Ej. 100 ug/ml).

Si se aplica vía intravenosa solamente se debe usar diluída (1:10.000) (uno en diez mil).

3. Aún cuando los agentes vasopresores adicionales son raramente necesarios, casos ocasionales son resistentes a adrenalina, especialmente si el paciente está tomando agentes betabloqueadores.
4. Si anestesia es requerida para intubación, usar el fentanilo 1 - 10 ug/Kg vía I.V.
No usar tiopentona, midazolam o propofol ya que estas drogas podrían exacerbar la hipotensión.
Presión cricoide debe ser aplicada durante la laringoscopia e intubación.
5. Los corticosteroides y antihistamínicos podrían modificar la duración total de una reacción y podría prevenir recaídas.

Sin embargo, la eficacia podría ser retardada y ellos nunca deben ser usados sustituyendo la Adrenalina.

6. Reacciones anafilácticas menos severas podrían ser manejados con fluidos intravenosos solos. Sin embargo, la administración I.V. de la adrenalina podría ser de suma importancia y no debe ser retardada mientras las vías I.V. son establecidas.

LITERATURA CONSULTADA

1. Mc Evoy G. K. (ed.) *American Hospital Formulary Service Drug Information 95*, Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1995.
2. Anonymous. Medical management of severe anaphylactoid and anaphylactic reactions (Wall Chart). *Australian Prescriber*. 1994; 17 (4): Insert.
3. Van R. Skin testing for penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68 (3): 169-170.
4. Holgate S Penicillin allergy: how to diagnose and when to treat. *Br Med J*. 1988; 296 (6631): 1213-14.
5. Sullivan T, Wedner H, Shatz G, Yecies L and Parker C. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68 (3): 171 - 180.
6. Solley G, Gleich G and Van R. Penicillin allergy: Clinical experience with a battery of skin - test reagents. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 69 (2): 238 - 244.
7. Park B, Coleman J. The immunological basis of adverse drug reactions. A report on a Symposium held in Liverpool on 6 th April 1988. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 26: 491 - 495.
8. Anderson J, Adkinson F. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1987; 258 (20): 2891 - 2899.
9. Blanca M, Fernández J, Miranda A, Terrados S, Torres M, Vega J, Avila M et al. Cross reactivity between penicillins and cephalosporins: Clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 83 (2): 381-385.
10. Burrall B, Halpern G, Huntley A Chronic urticaria. *Western Journal of Medicine*. 1990; 152 (3): 268 - 276.
11. Hunter D, Hunter W, Penicillin allergies. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51: 1963 - 64.
12. Preston S, Briceland L, Lesar T, Penicillin allergies. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51: 1964.

13. Preston S, Briceland L, Lesar T. Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51: 79 - 84.
14. Smith D, de Shazo R, Allergy and Immunology. *JAMA* 1994; 271 (21): 1653 - 1654.
15. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson F, Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner - city STD Clinic. *JAMA.* 1993; 270 (20): 2456 - 2463.
16. Patterson R, Anderson J, Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA.* 1982; 248 (20): 2637 - 2645.
17. Green G, Rosenblum A, Sweet L. Evaluation of penicillin hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing with penicilloyl - polylysine and penicillin G. *J Allergy Clin Immunol.* 1977; 60 (6): 339 - 345.
18. Ackroyd J. Skin tests for penicillin hypersensitivity. *Lancet.* 1989; 1 (8633): 335.
19. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Di Rienzo V, Romano A, Pellegrino S et al. Serum Ig E and atopy in drug - sensitive patients. *Ann Allergy.* 1989; 62 (5): 416 - 420.
20. Ressler C, Mendelson L, Skin test for diagnosis of penicillin allergy - current status. *Ann Allergy.* 1987; 59 (3): 167 - 170.
21. Smolders C, Penicillin Skin testing. *Can J Hosp Pharm.* 1987; 40 (2): 69 - 70.
22. Caballero M, Bausela B, Sáinz R, Bertó J. Actitud ante una reacción alérgica a Penicilina. *Farmacoterapia.* 1990; VII (3): 157/37 - 162/42.
23. Graff - Lonnevig V, Hedling G, Lindfors A. Penicillin allergy - a rare paediatric condition? *Arch Dis Child.* 1988; 63 (11): 1342 - 1346.
24. Sogn D. Prevention of allergic reactions to penicillin. *J Allergy Clin Immunol. (Suppl).* 1986; 78 (5 PT2): 1051 - 1052.
25. Stark B, Earl H, Gross G, Lumry W, Goodman E, Sullivan T. Acute and chronic desensitization of penicillin - allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79 (3): 523 - 532.

26. Weck A. Drug as allergens. *J Allergy Clin Immunol.* (Suppl.) 1986; 78 (5 PT 2): 1047 - 1050.
27. Borish L, Tamir R, Rosenwasser J. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80 (3 PT 1): 314 - 319.
28. Sussman G, Davis K, Kohler P. Penicillin allergy: a practical approach to management. *Can Med Assoc. J.* 1986; 134 (12): 1353 - 1356.
29. Van Arsdel P, Martonick G, Johnson L, Sprenger J, Altman L, Henderson W. The value of skin testing for penicillin allergy diagnosis. *West J Med.* 1986; 144 (3): 311 - 314.
30. Ressler C, Neag P, Mendelson L. A liquid chromatographic study of stability of the minor determinants of penicillin allergy: A stable minor determinant mixture skin test preparation. *J. Pharm Sci.* 1985; 74 (4): 448 - 454.
31. Sarti W. Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6,764 patients in an outpatient clinic. *Ann Allergy* 1985; 55 (2 pt 1): 157 - 161.
32. Naclerio R, Mizrahi E, Adkinson N. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol.* 1983; 71 (3): 294 - 301.
33. De Swarte R. Drug allergy problems and strategies. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74 (3): 209 - 220.
34. Mendelson L, Ressler C, Rosen J, Selcow J. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73 (1): 76 - 81.
35. Hill J. Anafilaxis: urgencia. *Tribuna Médica.* 1987; Sept. (1°): 5 - 11.
36. Anonymous. Penicillin allergy in childhood. *Lancet.* 1989; Feb. 25: 420.
37. Rubio M. Urgencias en alergología. *Tribuna Médica.* 1989; Febrero: 15 - 19.
38. Terr A. Anaphylaxis. *Clin Reviews in Allergy.* 1985; 3 (1): 3 - 24.
39. Sullivan T. Pathogenesis and management of allergic reactions to penicillin

- and other beta-lactam antibiotics., *Ped Infect Dis.* 1982; 1 (5): 344 - 350.
40. Bochner B, Slightstein L. Anaphylaxis. *N Engl J Med.* 1991; 324 (25): 1785 - 1789.
 41. UCL Conference. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 204 - 215.
 42. Weiss M, Adkinson N. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy.* 1988; 18: 515-540.
 43. Idsoe O, Guthe T, Willcox R, Weck A. Nature and extent of penicillin side-reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull Wld Hlth Org.* 1968; 38: 159-188.
 44. Noritake D, Sue M, Klaustermeyer W. Immediate Hypersensitivity skin testing for penicillin allergy. *Milit Med.* 1986; 151 (7): 395-399.
 45. Saxon A. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev. Infect Dis.* 1983; 5 (52): S 368-S 378.
 46. Perdomo de Ponce D. Alergia a penicilina. Manual de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, Caracas: Centro Nacional de Inmunología Clínica, 1981: 556-567.
 47. Casares G., Riggioni O., Jaramillo O., Carvajal E.. Procedimiento para la realización de la prueba a la penicilina y manejo de la reacción anafiláctica. *Fármacos.* 1989; 5 (1): 75-84.
 48. Dombeck C., Grempe J., Hulbert M (eds.). *Drug facts and comparisons*, 1995 ed, St. Louis: Facts and Comparisons, 1995.
 49. Nelson J. *Pocket book of Pediatric Antimicrobial Therapy*, 11 th Edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
 50. Sanford J, Gilbert D, Sande M (eds.) *Guide to Antimicrobial Therapy*, 25 th Edition, Dallas: Antimicrobial Therapy Inc., 1995.
 51. Domingo C, Dieguez I, Jerez J, Martín - Gil D, Neffén H, Oehling A et al. *Alergia a medicamentos*, Pamplona: Ediciones Universidades de Navarra, S. A., 1981.
 52. Wickern G, Nish W, Bitner A, Freeman T, Allergy to beta-lactams: a survey

- of current practices J Allergy Clin Immunol. 1994; 94 (4): 725-731
53. Vega J., Blanca M., García J., Carmona M., Miranda A., Pérez M. et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. Allergy. 1994; 49 (5): 317-322.
54. Kerr J. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients Br J Clin Pract. 1994; 48 (1): 5-7.