

C. Vidal Pan,  
M. Armisén Gil,  
V. Rodríguez Vázquez,  
T. Liñares Mata

Servicio de Alergia. Hospital  
de Conxo. Complejo  
Hospitalario Universitario de  
Santiago. Santiago de  
Compostela.

Correspondencia:  
Carmen Vidal  
Servicio de Alergia  
Hospital de Conxo  
Rúa Ramón Baltar, sn  
15706 Santiago de Compostela  
Correo electrónico:  
carmen.vidal.pan@sergas.es

## Caso clínico

### Reacciones tardías en las pruebas cutáneas con penicilina: correlación con la anamnesis

**Antecedentes y objetivos:** La utilidad de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de la alergia a las penicilinas está bien demostrada; sin embargo, no siempre existe una buena relación entre la anamnesis y el resultado de estas pruebas.

**Casos clínicos:** Se presentan tres pacientes en los que la anamnesis, ya por el tiempo de aparición de la reacción, ya por el tipo de lesión, sugiere una hipersensibilidad inmediata o acelerada con posible participación de la IgE; las pruebas cutáneas fueron positivas de forma muy tardía, entre 2 y 3 semanas después de su aplicación.

**Conclusión:** No siempre existe un patrón clínico que permita predecir el resultado de las pruebas cutáneas por lo que aconsejamos realizar el estudio alérgico aún cuando la sospecha de hipersensibilidad sea baja.

**Palabras clave:** Penicilina. Anamnesis. Reacciones tardías.

### Late reactions to penicillin skin tests: correlation with history

**Background and objectives:** The usefulness of skin tests in diagnosis of penicillin allergy is well known; however, there is not always a good correlation between history and results from these tests.

**Cases:** Three cases are presented in which the history, due to the time of appearance or the type of lesions, suggests an potentially IgE-mediated immediate or accelerated hypersensitivity; skin tests were positive very late, between 2 and 3 weeks after their application.

**Conclusion:** There is not always a clinic pattern which permits to predict results of skin tests, so we recommend to perform the allergy study even with a low index of suspicion.

**Key words:** Penicillin. History. Nonimmediate reactions.

## ANTECEDENTES

Los antibióticos betalactámicos son la primera causa de reacciones adversas a los fármacos producidas por un mecanismo inmunitario. Gran parte de las reacciones alérgicas a este grupo son inmediatas y están producidas por un mecanismo mediado por la IgE. Además, un grupo no desdeñable de pacientes alérgicos a las penicilinas, principalmente la amoxicilina, presentan

reacciones aceleradas o retardadas en las que participan otros mecanismos inmunitarios<sup>1</sup>.

Las pruebas cutáneas con determinantes de la penicilina son una herramienta diagnóstica fundamental en el estudio de la hipersensibilidad a los betalactámicos. Torres y cols. señalan que, en la aproximación diagnóstica de las reacciones supuestamente alérgicas a los derivados de la penicilina, se incluyan, además de las pruebas cutáneas, la administración controlada de derivados de la penicilina con una latencia entre estas evaluaciones de al menos una semana. Siguiendo este protocolo, las pruebas del *prick* y la intradermorreacción se leen veinte minutos después de su aplicación<sup>2</sup>. En caso de sospecha de reacción tardía, la lectura debe repetirse 48 horas después<sup>3</sup>. En estos últimos, las pruebas epicutáneas con estos fármacos betalactámicos han demostrado que, aunque no siempre se practiquen de forma habitual, son útiles y seguras<sup>4,5</sup>.

En la práctica clínica no es infrecuente que la anamnesis referida por el paciente resulte, por un lado vaga en lo que a la descripción morfológica de las lesiones cutáneas presentes durante la reacción adversa y, por el otro, oscura en cuanto al tiempo de aparición. Así, se sabe que hasta un 33% de los pacientes remitidos para estudio que presentan pruebas cutáneas positivas refiere una anamnesis irrelevante en relación con la toma de penicilinas<sup>6</sup>. Estos datos aconsejan, al menos, una aproximación cautelosa al diagnóstico alergológico frente a cualquiera de las dos posibles actitudes drásticas a realizar: la prohibición absoluta sin estudio frente a la permisividad al tratamiento sin pruebas previas. Se presenta una serie de tres casos clínicos con anamnesis aparentemente banales en las que el estudio alergológico resultó sorprendente por la intensidad de la respuesta y su aparición tardía.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Mujer de 64 años, sin antecedentes relevantes desde el punto de vista alergológico, que hacía más de 20 años y mientras se encontraba en Argentina recibió "a modo de prueba cutánea previa a la administración de penicilina" una pequeña cantidad de penicilina G no diluida por vía intradérmica. De forma inmediata, presentó eritema e induración en la zona de la inyección, por lo que se la diagnosticó de alérgica a este fármaco con el que no ha vuelto a contactar. La remiten desde atención primaria al servicio de alergia para su evaluación. A pesar de que la anamnesis no sugería alergia a la penicilina, se planteó el estudio correspondiente.

*Estudio alergológico.* Prueba del *prick* e intradermorreacción con PPL, MDM (Allergopen®, Allergopharma), penicilina G (10.000 U/ml), amoxicilina (25 mg/ml) y ampicilina (25 mg/ml): negativas en la lectura inmediata. Cuarenta y ocho horas después la paciente presentó una respuesta positiva en la intradermorreacción con PPL (9+7 mm) que desapareció a las 24 horas. Tres semanas después, sin haber tenido contacto alguno con penicilinas ni derivados, la paciente presentó una reacción muy positiva con pápulas y vesículas en las zonas de inyección de PPL, MDM, amoxicilina y ampicilina. Se realizaron pruebas del parche con amoxicilina y ampicilina (50 mg/ml) con la finalidad de demostrar la reacción, obteniéndose unos resultados positivos a las 48 y 96 horas (3+) frente a ambos fármacos.

### Caso 2

Varón de 33 años, sin antecedentes de atopia, que refiere haber padecido, diez años atrás, una reacción urticarial generalizada minutos después de la administración de la segunda dosis de penicilina por vía intramuscular. La erupción cutánea se resolvió de forma espontánea en pocas horas y no dejó ninguna lesión residual. Desde ese momento y hasta iniciar el estudio de alergia no había vuelto a contactar con fármacos beta-lactámicos.

*Estudio alergológico.* Pruebas del *prick* e intradermorreacción con PPL, MDM, penicilina G (10.000 U/ml), amoxicilina (25 mg/ml) y ampicilina (25 mg/ml): negativas en lectura a los 20 minutos y a las 48 horas. No se realizó ninguna prueba de exposición en ese momento. Un mes después de las primeras pruebas cutáneas, se repitió este estudio cuyo resultado fue también negativo en su lectura tanto inmediata como a las 48 horas. No se realizó la prueba de exposición programada para una semana después por problemas de agenda del paciente. Dos semanas después de las segundas pruebas, el paciente acudió con una intensa reacción positiva con pápulas y vesículas en las zonas correspondientes a las pruebas intradérmicas con PPL, penicilina G y ampicilina. La intensidad de las reacciones fue tal que, incluso un mes después y a pesar de cura oclusiva con corticoides, las lesiones persistían (Figura 1). Igual que en el caso anterior, se realizó una prueba del parche con amoxicilina y ampicilina (50 mg/ml) cuyo resultado fue también positivo (Figura 2).

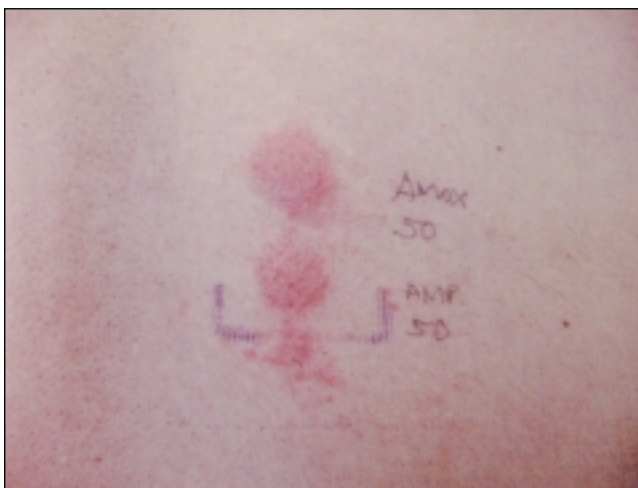
### Caso 3

Mujer de 77 años, sin antecedentes relevantes desde el punto de vista alergológico, que refiere haber padecido



**Fig. 1.** Aspecto del resultado de las pruebas realizadas en intradermorreacción frente a PPL, penicilina G y ampicilina un mes después de su positivización y a pesar del tratamiento con corticoides tópicos (Caso 2).

más de 40 años antes un episodio de sensación de opresión torácica con disnea y malestar epigástrico 40 minutos después de tomar un preparado de penicilina. No presentó



**Fig. 2.** Resultado de las pruebas epicutáneas con amoxicilina y ampicilina; lectura a las 48 horas (Caso 2).

ninguna lesión cutánea acompañante y la reacción se resolvió sin tratamiento. Desde entonces se le indicó que podría ser alérgica a penicilinas y evitó el contacto con cualquier fármaco beta-lactámico. Se la remitió para un estudio alergológico por padecer infecciones urinarias de repetición.

**Estudio alergológico.** Pruebas del *prick* e intradermorreacción con PPL, MDM, penicilina G (10.000 U/ml), amoxicilina (25 mg/ml) y ampicilina (25 mg/ml): negativas, en las lecturas realizadas a los 20 minutos y 48 horas. Dos semanas después acudió a nuestro servicio por haber presentado una intensa reacción positiva en la prueba de intradermorreacción con ampicilina y amoxicilina. Las lesiones persistieron más un mes a pesar de tratamiento con corticoides tópicos.

## DISCUSIÓN

Se acepta en general que una anamnesis detallada tiene un gran valor en el diagnóstico de la alergia a la penicilina<sup>7</sup>. No obstante, los casos clínicos comunicados presentan la característica común de tratarse de enfermos con anamnesis que, en absoluto, permiten predecir el resultado de las pruebas que posteriormente se han obtenido.

Así, la anamnesis de los casos 1 y 3, aunque con un período de latencia desde la administración del fármaco hasta la aparición de la reacción compatible con una reacción inmediata, presentan pruebas cutáneas que demuestran la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad retardado. En estas dos pacientes, las pruebas fueron francamente positivas 3 y 2 semanas después de su aplicación, respectivamente. Curiosamente, en el primer caso, la paciente presentó una prueba positiva al PPL a las 48 horas, que se negativizó después, para reactivarse junto a las de MDM, amoxicilina y ampicilina a las 3 semanas. No hemos encontrado casos similares en la revisión bibliográfica realizada.

En cuanto al tipo de reacción, sólo en el segundo caso comentó la presencia de lesiones cutáneas compatibles con una erupción habonosa y, de no haber sido por la falta de tiempo del paciente para completar el estudio, se le hubiese sometido a la prueba de exposición una semana después de las segundas pruebas, sin que se hubiese registrado la reactivación. No es posible saber qué hubiese sucedido tras la citada prueba de exposición, quizás la aparición de una dermatitis generalizada.

La detección de la sensibilización tantos años después de la reacción referida está de acuerdo con un mecanismo de hipersensibilidad retardada en la que el tiempo transcurrido no parece influir de forma importante en el resultado de las pruebas cutáneas<sup>8</sup>. En estos casos, tanto las pruebas epicutáneas como la lectura tardía de las pruebas en intradermorreacción son útiles (y así se ha demostrado en nuestros pacientes), aunque estas últimas son más sensibles pero menos específicas<sup>1</sup>. Lo que llama la atención en estos pacientes es el período prolongado que transcurrió desde la colocación de las pruebas y la aparición de la positividad (entre 2 y 3 semanas, a excepción de la ya comentada positividad intermitente del caso 1). No es posible dilucidar cuál sería el resultado de la prueba del parche en el caso de haberla realizado antes de la intradermorreacción pues, en los dos casos en los que se realizó fue después de haber obtenido la positividad en la intradermorreacción semanas después. En nuestra opinión, las pruebas del parche podrían haber resultado negativas en las lecturas habituales si las hubiésemos realizado antes que la intradermorreacción, pues al ser ésta más sensible no se detectó hasta 2-3 semanas después.

Por último, un dato que nos parece de interés es destacar que la aplicación a los pacientes, como los aquí comentados, de protocolos que incluyen la administración controlada del fármaco tras la lectura inmediata o tardía

(48 horas) de las pruebas cutáneas, podría haber inducido reacciones sistémicas de cierta intensidad dada la intensidad de las pruebas diagnósticas obtenida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
2. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzmán AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
3. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarri G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
4. Patriarca G, Schiavino D, Romano A, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S et al. Status of patch and other skin test in diagnosis of systemiyic penicillin allergy. *Allergol Immunopathol* 1987;15:1-5.
5. Bruynzeel DP, von Blomberg-van der Flier M, Scheper Rj, van Ketel WG, de Haan P. Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous test. *Dermatologica* 1985;171:429-34.
6. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:195-9.
7. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is the patient allergic to penicillin? An evidence based analysis of the likelihood of penicillin allergic. *JAMA* 2001;285:2498-505.
8. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietratonio F, Federico F, Fabrizi G et al. Evaluation of adverse cutaneous reaction to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113-8.