

# Penicilina y pruebas de sensibilidad

FERNANDO MONTOYA

Se hace un recuento histórico sobre la alergia penicilínica y las pruebas de sensibilidad; se presentan las bases inmunológicas, las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo asociados a esta hipersensibilidad. Se explica detalladamente la metodología necesaria para llevar a cabo pruebas cutáneas que sean de valor clínico.

## **PALABRAS CLAVE**

**PENICILINA  
BETALACTÁMICOS  
ALERGIA  
PRUEBAS CUTÁNEAS  
MEZCLA DE DETERMINANTES MENORES  
PENICILOIL POLILISINA**

## **INTRODUCCIÓN**

**L**as reacciones a fármacos constituyen un importante problema médico. Se calcula que un 5% de las hospitalizaciones por problemas no quirúrgicos se deben a ellas y un 15% de los pacientes hospitalizados presentan al menos una reacción medicamentosa (1). Según un informe reciente el 50% de las respuestas adversas en un servicio de medicina interna de la ciudad de México se atribuyeron a medicamentos cardiovasculares

como dopamina, nifedipina, clortalidona, captopril, etc., con cuadros de hipotensión o taquicardia; el 40% a los antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos y el 10% restante, a otras drogas. Los antibióticos más implicados fueron el trimetoprim-sulfa y los agentes beta lactámicos, con manifestaciones de alergia cutánea (2).

Las reacciones alérgicas a la penicilina son comunes en la práctica médica, su incidencia fluctúa entre 0.7 y 10% de aquéllos que la reciben; un 10% de los casos presentan anafilaxia y de éstos el 10% mueren (3). Muchas de ellas se hubieran evitado con la práctica de pruebas de sensibilidad.

## **HISTORIA**

En 1873 Sir Charles Buckley aplicó por primera vez pruebas cutáneas para detectar alergia a pólenes. En 1941 Florey y Chain introdujeron la penicilina amorfa en el manejo clínico de infecciones bacterianas. Keefer en 1943 informó los primeros casos de urticaria y dermatitis de contacto por penicilina; en 1945 Cormia y colaboradores publicaron los primeros de anafilaxia y en 1946 Wilensky relató la primera anafilaxia mortal por penicilina. En 1947 Hopkins y Lawrence presentaron el primer estudio con pruebas

---

DOCTOR FERNANDO MONTOYA, Profesor Titular, Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

intradérmicas (ID) en la evaluación de alergia penicilínica, con 20.000 ui/ml en 0.1 ml. La penicilina G cristalina (Pen G) se introdujo en 1947, la procaínica en 1948 y la benzatínica en 1952; Waldbott en 1949 describió la primera reacción alérgica mortal a Pen G. En Colombia se comenzó a utilizar Pen G desde 1948 y el Doctor Francisco Luis Cadavid fue quien por primera vez la utilizó en el departamento de Antioquia (4-7).

En 1952 Harpman comunicó el caso de un niño inglés que presentó una reacción fatal y Rose en 1953 describió el de un adulto que murió luego de una prueba ID de penicilina. En 1955 Matheson y Elegant presentaron la primera serie infantil con pruebas cutáneas de Pen G. Parker y colaboradores en 1960 realizaron los primeros ensayos clínicos con el determinante mayor peniciloil polilisina (PPL) y Levine en 1964 los realizó con la mezcla de determinantes menores (MDM) (8-16).

Los doctores López y Arango en Medellín publicaron en Antioquia Médica en 1965 el primer estudio colombiano sobre pruebas cutáneas con Pen G con concentraciones desde 10 hasta 20.000 ui/ml; aplicaron 0.1 ml y la lectura se efectuó a las 24 horas (17).

En 1962 la compañía Sigma de St. Louis comercializó la PPL y desde 1975 Kremers Urban la distribuyeron en forma amplia. Ettinger y Kaye en 1964 describieron la aparición de reacciones sistémicas luego de aplicar PPL y en 1968 se publicó una muerte por escarificación con Pen G (18-19).

En 1971 Wide y Juhlin (20) estandarizaron la técnica de RIA para la detección de IgE contra determinantes mayores. Ressler y colaboradores (21) en 1984 prepararon una mezcla estable de determinantes menores y en la década siguiente la firma francesa Stallergènes comercializó la MDM. En Colombia, 1965, el Doctor José Hernán López utilizó PPL comercial para evaluar alergia a la penicilina y desde finales de la década de los 80 el Doctor Alberto de Zúbiria sintetizó en Bogotá determinantes menores para el estudio de pacientes intrahospitalarios.

El último trabajo colombiano publicado hasta la fecha se hizo en 1987 en 100 personas con asma alérgica y un número similar de controles no asmáticos; se usó una concentración de 1.000 ui/ml de Pen G por vía ID, con una positividad de 1.5% y sin asociación con la presencia de asma (22).

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD Y CUADRO CLÍNICO

Hasta 1967 se hablaba de unos anticuerpos llamados reaginas, transferibles pasivamente entre los individuos y que serían los responsables de la hipersensibilidad inmediata. Los estudios de Ishizaka y Johansson determinaron que esa sustancia correspondía a la inmunoglobulina E (IgE) (23-24). Desde 1960 Levine y Parker demostraron que las reaginas responsables de las reacciones alérgicas a la penicilina estaban dirigidas contra productos de degradación de la misma; los más abundantes se denominaron determinantes mayores y correspondían a los derivados peniciloil que formaban enlaces covalentes con grupos amino de proteínas circulantes o tisulares. El ácido peniciloico, el ácido peniloico, la misma penicilina G y otros metabolitos menos abundantes, se denominaron determinantes menores y formarían enlaces covalentes mediante puentes disulfuro. Levine demostró que las reaginas dirigidas contra los determinantes menores serían preferencialmente responsables de las reacciones de aparición inmediata, luego de la primera a segunda horas de exposición y podrían manifestarse por anafilaxia severa y aun mortal.

Las reacciones aceleradas se presentan entre las 2 y 72 horas de exposición y se manifiestan por eritema difuso, urticaria y edema laríngeo. Se deben generalmente a IgE específica contra el determinante mayor. Tanto las inmediatas como las aceleradas se estudian con pruebas cutáneas que se leen entre 5 y 20 minutos después de la aplicación.

Las reacciones tardías se manifiestan después de 72 horas; lo usual es el brote morbiliforme que aparece frecuentemente como respuesta a las aminopenicilinas; los linfocitos CD8 TH1 parecen ser los responsables de esta patología. El exantema sería una forma de hipersensibilidad retardada a la penicilina y específicamente a la cadena lateral de las aminopenicilinas. Esta respuesta se podría evaluar mediante pruebas ID con lectura a las 48-72 horas o con pruebas de parche, aunque no se trate de una dermatitis de contacto (25). Otros fenómenos tardíos como la anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia serían reacciones citotóxicas; la nefritis y la enfermedad del suero estarían mediadas por complejos inmunes y la dermatitis exfoliativa y el síndro-

me de Stevens Johnson quizás sean reacciones generalizadas de hipersensibilidad retardada.

#### **FACTORES DE RIESGO: EDAD, SEXO, ATOPIA Y HLA**

Las personas entre los veinte y sesenta años tienen mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas a la penicilina. Idsoe y colaboradores (26) en 1968 publicaron la serie más grande de casos fatales por penicilina; se recopilaron, entre 1951 y 1965, 151 casos informados en la literatura mundial. El 65% de los muertos pertenecía al grupo de 25 a 64 años, 20% entre 0 y 24 años y 15% en los mayores de 65 años. El riesgo de una reacción fatal fue 3.25 veces mayor en los adultos que en los niños. Diez casos fueron en menores de 5 años y 4 de éstos en menores de un año con 2 de tres meses, uno de siete y otro de nueve meses.

Idsoe y Wang (27) en Taiwan, en 1958 publicaron 110 casos con alergia a la penicilina; doce (11.3%) fueron fatales, 72 (58.5%) presentaron anafilaxia severa y 32 (30.2%) urticaria. En los menores de 20 años se presentaron 19 reacciones alérgicas, dos de ellas fatales; de los pacientes entre 20 y 59 años 85 reaccionaron y 8 fueron mortales; en los de más de 60 años 2 desarrollaron manifestaciones alérgicas y uno de ellos murió. El riesgo de reacciones alérgicas es 4.5 veces mayor en los adultos que en los niños y 42.5 veces más alto en los adultos que en los ancianos. Tanto en los niños como en los adultos el 10% de las reacciones fueron mortales, pero en los ancianos alcanzaron un 50%. El sexo, la atopia y los marcadores HLA no parecen relacionados con una mayor incidencia de alergia a penicilina o con la severidad de la reacción (26).

#### **VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

La administración por cualquier ruta puede sensibilizar. La vía se relaciona con la severidad de la respuesta alérgica; son cientos los casos de muertes cada año luego de la administración parenteral y muy escasos por la vía oral (26).

#### **EXPOSICIÓN PREVIA A LA PENICILINA**

Para desarrollar alergia a la penicilina se requiere contacto previo con la misma; sin embargo, son

múltiples las formas ocultas de exposición (28) y por lo tanto, si el paciente niega en forma explícita un contacto previo con la droga, este hecho no asegura una falta de reactividad frente a una próxima administración.

#### **HISTORIA DE ALERGIA A LA PENICILINA**

En los últimos años se ha demostrado que con frecuencia esta alergia se sobrediagnostica y la mayoría de los pacientes catalogados como tales pueden tolerarla sin experimentar reacciones severas. Los exantemas podrían ser precipitados por el cuadro infeccioso subyacente y no por la alergia. Los pacientes podrían perder paulatinamente la sensibilización medicamentosa o el diagnóstico se hizo con una prueba cutánea no estandarizada y con dosis francamente irritantes (29).

Entre 20 y 90% de los adultos con historia positiva de alergia a la penicilina y 1 a 10% de aquéllos con historia negativa tienen pruebas cutáneas positivas con PPL. En los adultos con historia de alergia a la penicilina la reactividad a la prueba con Pen G fluctúa entre 6 y 67%. En los niños con historia de alergia penicilínica la positividad con PPL llega a 10% y con Pen G a 6%. En los adultos sin historia la cutirreacción con Pen G es positiva en 1 a 2% y en los niños únicamente en 0.25% (30-33).

#### **REACTIVIDAD DE LA PRUEBA CUTÁNEA**

Cuando se administra penicilina a individuos que presentan pruebas cutáneas positivas, con determinantes mayores y menores, entre 40 y 100% de los casos desarrollan reacciones inmediatas o aceleradas, y si se hace en aquéllos con pruebas cutáneas negativas, no se observa anafilaxia y 1 a 3% hacen reacciones aceleradas o tardías; las pruebas cutáneas de penicilina pueden ser negativas cuando se realizan en los días o semanas siguientes a la reacción medicamentosa.

Finke y colaboradores (34) demostraron cómo la frecuencia de positividad en las pruebas cutáneas desciende con el paso de los años.

#### **GENERALIDADES SOBRE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS**

Los numerosos estudios realizados sobre la inmunológica de la penicilina han permitido desarrollar

una serie de reactivos altamente confiables para practicar pruebas cutáneas diagnósticas.

Las pruebas con Pen G utilizadas en los años 40 y 50 eran poco sensibles pues no se disponía de los determinantes alergénicos específicos y se desconocía si los diferentes productos metabólicos de la penicilina podrían generar reacciones de diversa magnitud. En la actualidad se cuenta con reactivos comerciales para hacer estas pruebas. El primero de ellos es una sustancia sintética desarrollada por la unión covalente de la Pen G con la L-polilisina para formar el determinante alergénico mayor, peniciloil polilisina, PPL. El más reciente es la mezcla de determinantes menores, MDM, que contiene las sales sódicas de los ácidos peniloico y peniciloico.

Los reactivos comerciales se derivan exclusivamente de la Pen G. No existen en el mercado determinantes mayores o menores para las penicilinas semisintéticas o las cefalosporinas. Sin embargo, como los anticuerpos sensibilizantes están dirigidos mayoritariamente contra el anillo beta lactámico, por reactividad cruzada con los derivados de la Pen G se pueden detectar los anticuerpos contra los demás miembros de la familia. Algunos individuos se sensibilizan a las cadenas laterales de la molécula; en estos casos para determinar las IgE específicas no son suficientes las pruebas con PPL y MDM y se requieren otras con la droga que se va a administrar como amoxicilina, dicloxacilina, cefalexina, etc.

#### INDICACIONES PARA LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

- Niños o adultos con historia previa de alergia a la penicilina en los cuales no existe otra alternativa terapéutica.
- Niños o adultos sin historia conocida de reacciones a la penicilina en quienes sea indispensable la administración parenteral. Se debe recordar que la mayoría de las reacciones alérgicas severas o los casos fatales por administración de penicilina, ocurren en los pacientes sin alergia previa.

Las pruebas no están indicadas en los casos de reacciones recientes a la droga, como urticaria o anafilaxia, por la anergia cutánea presente en los días subsiguientes a la reacción. Tampoco sirven como elemento predictivo de erupciones maculopa-

pulares, cuadros febriles, anemia hemolítica y en general todas las reacciones retardadas.

#### PREDICCIÓN

Mendelson y colaboradores (35) en 1984 publicaron un estudio sobre pruebas cutáneas a la penicilina, en 240 niños y adolescentes con edades entre los 4 meses y 20 años, con historia de reacciones a la Pen G, aminopenicilinas o cefalosporinas. Las pruebas fueron realizadas en forma electiva aun cuando el paciente no requiriera en forma inmediata la terapia penicilínica.

Se aplicaron PPL, MDM y Pen G cristalina. Con el uso simultáneo de estos reactivos se encontraron 21 niños positivos (8.75%). Al utilizar como prueba diagnóstica exclusivamente PPL su sensibilidad hubiera alcanzado a 85% (18/21), con MDM la sensibilidad sería de 43% (9/21) y con Pen G de sólo 20% (4/21). La sensibilización al peniloato fue más frecuente que al peniciloato. Del total de niños con cualquiera de las pruebas cutáneas positivas el 48% (10/21) sólo dieron respuesta cutánea con PPL y el 14% (3/21) con MDM. Ningún caso en la serie fue positivo únicamente a Pen G.

Es de resaltar la falta de sensibilidad diagnóstica de la prueba con Pen G y aunque se la ha utilizado como un sustituto de la prueba con MDM, hasta un 14% de los pacientes sensibilizados sólo se detectan con la mezcla de peniloato y peniciloato. Esta baja sensibilidad propicia una falsa confianza y llevaría a seleccionar individuos propensos a reacciones severas.

#### RIESGOS

Las pruebas cutáneas no están exentas de peligro. Se han informado casos mortales en adultos a quienes se les ha aplicado Pen G en prueba intradérmica (ID) a la dosis de 4.000 ui/ml y por escarificación con 40.000 ui/ml (19,26). Se han presentado reacciones sistémicas luego de aplicar PPL ID y en niños escarificados con Pen G a la dosis de 5.000 ui/ml (10). No hay datos sobre reacciones a MDM. Se han observado casos extremos de reacciones sistémicas con dosis ID tan pequeñas como 0.000005 ui/ml de Pen G. Sin embargo, ninguna persona menor de 20 años ha muerto por una prueba cutánea de penicilina.

## PREPARACIÓN DEL PACIENTE PARA UNA PRUEBA CUTÁNEA

- Evitar el consumo de antihistamínicos, antigripales, ketotifeno, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, estimulantes del apetito, antivertiginosos como cinarizina y flunarizina en las 48 horas previas a la prueba.
- Si se está usando astemizol se deberá suspender 3 o 4 semanas antes de la misma.
- Los esteroides a dosis superiores a 20 miligramos de prednisona (1 mg/kg) pueden interferir durante varias semanas.
- No realizar la prueba cutánea en los 15 días siguientes a la reacción medicamentosa.
- Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden aumentar el riesgo de una anafilaxia.
- Averiguar por historia de alergia a la penicilina; determinar la severidad y si se trata de una reacción inmediata, acelerada o tardía, para graduar la concentración del reactivo o evitar la prueba, si el riesgo supera a los beneficios.

## TÉCNICAS

### PUNTURA

La prueba cutánea se debe iniciar con el método de puntura (*Prick*) o *escarificación* (*Scratch*). Se usará siempre un control negativo de solución salina o tampón salino fosfato y uno positivo de histamina con una concentración entre 1 y 10 mg/ml. El control negativo permite detectar una piel dermatográfica y sirve como referencia para definir la positividad de la prueba. El control positivo demuestra si el paciente está inhibido por efecto de algún fármaco o se encuentra en una fase de anergia.

Varias multinacionales como ALK-Abelló y Bayer suministran lancetas especiales para puntura; por esta disponibilidad hoy se prefiere este método. No sirven las lancetas de punción digital puesto que el punzón es muy largo; las pruebas se realizan en la región superior y externa del antebrazo; se coloca una gota del reactivo en el sitio mencionado y se punciona la piel a través de la gota. Al término de 15 a 20 minutos se lee la prueba; ésta tiene validez si los controles se comportan como tales. Si el control

positivo es negativo o el negativo positivo, la prueba no es interpretable. Si éstos funcionan adecuadamente un eritema que sea 5 mm más grande que el control es positivo. Si hay pápula y su tamaño es 3 mm o más grande que el control negativo se informa como positiva; si aparecen pseudópodos se anotan como marcadores de una fuerte sensibilización. No es costumbre en la actualidad informar en cruces sino en milímetros. Algunos sólo miden el diámetro mayor de la pápula y otros el mayor y el menor. Hay quienes le dan valor a la presencia de eritema y si la prueba sólo da pápula, invalidan el resultado. Se mide el eritema si es el único hallazgo y, como ya se dijo, se considera la prueba positiva si éste es de 5 mm o más por encima del control (36).

Un informe escrito podría ser así:

### PUNTURA

PPL ( $6 \times 10^{-5}$ M)	8 E
MDM ( $10^{-2}$ M)	6 ES
Penicilina G (1.000 ui/ml)	Negativo
Amoxicilina (1 mg/ml)	Negativo
Control negativo (SS)	Negativo
Histamina (5 mg/ml)	8 E

E: eritema; Número: milímetros pápula; S: pseudópodos; SS: solución salina; 1.000: concentración utilizada.

Si la prueba de puntura es negativa se continúa con la prueba intradérmica; si el control positivo en la puntura funcionó adecuadamente, no es necesario aplicarlo en la ID pero se deberá aplicar el control negativo, que sirve de referencia para calificar la positividad.

### PRUEBA INTRADÉRMICA

Se utilizan jeringas de tuberculina o insulina y agujas calibre 25-30 de bisel corto. Se aplican 0.02 a 0.04 ml del reactivo vía intradérmica. Si queda subcutánea deberá repetirse. El volumen aplicado produce una pápula de 3-4 mm. A los 15-20 minutos se miden la pápula o el eritema. Si sólo hay eritema se le da valor a aquél de 11 mm o más. Si hay pápula y eritema pequeño, se mide la pápula y si es 5 mm mayor que la del control negativo, se considera positiva. También se informará la presencia de pseudópodos (36).

Por la seguridad del paciente y también la suya, nunca haga una prueba intradérmica sin tener una escarificación o puntura negativa.

## REACTIVOS

### Peniciloil polilisina (PPL)

Se conoce comercialmente como PRE-PEN. Lo distribuye la firma Schwarz Pharma, una casa farmacéutica norteamericana subsidiaria de la Corporación Kremers Urban Co.

El código del producto es NDC-0091-1640-05. Es un líquido incoloro transparente que se despacha en cajas por 5 ampollas individuales. El contenido de la ampolla es 0.25 ml de peniciloil poli-L-lisina en PBS estéril a una concentración de  $6 \times 10^{-5}$  M. Se debe mantener en refrigeración entre 2-6°C y descartar las ampollas expuestas a temperatura ambiente por más de 24 horas. El reactivo a 4°C dura 6 meses. La concentración original se utiliza tanto en la puntura como en la ID.

### Mezcla de determinantes menores (MDM)

Es comercializada por la firma farmacéutica francesa Stallergènes. Se vende en ampollas individuales liofilizadas y trae 1 ml de solución diluyente; su vida media es más de un año en su presentación original; una vez disuelta se deberá mantener en refrigeración y se descartará a las 24 horas. Como el Prepen, la concentración original de la MDM se utilizará tanto en la puntura como en la ID.

### Penicilina G

Se utilizarán la sal sódica o la potásica de la Penicilina G comercial. Si el paciente va a recibir penicilina procaínica, penicilina clemizol o penicilina benzatínica, además de PPL, MDM y Penicilina G cristalina, se le practicará prueba cutánea para la Pen G de depósito que se le va a inyectar (37).

La penicilina se diluirá en solución salina normal y se preparará una solución madre que contenga 100.000 ui/ml; esta solución debe ser recién prepa-

rada y se almacenará en refrigeración por un máximo de 24 horas. A partir de esta solución se prepararán las de trabajo usando también la solución salina como diluyente. Una vez se realicen las pruebas se descartan estas soluciones. Como no se han informado reacciones fatales con una concentración de 1.000 ui/ml aplicada ID, ni se han precipitado reacciones sistémicas por escarificación o puntura se debería utilizar esta concentración rutinariamente en las personas sin historia de alergia a la penicilina o en aquéllas que no han presentado reacciones anafilácticas.

Inicialmente se hará puntura con esta concentración y si es negativa se la aplicará ID. La concentración más aconsejada en la literatura es 10.000 ui/ml, pero por los efectos deletéreos señalados no deberá usarse en primera instancia. Si la ID con 1.000 ui/ml no fuera concluyente se hará una segunda con esa mayor concentración. Hoy se sabe que el pequeño contenido de determinantes menores presente en la suspensión de penicilina recientemente preparada se pierde rápidamente por el proceso de envejecimiento, sea que se mantenga a temperatura ambiente o en refrigeración. Preservar ese escaso contenido de determinantes menores es importante cuando el único reactivo disponible para realizar la prueba es la Pen G; en caso contrario, con esta penicilina vieja se podría determinar la sensibilización específica a la Pen G y con la MDM comercial la sensibilización a los determinantes menores. Esto se debe a la gran estabilidad de la Pen G que preserva su potencia hasta por 15 días si se la mantiene en refrigerador, se evitan los cambios de pH y no se agregan agentes oxidantes.

### Penicilinas semisintéticas y cefalosporinas

Para realizar la prueba se usarán las presentaciones comerciales respectivas, se diluirán con solución salina y se obtendrá una solución madre que contenga 100 mg/ml; se preparará fresca cada vez y puede almacenarse en refrigerador un máximo de 24 horas. La concentración de trabajo será 1 mg/ml; si con ésta el resultado no es concluyente se utilizarán 10 mg/ml;

Su dirección y teléfono son: Schwarz Pharma, PO Box 414354-4300 y 800558-5114, EE. UU.

W. County Line Road, Milwaukee, Wi 53201, Teléfonos:

las soluciones de trabajo se descartarán inmediatamente se haga la prueba.

## PRUEBAS ORALES DE PROVOCACIÓN

Se utilizan casi exclusivamente en protocolos de investigación; generalmente se inicia con 5 mg ó 1 ui del beta lactámico. Sin embargo, como prueba diagnóstica se publicó el caso de un individuo en quien sólo fue factible demostrar su alergia a la cloxacilina mediante este procedimiento. Las pruebas cutáneas ya mencionadas, incluyendo la específica para cloxacilina, fueron negativas.

## INTERPRETACIÓN

Aquella persona que tenga una o varias pruebas positivas con PPL, MDM o Pen G no podrá recibir penicilina G, penicilinas semisintéticas ni cefalosporinas, a no ser que se someta a un programa de desensibilización (38) o por prueba de provocación se descarte la alergia clínica. Si únicamente se demuestra sensibilización a una cefalosporina o a una penicilina semisintética, pero las demás pruebas son negativas, se restringirá el uso de esa sustancia en particular.

## CONCLUSIÓN

Se deberá tener presente que ninguna prueba o combinación de pruebas garantiza que no ocurrirá una reacción alérgica a la penicilina. Sin embargo, si la combinación de PPL, MDM, Pen G y penicilinas semisintéticas o cefalosporinas es negativa, la posibilidad de una reacción severa o fatal es excepcional.

---

## SUMMARY

### PENICILLIN AND HYPERSENSITIVITY TESTS

Information is summarized in this review on the history, immunological bases, clinical manifestations and risk factors associated with penicillin allergy. A detailed methodology is explained to perform clinically significant skin tests.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. PARKER CH. Drug allergy (first of three parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 511-514.
2. GONZÁLEZ L. Frecuencia de reacciones adversas a fármacos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex* 1995; 42: 102-104.
3. PARKER CW. Penicillin allergy. *Am J Med* 1963; 34: 747-752.
4. CORMIA FE, JACOBSEN LY, SMITH EL. Reactions to penicillin. *Bull U.S. Army Med Dept* 1945; 4: 694-699.
5. WILENSKY AO. Fatal delayed anaphylactic shock after penicillin. *JAMA* 1946; 131: 1.384-1.386.
6. HOPKINS JG, LAWRENCE R. Sensitization to penicillin. *J Allergy* 1947; 18: 251-253.
7. WALDBOTT GL. Anaphylactic death from penicillin. *JAMA* 1949; 139: 526-527.
8. HARPMAN JA. Death from penicillin. *Brit Med J* 1952; Aug 16: 392.
9. BOGER WP, SHERMAN WB, SCHILLER IW, et al. Allergic reactions to penicillin. A panel discussion *J Allergy* 1953; 24: 383-385.
10. MATHESON A, ELEGANT L. Penicillin reactions in children. A study of the value of the skin test penicillin sensitization. *J Allergy* 1955; 26: 415-424.
11. PARKER CW, KERN M, EISEN HN. Skin testing with penicillin derivatives of inapparent immunogenicity. *J Lab Clin Med* 1961; 58: 948-949.
12. PARKER CW, SHAPIRO J, KERN M, et al. Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962; 115: 821-824.
13. LEVINE BB. Degradation of benzylpenicillin at pH 7.5 to D-benzylpenicilloic acid. *Nature* 1960; 187: 939-940.
14. LEVINE BB. Immunochemical mechanisms involved in penicillin hypersensitivity in experimental animals and in human beings. *Fed Proc* 1965; 24: 45-50.
15. LEVINE BB, REDMOND AP, FELLNER MJ, et al. Penicillin allergy and the heterogeneous immune responses of man to benzylpenicillin. *J Clin Invest* 1966; 45: 1.895-1.906.
16. LEVINE BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966; 275: 1.115-1.125.
17. LÓPEZ JH, ARANGO F. Contribución al estudio de la alergia antibiótica en Antioquia. *Antioquia Med* 1965; 15: 595-606.
18. ETTINGER E, KAYE D. Systemic manifestations after a skin test with penicilloyl-polylysine. *N Engl J Med* 1964; 271: 1.105-1.106.
19. DOGLIOTTI M. An instance of fatal reaction to the penicillin scratch-test. *Dermatologica (Basel)* 1968; 136: 489-490.
20. WIDE L, JUHLIN L. Detection of penicillin allergy of the immediate type by radioimmunoassay of reagins (IgE) to penicilloyl conjugates. *Clin Allerg* 1971; 1: 171-173.
21. RESSLER C, NEAG PM, MENDELSON LM. 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: 448-451.
22. VARGAS S, URIBE V, QUINTERO S, et al. Hipersensibilidad a la penicilina en asmáticos. *Ces Medicina* 1987; 1: 41-44.
23. ISHIZAKA K, ISHIZAKA T. Identification of E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967; 99: 1.187-1.192.
24. JOHANSSON SGO, BENNICHT H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *J Immunol* 1967; 98: 490-495.

25. HERTL M, MERK HF. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J Invest Dermatol* 1995; 105 (1 Suppl S): S95-S98.
26. IDSOE O, GUTHE T, WILLCOX R, et al. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull WHO* 1968; 38: 159-187.
27. IDSOE O, WANG KY. Penicillin-sensitivity reactions in Taiwan. *Bull WHO* 1958; 18: 323-344.
28. SIEGEL B. Hidden contacts with penicillin. *Bull WHO* 1959; 21: 703-711.
29. MONTOYA F. Epidemia de alergias a la penicilina. *Viento Nuevo* 1980; 1: 22-25.
30. BIERMAN CW, VANARSDEL PP. Penicillin allergy in children: the role of immunological tests in diagnosis. *J Allergy* 1969; 43: 267-272.
31. ADKINSON N, THOMPSON W, MADDREY W, et al. Routine use of penicillin skin testing on an inpatient service. *N Engl J Med* 1971; 285: 22-24.
32. SHER TH. Penicillin hypersensitivity. A review. *Ped Clin NA* 1983; 30: 161-176.
33. GRAFF-LONNEVIG V, HEDLING G, LINDFORS A. Penicillin allergy -a rare pediatric condition?. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1.342-1.346.
34. FINKE SR, GRIEGO MH, CONNELL JT, et al. Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med* 1965; 38: 71-75.
35. MENDELSON L, RESSLER CH, ROSEN J, et al. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 76-81.
36. TEN R, KLEIN J, FRIGAS E. Allergy skin testing. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 783-784.
37. ROSENBLUM AH. Penicillin allergy. A report of thirteen cases of severe reaction. *J Allergy* 1968; 42: 309-318.
38. SULLIVAN TJ, YECIES LD, SHATS GS, et al. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 275-282.

# COMEDAL

*Cooperativa Médica de Antioquia*

Carrera 43 No. 49 - 58 - Piso 9 - A.A. 095029

Tels: 2 16 16 10 - Fax: 2 16 61 11

Medellín, Colombia