

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

EFFECTOS COLATERALES AL USO DE ANTIBIOTICOS \*

(Reacciones alérgicas)

LUIS GÓMEZ-OROZCO † § y HUMBERTO ORTEGA-GÓMEZ §

*Dentro del grupo de medicamentos de mayor consumo están los antibióticos y de ellos las diversas penicilinas ocupan el primer lugar, a pesar de los riesgos conocidos que se corren con la administración de estos productos al dar manifestaciones de sensibilización clínica que abarcan una amplia gama de síntomas y signos.*

*Desde un punto de vista práctico, se puede agrupar a las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad a los antibióticos siguiendo la clasificación de Coombs y Gell, muy conocida para la agrupación general de las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad.*

*En el grupo 1 quedan incluidas las manifestaciones de tipo anafiláctico en las que los síntomas y signos se deben a la liberación de autofármacos, consecutivamente a la administración de antibióticos. La forma más peligrosa es el choque anafiláctico, que se ha registrado sobre todo con el uso de las ampicilinas; otras manifestaciones son: rinitis, asma, erupciones urticarianas y edema angioneurótico y erupciones morbiliformes o roseoliformes, de estas últimas formas se ha señalado mayor frecuencia con ampicilina, particularmente en enfermos de mononucleosis infecciosa y no en todos los casos se comprueba un mecanismo por hipersensibilidad.*

*En el grupo 2 se agrupan las reacciones derivadas de una reacción antígeno-anticuerpo en que este último se ha fijado a*

\* Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 9 de agosto de 1972.

† Académico numerario.

§ Hospital Infantil de México.

determinados tejidos, particularmente elementos de la sangre o endoteliales y origina fenómenos hemolíticos, leucopenias o trombocitopenias.

En las reacciones de tipo 3 se forman complejos solubles antígeno-anticuerpo con fijación de complemento que se depositan en diversos tejidos, dando síntomas según la localización, edema angio-neurótico, nefritis, síndrome del pulmón del granjero, púrpuras, etc.

En el grupo 4 se incluyen los fenómenos ligados a sensibilización celular, de tipo retardado y en el que están incluidas las dermatitis por contacto muy comunes con la penicilina y neomicina, menos frecuentes con otros antibióticos.

Hasta la fecha no hay un método de diagnóstico de certeza para el diagnóstico de la alergia a antibióticos, sin embargo, las reacciones cutáneas en serie, comenzando con la unción seguida con la escarificación y prueba intradérmica empleando diluciones muy débiles de penicilina, pueden descartar a falsos reactivos y detectar reactivos positivos, pero este método no debe realizarse cuando haya antecedentes de alergia anafiláctica grave.

Un método prometedor pero que todavía está a nivel de determinados centros de estudio es la reacción blastoide en los cultivos de leucocitos de pacientes alérgicos, cuando se ponen en contacto con el alérgeno específico, en este caso antibióticos.

Hasta la fecha sigue siendo la historia cuidadosa del paciente una arma no sustituible para prevenir en lo posible las reacciones alérgicas por antibióticos.

En los últimos decenios ha habido grandes cambios en la frecuencia y tipo de medicamentos que se consumen en las

comunidades y que son un reflejo distorsionado de lo que acontece en los centros hospitalarios, en donde la terapéutica sigue un curso paralelo a los adelantos de la industria químico-farmacéutica.

No se tiene una idea exacta de cuáles son los medicamentos que más se consumen en México, pero si se pudiera hacer una transpolación de los datos obtenidos en 1963, en un condado del este de los Estados Unidos de América, en el que se llevó un registro minucioso de 85 por ciento de las prescripciones médicas, serían los productos de mayor consumo los agrupados como: antibióticos, tranquilizantes, analgésicos, contraceptivos, expectorantes-antitusígenos, antiespasmódicos, sedantes-hipnóticos y anfetaminas, ocupando el primer lugar los antibióticos.<sup>1</sup>

El grupo de las penicilinas sigue ocupando el primer lugar en consumo a pesar de que se ha hecho del conocimiento general que de su administración pueden derivar reacciones adversas peligrosas.<sup>2</sup>

Cuando se administra un antibiótico se corre riesgo de causar efectos colaterales indeseables en el receptor, al lado de los efectos benéficos esperados. La experimentación animal y estudios en grupos seleccionados de humanos, permiten predecir con cierta exactitud los riesgos derivados de la acción farmacológica del medicamento, pero no es sino cuando ha habido un elevado número de prescripciones a nivel clínico cuando en muchas ocasiones comienzan a detectarse efectos colaterales no esperados, que corresponden en una buena proporción a reacciones por sensibilización.

Las reacciones alérgicas a los antibióticos constituyen en la actualidad un problema de salud pública, ya que son motivo de enfermedades, complicaciones de

los padecimientos que ameritaron su administración y llegan a ser causa de muerte o invalidez. Prácticamente no hay antibióticos que se prescriban en la actualidad que no hayan dado reacciones indeseables, pero la penicilina y sus derivados continúan ocupando el lugar primordial.

El conocimiento de los riesgos de reacciones alérgicas por antibióticos debe ser objeto de estudios exhaustivos, revisiones periódicas e información a nivel médico y de la comunidad, con objeto de establecer al lado de las indicaciones precisas de estos medicamentos, sus limitaciones de acuerdo con los peligros, el diagnóstico oportuno de las manifestaciones indeseables y los tratamientos adecuados que las puedan prevenir, atenuar o corregir.

#### *Tipos de reacciones alérgicas a los antibióticos*

En general la estructura molecular de los antibióticos no es la adecuada para ser inmunógenos, pero sí constituyen haptenos que al unirse con las proteínas tisulares dan lugar a antígenos completos capaces de sensibilizar al organismo y dar motivo a reacciones indeseables.

A propósito de las reacciones alérgicas a medicamentos, Coombs,<sup>3</sup> estableció los siguientes conceptos en 1969:

1. Cuando en el mecanismo de la sensibilización actúa el medicamento como hapteno sólo determina la especificidad, dependiendo la acción antigénica de su unión con las proteínas del organismo. Esta unión depende de ligaduras covalentes que pueden requerir participación enzimática y posiblemente pérdidas electrostáticas o ligaduras H que se presentan dentro de límites fisiológicos de pH. Por lo general, salvo en el caso de contactan-

tes la antigenicidad es escasa, habiendo pocos reactivos.

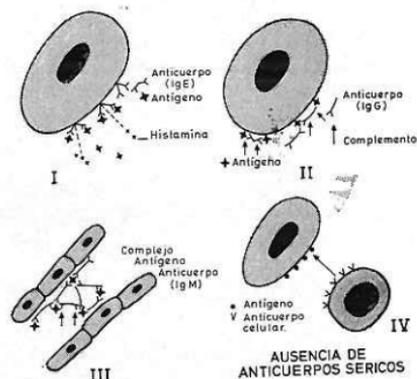
2. En ocasiones no existe en el medicamento el determinante responsable o la capacidad para unirse a las proteínas, sino que deriva de una modificación metabólica del producto, variando de individuo a individuo la capacidad de responder a distintos determinantes.

3. En algunas circunstancias el agente químico libre es capaz de desencadenar una reacción en la persona ya sensibilizada, pero se requiere la bivalencia del hapteno para desencadenar una reacción anafiláctica.

4. Las altas dosis en que se administran algunos medicamentos pueden convertir una reacción alérgica en tolerancia.

La clasificación de Coombs y Gell<sup>4</sup> concebida para agrupar las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad en general, es aplicable a las reacciones por antibióticos sin ameritar modificaciones (fig. 1).

Las reacciones de tipo 1 son consecuencia de la liberación de sustancias farmacológicamente activas cuando el alérgeno,



1 Mecanismos de hipersensibilidad en el humano.

en este caso el medicamento, reacciona con la inmunoglobulina E (reagina) específica fijada en los mastocitos.

Las reacciones de tipo 2 se desencadenan cuando un anticuerpo (IgG) reacciona con un componente de la membrana celular o basal o con un antígeno o hapteno (medicamento) que ha llegado a estar íntimamente asociado con ellos y agregándose en muchas ocasiones la acción del complemento para causar daño celular. Ejemplos clásicos de ello son la púrpura por Sedormid,<sup>®</sup> quinina y quinidina, las anemias por ácido aminosalicílico y fenacetina, pero también pueden mencionarse las anemias consecutivas a dosis elevadas de penicilina y cefalosporina, así como las trombocitopenias y leucopenias también por penicilina.

Actualmente se sabe que en este tipo de sensibilización los anticuerpos no son inhibidos por el medicamento libre y que los determinantes antigénicos responsables son producidos únicamente por algún cambio alostérico, cuando el medicamento es fijado por una ligadura de hidrógeno en determinados sitios configuracionales de ciertas células o tejidos, o que posiblemente el tejido forme parte del determinante. El complemento activado puede aumentar el daño celular liberando factores quimiotácticos y anafilotoxina, estimulando la respuesta de polimorfonucleares y macrófagos, que liberan factores inflamatorios y enzimas lisosómicas al sufrir exocitosis consecutivamente a la fagocitosis.

En la hipersensibilidad de tipo 3, el antígeno reacciona con el anticuerpo sin tener una asociación con células y fija complemento. Estos complejos solubles antígeno-anticuerpo causan secundariamente daño celular que varía según los

sitios de localización y en relación directa con la activación de mediadores inflamatorios, provenientes tanto del complemento como de los lisosomas y de sustancias pirogénicas liberadas de leucocitos polimorfonucleares que fueron atraídos al sitio de la reacción. En este tipo se han clasificado a la fiebre por medicamentos, la enfermedad de "tipo sérico" frecuentemente causada por la penicilina, vasculitis, periarteritis, nefritis.

El tipo 4 es consecutivo a una reacción con participación de células linfocíticas sensibilizadas; en el caso de los medicamentos son frecuentes las manifestaciones cutáneas cuando el antígeno está localizado en la piel, desencadenándose las dermatitis de contacto.

*Manifestaciones clínicas  
y agentes causales frecuentes  
de la hipersensibilidad desencadenada  
por antibióticos*

*Reacción de tipo I.* La expresión clínica de este tipo de reacciones varía de acuerdo con la intensidad de las mismas y de las áreas tisulares fundamentalmente involucradas, variando desde urticaria o exantemas hasta choque anafiláctico, síntomas localizados a diversos órganos: nariz (rinitis), pulmón (asma), digestivo y otros. Los antibióticos causales de estas reacciones han sido múltiples, pero el grupo de las penicilinas ocupa con mucho el primer lugar, dependiendo esto en parte de su constitución antigénica y por otra de que sigue siendo el antibiótico de mayor consumo, sea en su forma original o de los productos semisintéticos que incluyen el núcleo-6-aminopenicilánico.

La literatura médica está llena de comunicaciones respecto a la penicilina, pero también se encuentran datos sobre reac-

ciones a la estreptomycin, cloranfenicol, tetraciclina, lincomicina, cefalosporinas, bacitracina, neomicina, y algunos más.

Tomando en cuenta lo anterior, será sobre la penicilina que se harán las consideraciones principales, sin dejar de mencionar algunos datos importantes respecto a otros antibióticos.

La frecuencia estimada de reacciones alérgicas a la penicilina varía mucho en las publicaciones médicas, dependiendo esto en gran parte de la forma como se obtuvo la información, encuestas, pruebas cutáneas, estudios minuciosos en población hospitalizada. Por otra parte también varían las cifras de acuerdo con los grupos de población estudiada, niños, población general, enfermos ambulatorios, casos hospitalizados y sujetos a terapéutica múltiple, enfermos alérgicos, reumáticos, etcétera.<sup>2, 5-8</sup>

En una publicación reciente de la Organización Mundial de la Salud<sup>9</sup> sobre el problema de la alergia a penicilina, se estima la frecuencia de reacciones en el uno por ciento de los casos tratados en las Clínicas para Enfermedades Venéreas de los Estados Unidos de América y en los programas para la profilaxia de la fiebre reumática. La revisión de diversas publicaciones indica que la posibilidad de una reacción fatal no es mayor de 2 en 100 000 aplicaciones y de una reacción anafiláctica entre 1 y 4 por 10 000.<sup>8</sup> Idsøe y colaboradores,<sup>9</sup> estiman que en los Estados Unidos de América hay un caso de muerte por cada 7.5 millones de dosis de penicilina aplicadas, basándose en el total de penicilina manufacturada en 1965. Esto hace comprender que muchos médicos no tengan oportunidad de ver, durante su ejercicio profesional, casos de reacciones adversas con la administración

de penicilina, que pongan en peligro la vida, pero tampoco justifica que este antibiótico se use indiscriminadamente. En 151 muertes causadas por la penicilina los autores mencionados encontraron que había antecedentes de reacciones previas en 38 y en 74 más no se conocían éstos. Por otra parte, la mayoría de los alérgicos a penicilina pueden ser tratados con otros antibióticos de estructura diferente evitándose riesgos innecesarios.

En los niños se han registrado menos reacciones con este antibiótico, en cambio han sido más frecuentes en los pacientes con enfermedades atópicas y enfermos con artritis reumatoide con síndrome de Sjögren. Los que han tenido síntomas de hipersensibilidad clínica con otros medicamentos, con mayor frecuencia reaccionan a este antibiótico y esto coincide muchas veces en enfermos adultos hospitalizados, sobre todo del sexo masculino, sujetos a una terapéutica múltiple.<sup>7, 10-12</sup>

La vía de administración de la penicilina influye en parte en el riesgo de hipersensibilidad clínica, siendo más común con el uso parenteral que con la bucal, pero aun con la aplicación cutánea de una dosis muy pequeña se ha informado choque mortal.<sup>13</sup>

Podría pensarse que los individuos alérgicos a un tipo de penicilina deberían serlo a cualquiera de los productos que tengan en su estructura el núcleo 6-amino-penicilánico, sin embargo, hay pacientes que solamente han reaccionado con un determinado producto, atribuyéndose a la presencia de radicales que caracterizan a esta variedad de antibióticos, impurezas que dependen de productos empleados en su elaboración o a la degradación del producto original.<sup>14</sup> Se han descrito ocho diferentes tipos de anticuerpos desencade-

nados con los tratamientos penicilínicos, detectados con diferentes penicilinas, productos de degradación de las mismas, y elementos de síntesis entre el derivado peniciloilo y la decapolisina.<sup>15</sup>

Desde un punto de vista práctico se consideran en la penicilina dos grupos antigénicos, los del grupo peniciloilo y determinantes antigénicos menores, señalándose a los últimos como los causantes principales de reacciones de tipo anafiláctico (tipo 1), por lo que se estima a la purificación de la penicilina como un método útil para disminuir la frecuencia de reacciones indeseables.<sup>16</sup>

A pesar de las reacciones alérgicas potenciales, permanece la penicilina como el medicamento de elección en el tratamiento de la sífilis, blenorragia, infecciones estreptocócicas de la garganta y endocarditis bacteriana subaguda; particularmente en la última entidad este antibiótico puede ser salvador y debe administrarse a pesar de la posibilidad de reacciones adversas, de las cuales la anafilaxia es la más peligrosa, sobre todo si hay reacciones cutáneas positivas detectadas con antígenos derivados de la penicilina. Para iniciar la terapéutica en estos casos, se preconiza una técnica semejante a la de Besredka para la antitoxina tetánica, con la que se ha logrado provocar un estado de tolerancia, que permite administrar dosis masivas de penicilina durante el tiempo necesario, con la salvedad de que esta tolerancia desaparece al poco tiempo de suspenderse el antibiótico.<sup>17</sup>

Al lado del choque anafiláctico hay otras reacciones más frecuentes causadas por la penicilina, como son urticaria, edema angioneurótico y erupciones máculo-papulosas que simulan exantemas virales y que frecuentemente ponen en entredi-

cho la capacidad del clínico en el diagnóstico diferencial. Prácticamente todas las variantes de erupciones han sido descritas en pacientes tratados con penicilina benzilica y lo mismo puede decirse con la ampilicina, sin embargo, la primera tiende a dar más reacciones urticarianas. Los tipos de erupción más comunes desencadenados por la ampilicina son eritemato-maculosos o eritemato-máculo-papulosos, iniciándose comúnmente en la superficie de extensión de las extremidades, especialmente codos y rodillas y diseminándose posteriormente a la mayor parte de la superficie cutánea. Esta reacción acentuada, se ha registrado en los pacientes con mononucleosis infecciosa que han recibido ampilicina, acompañándose la erupción de cuadro febril.<sup>18-21</sup>

La frecuencia de erupciones con la administración de ampilicina se ha registrado en tasas mucho más elevadas que con la penicilina (7.7 contra 2.7 por ciento, Shapiro y colaboradores<sup>18</sup>) y también se ha observado que entre más elevadas son las dosis de ampilicina más frecuentes son los síntomas.<sup>21</sup> En una revisión realizada por Knudsen<sup>21</sup> se llegó a la conclusión de que la mayor parte de las erupciones eritematosas registradas durante los tratamientos con ampilicina eran específicas de este medicamento y no eran verdadera hipersensibilidad a la penicilina. En algunos pacientes en los que se ha continuado el tratamiento con altas dosis ha desaparecido el *rash* y también se ha observado que no vuelve a registrarse en tratamientos posteriores.

Para la detección de la alergia a la penicilina se han empleado diversos procedimientos, pruebas cutáneas directas en el paciente, indirectas usando la transferencia pasiva en donadores de piel, pruebas

en animales, en cultivos de tejidos e *in vitro*. Respecto a los primeros puede decirse que son los que estarían más fácilmente al alcance del médico general, pero que ninguno hasta la fecha está libre de peligros y que por otra parte dé un elevado índice de seguridad diagnóstica; sin embargo, la serie escalonada de pruebas cutáneas, iniciadas con la unción y seguidas por la escarificación e inyección intradérmica, empleando inicialmente diluciones muy grandes de penicilina por ejemplo de una a cinco unidades por mililitro, ha permitido detectar reactores y por otra eliminar a muchos falsos alérgicos a la penicilina. Estos procedimientos no deben realizarse ante evidencia clínica de gran hipersensibilidad de tipo anafiláctico (tipo 1) al medicamento y siempre que se efectúen será teniendo a la mano los recursos para tratar oportunamente cualquier reacción indeseable que se llegara a presentar.<sup>22-26</sup>

Un procedimiento que ha dado grandes promesas en el diagnóstico de la alergia a la penicilina y en general a antibióticos es la respuesta blastoide en el cultivo de linfocitos del paciente sospechoso, al contacto con el medicamento específico y cuyo éxito depende en gran parte de establecer la concentración adecuada del medicamento para la prueba, ya que el exceso del producto puede inhibir la reacción.<sup>27-29</sup>

Las cefalosporinas, antibióticos que actualmente se emplean cada vez con más frecuencia, tienen en su núcleo estructural (ácido 7 aminocefalosporánico) un anillo lactama que posiblemente sea el causante de reacciones cruzadas con la penicilina, reacciones que por otra parte no siempre se registran. Esta última circunstancia ha sido aprovechada por algunos médicos

para tratar la endocarditis bacteriana subaguda en casos de alergia a la penicilina, sin embargo, no debe tomarse como una regla el llevar a cabo esta sustitución terapéutica por el riesgo que puede implicar.<sup>30, 31</sup>

Con otros antibióticos también se han desencadenado reacciones anafilácticas, inclusive por aplicación tópica, pudiendo mencionarse que hay publicaciones que las mencionan hasta con el empleo de ungüento con bacitracina.<sup>32</sup>

*Reacciones del tipo II.* Este tipo de reacciones ha sido ampliamente descrito con sustancias químicas como el Sedormid® y la quinina, pero también se han registrado en pacientes tratados con antibióticos, particularmente penicilina administrada en grandes dosis, registrándose anemia por hemólisis, pudiendo demostrarse mediante técnicas de inhibición que existe un anticuerpo antipenicilina y no contra los eritrocitos. En algunos casos de anemia hemolítica por penicilina se ha descrito reacción cruzada con la cefalosporina.<sup>5</sup>

*Reacciones del tipo III.* Estas reacciones son consecutivas a la formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo a los que se ha unido el complemento activado, dependiendo los síntomas clínicos de las áreas del organismo en que se depositen. Dentro de los cuadros clínicos involucrados en este mecanismo están la enfermedad de tipo sérico, provocada frecuentemente por la penicilina, no siempre con toda la expresividad clínica, sino con predominio de algún signo o síntoma; por ejemplo, artritis, fiebre, infarto ganglionar, y otros. También se han relacionado con este tipo de reacción casos de

vasculitis, poliarteritis, neumopatías del tipo del pulmón del granjero, nefritis, etcétera.<sup>33, 34</sup>

Es también con la penicilina con la que se han podido demostrar, mediante el empleo de técnicas de inmunofluorescencia, complejos antígeno-anticuerpo-complemento depositados en el riñón y en los vasos. En algunos casos se ha sospechado que el anticuerpo antipenicilina reacciona también con el riñón.<sup>34</sup>

*Reacciones del tipo IV.* Estas, junto con las del tipo I constituyen las formas más frecuentes de hipersensibilidad clínica desencadenadas por antibióticos, particularmente bajo la forma de dermatitis de contacto. La penicilina causó tantas dermatitis de contacto, que en la actualidad no existen ya productos comerciales que se apliquen por esta vía altamente sensibilizante y aún se menciona el riesgo de las pruebas cutáneas usando el fármaco mencionado por poder desencadenarla. Los casos de dermatitis de contacto observados ahora son de tipo profesional en enfermeras que administran este producto.<sup>35</sup>

Se han reportado además frecuentes dermatitis de contacto por el empleo de la neomicina,<sup>2, 5</sup> antibiótico que se usa mucho en forma tópica y con frecuencia asociado con corticosteroides, productos que no impiden que se establezca esta forma de sensibilización. También hay publicaciones en que se menciona sensibilización con el uso tópico de tetraciclina,<sup>5</sup> habiendo reacciones cruzadas entre ellas, cloranfenicol,<sup>5</sup> nistatina,<sup>36</sup> bacitracina, y otros. La sensibilización a estos medicamentos depende en parte del periodo de aplicación (entre más días mayor peligro), concentración del producto, vehículo en que está incorporado y que favorezca

su absorción y de la capacidad para combinarse con las proteínas de la piel. El diagnóstico de la dermatitis por contacto se hace mediante la prueba del parche, método que debe hacerse con limitaciones por el riesgo potencial de sensibilizar al paciente.

Además de las dermatitis de contacto se han descrito reacciones nodulares y erupciones de aparición tardía, después de la administración de la penicilina, encontrándose en los pacientes reactividad cutánea de tipo tuberculínico a las pruebas intradérmicas realizadas con el antibiótico.<sup>37</sup>

A continuación vale la pena considerar dos tipos de reacciones peculiares con el uso de antibióticos, la fotosensibilización y el eritema pigmentado fijo.

Con frecuencia se han registrado fenómenos reaccionales en los tegumentos de personas que se exponen al sol cuando están bajo tratamiento con tetraciclinas, especialmente demetiltetraciclina, condicionadas a un mecanismo fototóxico. Las reacciones por fotosensibilización desencadenadas por otros antibióticos son menos frecuentes; sin embargo, han sido descritas, como por ejemplo con la griseofulvina.<sup>38</sup>

El eritema pigmentado fijo (lesión fija por drogas o toxidermia localizada) se observó inicialmente con la antipirina y sus derivados, pero posteriormente se han registrado casos con diversos medicamentos, y entre los antibióticos con penicilina, tetraciclinas<sup>39</sup> y griseofulvina.

La necrosis tóxica epidérmica o enfermedad de Lyell, confundida hasta hace poco tiempo con el síndrome de Stevens-Johnson ha sido atribuida entre diversos factores etiológicos a reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, particular-

mente sulfamídicos de acción prolongada, pero también se ha involucrado a la penicilina como posible agente causal.<sup>40</sup> Tiene importancia este hecho porque en los últimos años, experimentalmente se han reproducido estos cuadros en ratones neonatos mediante la inoculación de estafilococos cepa 096 Fago 80/81 Grupo 1;<sup>41</sup> en el cultivo de las lesiones de los enfermos también se ha detectado la misma variedad de germen. De este concepto pueden derivar criterios en la terapéutica ya que buena parte del tratamiento de la infección estafilocócica deriva del empleo de productos penicilínicos resistentes a la penicilinas.

Sobre reacciones indeseables a los antibióticos incluyendo las alérgicas se han escrito verdaderos tratados y las referencias bibliográficas en la literatura médica se encuentran por centenares, por lo que es imposible hacer una revisión exhaustiva. Basten las líneas anteriores para motivar a los lectores a ser cautelosos en la prescripción de antibióticos; habrá casos en los que se correrá el riesgo de emplear un determinado producto como la penicilina en enfermos de endocarditis bacteriana subaguda y sospechosos de alergia, en los que siguiendo una técnica semejante a la de Besredka antes mencionada puede lograrse un estado de tolerancia.

En otros casos la administración intencionada de un antibiótico constituye un verdadero daño yatrógeno si se conoce previamente que existe una posible sensibilización y se tienen otros medicamentos que lo puedan sustituir. La historia clínica intencionada sigue siendo un recurso primordial para sospechar alergia a medicamentos aun cuando en la actualidad existen métodos al alcance del médico que bien utilizados pueden descartar a

falsos reactivos. Las pruebas cutáneas seriadas ya mencionadas pueden ser útiles, pero no deben realizarse ante evidencia clínica de alergia de tipo anafiláctico. Un método de laboratorio que tiene grandes promesas de generalizarse es la respuesta blastoide del cultivo de leucocitos del paciente sospechoso de alergia, al contacto con el antibiótico específico como también ya se mencionó.

El pronóstico de la alergia a antibióticos es variable, por lo que si se sabe que existe esta condición debe evitarse el uso del producto sospechoso o del grupo que pueda dar reacciones cruzadas. Con frecuencia se citan casos de pacientes que tuvieron reacciones alérgicas y tiempo después toleraron el antibiótico, pero también la experiencia clínica muestra que muchos enfermos han llevado la etiqueta de ser alérgicos a un determinado producto sin tener la documentación clínica y de laboratorio necesarias para probarlo.

El manejo de la alergia a antibióticos dependerá de los tipos de reacción, desde evitar simplemente el agente causal, el uso de antihistamínicos, corticosteroides, etcétera, pero lo principal es tratar de prevenir las reacciones indeseables evitando el antibiótico sospechoso y en general usando racionalmente estos medicamentos.

## REFERENCIAS

1. Stolley, P. D.; Becker, M. H.; McEvilla, J. D.; Lasagna, L.; Gainer, M., y Sloane, L. M.: *Drug prescribing and use in an American community*. Ann. Int. Med. 76:537, 1972.
2. Mathow, E.: *Alergia a drogas*. Buenos Aires, Paidós, 1969.
3. Coombs, R. R. A.: *Fundamental concepts on allergic reactions to drugs*. Brit. J. Derm. 81 (supl. 3):2, 1969.
4. Coombs, R. R. A., y Gell, R. G. H.: *Classification of allergic reactions responsible for*

- clinical hypersensitivity and disease. En: *Clinical aspects of immunology*. Gell, R. G. H., y Coombs, R. R. A. (Eds.), 2a. ed. Oxford, Blackwell, 1968, p. 575.
5. Manten, A.: *Antibiotic drugs*. En: *Side effects of drugs*. Meyler, L., y Herxheimer, A. (Eds.), Amsterdam, Excerpta Medica, 1968.
  6. Stewart, G. T., y McGovern, J. P.: *Penicillin allergy. Clinical allergy and immunologic aspects*. Springfield, Charles C Thomas, 1970.
  7. Smith, J. W.; Johnson III, J. E., y Cluff, L. E.: *Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy*. New Engl. J. of Med. 274:998, 1966.
  8. Van Arsdel, P. P., Jr.: *The risk of penicillin reactions*. Arch. Derm. 69:1071, 1968.
  9. Idsøe, O.; Guthe, T.; Willxoc, R. R., y de Weck, A. L.: *Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock*. Bol. WHO 38:159, 1968.
  10. Rosh, M. S., y Shinefield, H. R.: *Penicillin antibodies in children*. Pediatrics 42:342, 1968.
  11. Berkowitz, M.; Glaser, J., y Johnstone, D. E.: *The incidence of allergy to drugs in pediatric practice*. Ann. Allergy 11:561, 1953.
  12. Williams, B. O.; St. Onge, R. A.; Young, A.; Nuki, G.; Carson Dick, W., y Whaley, K.: *Penicillin allergy in rheumatoid arthritis with special reference to Sjögren's syndrome*. Ann. Rheumat. Dis. 28:607, 1969.
  13. Dogliotti, M.: *Instance of fatal reactions to penicillin scratch test*. Dermatologica 136: 489, 1968.
  14. Turk, J. L., y Baker, H.: *Drug reactions. I. A protein contaminant causing penicillin hypersensitivity*. Brit. J. Derm. 81:199, 1969.
  15. Shibata, K.; Atsumi, T., y Horiuchi, Y.: *Heterogeneity of human antipenicillin skin sensitizing antibodies: Statistical analysis of wheal responses elicited with benzylpenicillin, various penicilloyl baptenes and their related compounds*. J. Allergy. 42:63, 1968.
  16. Taylor, D. E. M., y Jamison, D. L.: *Penicillin allergy treated with protein-free penicillin in patient with pyelonephritis*. N. Zealand M. J. 67:62, 1968.
  - Resumen en Frund (Ed.) Year Book of Drug Therapy 1970. Chicago, Year Book Medical Publishers 1970, p. 72.
  17. Fellner, M. J.; Van Mecke, E.; Rozan, M., y Baer, R. L.: *Mechanisms of clinical desensitization in urticarial hypersensitivity to penicillin*. J. Allergy. 45:55, 1970.
  18. Shapiro, S.; Stone, D.; Siskind, V.; Lewis, G. P., y Jich, H.: *Drug rash with ampicillin and other penicillins*. Lancet 2:969, 1970.
  19. Breman, C. W.; Pierson, W. E.; Zeite, S. J.; Hoffman, L. S., y Van Arsdel, P. P. Jr.: *Reactions associated with ampicillin therapy*. J.A.M.A. 220:1098, 1972.
  20. Coskey, R. J., y Paul, L.: *Ampicillin sensitivity in infectious mononucleosis*. Arch. Derm. 100:717, 1969.
  21. Editorial: *Ampicillin rashes*. Lancet 2:969, 1969.
  22. Lev, J. J.: *Revisión sobre alergia a la penicilina y comunicación preliminar sobre el empleo de polisina de peniciloilo*. Alergia 13:83, 1966.
  23. Arellano Ocampo, F.: *Valoración de las pruebas para determinar sensibilidad a la penicilina*. Alergia 16:10, 1968.
  24. Levine, B. B., y Zolov, D. M.: *Prediction of penicillin allergy by immunological tests*. J. Allergy 43:231, 1969.
  25. Adkinson, N. F. Jr.; Thompson, W. L.; Maddrey, W. C., y Lichtenstern: *Routine use of penicillin skin testing of an in patient service*. New Engl. J. Med. 285:22, 1971.
  26. Anónimo: *La alergia a la penicilina*. En: *Manual de terapéutica antimicrobiana*. Publicación número 340. Vol. 14 No. 2 de The Medical Letter, Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1972.
  27. Levene, G., y Baker, H.: *Lymphocyte transformation in vitro and drug hypersensitivity*. Brit. J. Dermat. 81:415, 1969.
  28. Reichenberger, M., y Heitmann, H. J.: *Lymphocyte transformation in patients allergic to ampicillin and tetracycline*. Lancet 2:491, 1969. (Cartas al editor.)
  29. Sarkany, I.: *Lymphocyte transformation in drug hypersensitivity*. Lancet 1:743, 1967.
  30. Scholand, J. F., y Tennenbaum, J.: *Anaphylaxis to cephalothin in a patient allergic to penicillin*. J.A.M.A. 206:150, 1968.
  31. Merrill, S. L.; Davis, A.; Smolens, B., y Finegold, S. M.: *Cephalotin in serious bacterial infection*. Ann. Int. Med. 64:1, 1966.
  32. Roupe, G., y Strannegard, O.: *Anaphylactic shock elicited by topical administration of bacitracin*. Arch. Derm. 100:450, 1969.
  33. Levine, B. B.: *Immunologic mechanisms of penicillin allergy. An haptenic model system for the study of allergic diseases of man*. New Engl. J. Med. 275:1115, 1966.
  34. Baldwin, D. S.; Levine, B. B.; Mc Cluskey, R. T., y Gallo, G. R.: *Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin*. New Engl. J. Med. 279:1245, 1968.
  35. Hjorth, N., y Wilkinson, D. S.: *Occupational dermatitis from ampicillin*. Brit. J. Derm. 81: 80, 1969.
  36. Wasilewski, Ch. Jr.: *Allergic contact dermatitis from nystatin*. Arch. Derm. 102:216, 1970.
  37. Fellner, M. J.; Ball, E. H.; Allyn, B., y Baer, R. L.: *Delayed hypersensitivity to penicillin. Clinical significance and hyposensitization after therapy*. J.A.M.A. 210:2061, 1969.
  38. Baer, R. C., y Harber, L. C.: *Reactions to light, heat and trauma*. En: Samter, M.: *Immunological diseases*, 2a. ed., Boston, Little, Brown and Co. 1971, vol. 2.

39. Welch, A. L.: *Crossed fixed drug eruption from three antibiotics*. Arch. Derm. 71:521, 1955.
40. Guillén Toledo, J.; Jiménez Cardoso, J. M., y Romero Herrera, M.: *Síndrome de Stevens-Johnson por alergia a sulfas y penicilina. Estudio histológico con microscopio electrónico*. Alergia 15:8, 1967.
41. Melish, M. E., y Glasgow, L. A.: *The staphylococcal scalded skin syndrome. Development of an experimental model*. New Engl. J. Med. 282:1114, 1970.

Pocos minutos después de las diez de la mañana estábamos reunidos en casa de la enfermera con el perforador-tijera de Fried y el perforador-trépano de Killian. Además teníamos el cephalotribo de Cazeaus una gran pinza dentada que podía suplir al cranioclasto de Simpson, tijeras grandes rectas y curvas. Todo este instrumental lo hubiera yo cambiado gustoso por la tijera-perforador de Hipólito Blot y el cephalotribo del mismo autor; pero no siempre se tienen á la mano los instrumentos mas deseados. No llevé mi cadena embriotómica ni mi conductor de ballena porque teniendo los brazos del feto la misma exesiva pequeñez que las piernas no habría sido posible el hacer cambiar la presentación en una de hombro, con salida de la mano que es el caso en que tiene aplicación mi sistema embriotómico. (Ortega, A.: *Historia de un caso de craniotomía y cefalotripsia. Enanismo. Reflexiones.* GAC. MÉD. MÉX. 8:123, 1873.)