



# BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

*Nombre de la Tesis*

**“Diagnóstico de alergia inmediata para penicilina.”**

**Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en**

Alergia e Inmunología Clínica

**Presenta**

Dra. Dulce Mariel Ruiz Sánchez

**Director**

Dra. Daniela Rivero Yeverino

**Asesor**

Dra. Aída Inés López García  
Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López  
Dr. Juan Jesús Ríos López  
Dr. José Sergio Papaqui Tapia



**H. Puebla de Z. Febrero 2023**





**BUAP**

**Facultad de Medicina.  
Hospital Universitario de Puebla.**

**“Diagnóstico de alergia inmediata para penicilina”**

Tesis para obtener el Diploma de:  
**Especialista en Alergia e Inmunología Clínica**

**Presenta:**

Dra. Dulce Mariel Ruiz Sánchez CVU: 13004919

**Director:**

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

**Asesores:**

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 907613

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

**H. Puebla de Z. Febrero 2023**



Hospital Universitario  
de Puebla

Autorización de impresión tesis

## **Agradecimientos**

Doy gracias a Dios en primer lugar por la vida. A mis padres por su amor incondicional, enseñanzas y ejemplo, porque a pesar del tiempo y la distancia siempre estuvieron acompañandome en cada paso de este proceso y juntos hemos logrado llegar hasta este momento tan anhelado.

A mi padre que hasta sus últimos días me enseñó a no rendirme y a trabajar por mis objetivos por muy difícil que pudieran ser. A mi madre por ser mi mejor aliada y mi mejor amiga, por siempre confiar en mí. A mi abuelita por sus oraciones diarias, a mis hermanos por su apoyo y a mis sobrinos por ser mi inspiración. A mi novio Moisés por llegar a mi vida y por su amor.

Mi agradecimiento eterno a mis maestros la Dra. Daniela Rivero, la Dra Aida López, el Dr. Christopherson Caballero, el Dr. Juan Ríos y el Dr. Sergio Papaqui por sus enseñanzas y asesoría en la realización de éste trabajo de investigación.

A la química Erika Villada por su amistad y disposición de apoyarme en todo momento. A todos ustedes GRACIAS por su acompañamiento durante estos 2 años de altas y bajas, porque sin su apoyo y guía hubiera sido muy difícil lograrlo.

A mis amigos y resto de familiares presentes desde antes de elegir este camino, por su comprensión y confianza en mí.

# Índice

<b>Índice</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabla de abreviaturas</b> .....	<b>6</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>7</b>
<b>Antecedentes Generales</b> .....	<b>8</b>
<b>Antecedentes específicos</b> .....	<b>11</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>13</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>14</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>15</b>
<i>Objetivos generales</i> .....	<i>15</i>
<i>Objetivos específicos</i> .....	<i>15</i>
<b>Material y métodos</b> .....	<b>16</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>17</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>18</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>19</b>
<b>Fortalezas y debilidades</b> .....	<b>20</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>21</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>24</b>



## Tabla de abreviaturas

RAM	Reacción adversa a medicamentos
PREPEN	Bencilpeniciloil polilisina
PG	Penicilina G
IgE	Inmunoglobulina E



## Resumen

**Introducción.** La alergia a antibióticos notificada con más frecuencia es la penicilina. La falsa etiqueta de "alergia" a la penicilina afecta negativamente la calidad de vida del paciente y la atención médica.

**Objetivos.** Determinar la frecuencia de alergia a penicilina y amoxicilina mediante pruebas de exposición *in vivo*, entre aquellos pacientes que tienen el antecedente de reacción inmediata a esta clase de medicamentos.

**Material y métodos.** Estudio observacional, transversal, descriptivo y prolectivo. Se incluyeron pacientes entre 12 y 60 años con antecedente de reacción inmediata tras administración de penicilina y/o amoxicilina. Se realizaron pruebas cutáneas por prick e intradérmicas con bencilpeniciloil polilisina y penicilina G. Y prueba de reto oral con amoxicilina. La frecuencia de positividad y negatividad en estas pruebas de alergia fue calculado con un intervalo de confianza del 95%. Los resultados se analizaron estimando medidas de resumen y dispersión en el programa Epi info 7.2.5.0

**Resultados.** Se incluyeron 13 pacientes, 10 del sexo femenino y 3 del masculino. La edad promedio fue 39 años (DE 12.14) y el diagnóstico predominante fue rinitis alérgica (61,5%). En el 84,6% de los casos la última reacción adversa a medicamentos ocurrió 10 años atrás y en todos los casos se manifestó con urticaria. Sólo en cinco pacientes (38,4%) se corroboró alergia a penicilina y la reacción adversa más frecuente tras las pruebas de exposición *in vivo* fue prurito (23 %).

**Conclusiones.** La historia clínica por sí sola no es suficiente, todos los pacientes con sospecha de alergia a penicilina deben ser evaluados mediante pruebas de exposición *in vivo* con los determinantes mayores y menores, para corroborar o descartar alergia a esta clase farmacológica. De tal manera que se disminuyan costos, reacciones adversas y resistencia antimicrobiana relacionada con uso de agentes de amplio espectro.

**Palabras clave:** Alergia a penicilina; bencilpeniciloil polilisina; penicilina G.

## **Antecedentes Generales**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a medicamentos (RAM) como cualquier efecto que sea nocivo, no intencional y que ocurra a dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapia de la enfermedad o para la modificación de la función fisiológica.<sup>1</sup> Las RAM se clasifican en: Tipo A, constituyen del 85 al 90%, son dosis dependientes y predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas de un medicamento y Tipo B que representan del 10 al 15%, estas son reacciones imprevisibles, que dependen de la susceptibilidad individual y no están directamente relacionados con los efectos del medicamento. Pueden clasificarse según su mecanismo de acción en: intolerancias, idiosincrásicas y de hipersensibilidad, éstas últimas son reacciones clínicamente similares a las alérgicas, iniciadas por un estímulo definido y reproducibles, son el resultado de las respuestas inmunológicas específicas a medicamentos, representan aproximadamente del 6 al 10% de todas las RAM y hasta el 10% de las reacciones fatales.<sup>2</sup> La Organización Mundial de Alergia recomienda categorizar las reacciones según el momento de aparición de los síntomas en inmediatas (RI) y no inmediatas (NIR). Las RI aparecen dentro de 1 hora y hasta 6 horas después de la primera dosis del último curso terapéutico, están mediadas por Inmunoglobulina E (IgE) y se manifiestan con síntomas aislados como urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo y síntomas gastrointestinales, inclusive anafilaxia o choque anafiláctico. Las NIR ocurren después de 6 horas y están mediadas por células T, los exantemas maculopapulares y la urticaria tardía son las presentaciones clínicas más comunes.<sup>3</sup> En la práctica las erupciones cutáneas resultantes de alergia a medicamentos se han agrupado en 3 categorías: reacciones cutáneas mediadas por IgE, reacciones cutáneas benignas mediadas por linfocitos T y reacciones adversas cutáneas con manifestaciones sistémicas (SCAR). Las RAM representan un problema de salud pública, los fármacos más frecuentemente implicados en estas reacciones son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los antibióticos betalactámicos, estos últimos muy utilizados, que incluyen una amplia clase de antibióticos derivados de la penicilina, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenems; cualquier agente antibiótico que contenga un anillo betalactámico en su estructura molecular.<sup>4</sup> La estructura química básica de esta familia de antibióticos es el anillo betalactámico que comparten, pero

difieren del anillo adyacente y de las cadenas laterales del grupo R. Las penicilinas contienen un anillo betalactámico y un anillo adicional (tiazolidina), asociados con una cadena lateral R1; estos sitios son alergénicos potenciales. En condiciones fisiológicas, el anillo betalactámico es inestable y en el caso de las penicilinas, resulta en la generación de determinantes antigénicos mayores y menores, que se unen covalentemente a las proteínas huésped (complejo hapteno-portador). El anillo betalactámico se une a los residuos de lisina en las proteínas séricas y, cuando se une a una matriz de poli-L-lisina, crea el principal determinante antigénico, peniciloil-polilisina, que corresponde al 95% de los metabolitos de la penicilina. Cuando se produce una unión covalente a los grupos carboxilo y tiol, genera varios determinantes menores (5% de los metabolitos), en los que la bencilpenicilina, la penicilina G, el peniciloato y el peniloato son los más importantes.<sup>4,5</sup> La alergia a penicilina y sus derivados se puede desarrollar a cualquier edad, se reporta una prevalencia general que varía del 5 al 10% en varias regiones y poblaciones de tratamiento, aunque en estudios a gran escala se aprecia que del 85 al 90% de estas personas son capaces de tolerarlas después de una investigación completa.<sup>6</sup> En niños la prevalencia de alergia autodeclarada a éstos fármacos oscila entre 1.7 y 5.2% y en menos del 20% se corrobora el diagnóstico.<sup>7,8</sup> La anafilaxia inducida por penicilina ocurre con una incidencia de entre 1 y 4 episodios por 10.000 administraciones.<sup>9</sup> La reacción a penicilina puede desarrollarse como cualquier tipo de hipersensibilidad de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs. Tipo I: reacciones inmediatas, mediadas por IgE. Por ejemplo urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxia. Tipo II: reacciones citotóxicas, mediadas por IgG o IgM como citopenia y vasculitis. Tipo III: mediadas por inmunocomplejos IgG e IgM como vasculitis y enfermedad del suero. Tipo IV: Inicio retardado, mediadas por linfocitos como es el caso de eccema y exantema maculopapuloso. El primer paso del diagnóstico es comprobar si el cuadro clínico es compatible con una reacción inmediata mediada por Inmunoglobulina E o retardada mediada por células, incluyendo en el interrogatorio: características y cronología de la reacción índice, el número de reacciones previas, tratamiento necesario y cualquier antibiótico tolerado después de esta reacción, factores de riesgo relacionados con el fármaco como tipo de tratamiento y vía de administración, así como los relacionados con el paciente como edad, características genéticas, actividad ocupacional

y estados patológicos concomitantes.<sup>10</sup> El tiempo transcurrido desde la última reacción es importante porque los anticuerpos IgE específicos a la penicilina disminuyen con el tiempo: aproximadamente el 50% de los pacientes han perdido la sensibilidad en 5 años y el 80% después de 10 años de su última reacción, siendo relevante una evaluación adicional para determinar si la alergia sigue presente.<sup>11</sup> La historia clínica por sí sola no es confiable, la confirmación o exclusión de una verdadera alergia a la penicilina se basa en pruebas cutáneas, pruebas de parche y pruebas de provocación oral con fármacos. Actualmente la mayoría de las pruebas cutáneas de penicilina en EE. UU y el resto del mundo utilizan los determinantes antigénicos mayores y menores de esta familia farmacológica, como estrategias diagnósticas en la práctica clínica, utilizando bencilpeniciloil (PRE-PEN, ALK-Abelló, Hørsholm, Dinamarca) y diluciones de penicilina G respectivamente. Las pruebas cutáneas con éstos determinantes antigénicos tienen una excelente especificidad y una aceptable sensibilidad, que junto con el reto oral con amoxicilina superan el 80%, siendo positivas con más frecuencia las pruebas intradérmicas que las pruebas por prick. El valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas de penicilina con estos reactivos es al menos del 95%. Si se realiza el desafío oral con amoxicilina, éste aumenta a casi el 100%.<sup>12</sup>

## **Antecedentes específicos**

Los órganos de expertos, incluidos la OMS, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el Consejo de Asesores de Ciencia y Tecnología del presidente de los Estados Unidos y el Consejo Asesor Presidencial para la Lucha contra las Bacterias Resistentes a los Antibióticos, han recomendado implementación de políticas y prácticas para reducir el uso inadecuado de antibióticos. Estos órganos han identificado la evaluación del historial de alergia a la penicilina como una herramienta importante para mejorar la calidad de la prescripción en muchas enfermedades, con gran impacto en la salud pública y la seguridad del paciente. Hasta la fecha, no hay cuestionarios de antecedentes de alergia validados ni niveles de riesgo aceptados uniformemente, pero es de gran ayuda para los médicos poder estratificar a los pacientes, para decidir basándose en el historial de alergias si las pruebas cutáneas de penicilina o los desafíos farmacológicos son apropiados. Después de que se determina que el historial de alergia es incompatible con SCAR, los pacientes pueden estratificarse en riesgo bajo, moderado y alto. Riesgo bajo: reacciones aisladas poco probable alérgicas como síntomas gastrointestinales y cefalea, prurito sin erupción, reacciones ocurridas hace más de 10 años sin características mediadas por IgE y antecedentes familiares de alergia a la penicilina. Riesgo moderado: urticaria u otras erupciones pruriginosas, reacciones con características de IgE, pero no anafilaxia. Riesgo alto: síntomas anafilácticos, prueba cutánea positiva, reacciones recurrentes, reacciones a múltiples antibióticos betalactámicos.<sup>13</sup> El riesgo inicial de cualquier reacción a los antibióticos betalactámicos es aproximadamente del 2%. Los pacientes con un resultado positivo en la prueba cutánea son alérgicos a la penicilina y no deben ser desafiados. Entre el 70% y el 90% de los pacientes considerados alérgicos que acuden a los servicios ambulatorios de alergia o están hospitalizados son capaces de tolerar los betalactámicos cuando se someten a pruebas y se les desafía. Existe un acuerdo general en que las personas sin exposiciones previas y aquellos cuya reacción fue compatible con los efectos secundarios esperados de los betalactámicos tienen un riesgo bajo con las pruebas de provocación oral con fármacos.<sup>14</sup> Rodríguez O, et al. evaluaron la sensibilización a los alérgenos mayores y menores de la penicilina, mediante pruebas de prick con bencilpeniciloil-octa-L-lisina y bencilpeniloato de sodio, en pacientes con enfermedades

alérgicas, entre 6 a 60 años, con diagnóstico de asma, rinitis y urticaria. Los que tenían antecedentes clínicos no confirmados como alergia a penicilinas se consideraron casos (n=60) y los que no tenían el antecedente controles (n=118). La prevalencia general de alergia a las penicilinas fue de 24,15% (15,7% en los casos y 8,9% en los controles), predominó el sexo femenino.<sup>15</sup> Otro estudio determinó la proporción de alergia confirmada a amoxicilina en menores de 18 años con sospecha diagnóstica, mediante abordaje con interrogatorio y pruebas dirigidas como IgE sérica específica, prueba cutánea por prick, intradérmica, prueba de parche y prueba de provocación oral controlada. Fueron incluidos 234 pacientes y se diagnosticó alergia a la amoxicilina en el 10,7 %, estos pacientes presentaron mayor prevalencia de síntomas inmediatos (40 % vs. 22 %).<sup>16</sup> Debido al reporte de alergia informada a los antibióticos betalactámicos la Universidad de Oxford realizó un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo, dirigido a determinar la carga y el impacto clínico de la alergia autoreferida a estos fármacos en los pacientes del servicio de enfermedades infecciosas. Se utilizó un sistema de datos electrónico en el punto de atención para la recopilación de datos y se concluyó que los pacientes que no recibieron la terapia de elección con betalactámicos debido a la falsa etiqueta de alergia a estos medicamentos tuvieron un mayor número de eventos adversos.<sup>17</sup> En el noroeste de México se realizó un estudio con el fin de conocer la prevalencia de alergia a medicamentos en pacientes asmáticos de 5 a 15 años, utilizando un cuestionario contestado por los padres se investigaron los antecedentes de RAM y las manifestaciones clínicas asociadas a las mismas en los niños participantes. En este estudio la penicilina fue el medicamento implicado en la mayoría de los casos y la urticaria la manifestación más frecuente.<sup>18</sup> En un hospital de tercer nivel, en la ciudad de México, se reportó mediante un estudio prospectivo que uno de cada cuatro pacientes hospitalizados en los diferentes departamentos tuvieron RAM siendo los fármacos betalactámicos la primera causa, las mujeres fueron el grupo más afectado y la mayoría de los pacientes contaban con antecedentes atópicos.<sup>19,20</sup>

## Justificación

La alergia a la penicilina es la alergia a los antibióticos notificada con mayor frecuencia. El diagnóstico erróneo de la alergia a penicilina afecta al sistema de salud, ya que la etiqueta de "alergia a la penicilina" se asocia con una mayor resistencia bacteriana al recurrir al uso de antibióticos alternativos, que a menudo son innecesarios, menos eficaces e incrementan el riesgo de presentar efectos adversos, además de relacionarse con hospitalizaciones prolongadas, reingresos y aumento de los costos. Por lo tanto, debido a las consecuencias perjudiciales de esta falsa etiqueta todos los pacientes con antecedentes compatibles con una reacción mediada por IgE tras la administración de penicilina deben ser candidatos para pruebas cutáneas, buscando el diagnóstico correcto. La prueba cutánea de penicilina es segura y eficaz para la evaluación de los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina. En nuestro país a diferencia de otras partes del mundo, los estudios en relación a la prevalencia de RAM incluidos los del grupo de betalactámicos, es basada únicamente en encuestas.

Se justifica el desarrollo de este estudio para poder confirmar las verdaderas alergias a penicilina y amoxicilina con técnicas diagnósticas *in vivo*, como se realiza en otras partes del mundo. De esta manera poder hacer uso de forma segura de estos medicamentos en los casos indicados como terapéutica de primera línea.

## **Planteamiento del problema**

¿Cuántos pacientes que refieren haber experimentado una reacción clínica mediada por IgE con la penicilina y/o amoxicilina, serán positivos en pruebas diagnósticas *in vivo* a estos medicamentos?

## **Hipótesis**

Dado que el presente estudio es de diseño transversal y descriptivo, no tiene por objetivo evaluar una hipótesis.



## Objetivos

### Objetivos generales

- Determinar la frecuencia de alergia a penicilina y amoxicilina mediante pruebas de exposición a dichos fármacos, entre aquellos pacientes que tienen el antecedente de alergia a estos medicamentos.

### Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de positividad en las pruebas cutáneas por prick con el determinante antigénico mayor (PRE-PEN).
- Determinar la frecuencia de positividad en las pruebas cutáneas por prick con el determinante antigénico menor (Penicilina G).
- Determinar la frecuencia de positividad con la realización de pruebas intradérmicas al fármaco.
- Determinar la frecuencia de positividad con la realización de pruebas de exposición oral al fármaco.

## **Material y métodos.**

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y prolectivo, en el que participaron pacientes atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla con edades comprendidas entre 12 a 60 años con antecedente de reacción inmediata tras administración de penicilina y/o amoxicilina, durante el periodo de octubre 2021 a agosto 2022. Se excluyeron del estudio pacientes con anafilaxia en las últimas 4 a 6 semanas, antecedente de síndromes severos de hipersensibilidad a medicamentos, pacientes con signos activos de enfermedad infecciosa, asma mal controlada o urticaria activa, embarazadas, multisensibilizados a fármacos, pacientes con diagnóstico confirmado de alergia a penicilina y/o amoxicilina mediante pruebas de exposición en vivo y aquellos con ingesta de medicamentos que de acuerdo a GUIMIT 2019 tienen un efecto supresor de la reacción cutánea. A los pacientes que reportaron haber presentado reacciones inmediatas a esta clase de fármacos se realizaron pruebas de alergia a la penicilina, utilizando un procedimiento de 3 niveles. Primero se realizaron pruebas por prick con el determinante antigénico mayor bencilpeniciloil polilisina y penicilina G diluida a una concentración de 10,000 UI/ml, histamina 1 mg/ml para el control positivo y glicerina para el control negativo. En los pacientes con prueba por prick negativa, se realizó la prueba intradérmica, inyectando en la dermis 0.05 mL de Bencilpeniciloil polilisina y penicilina G a la misma dilución y solución Evans para el control negativo. Y finalmente en quienes la prueba intradérmica se reportó negativa se realizó prueba de reto oral con amoxicilina, seguido de 2 horas de observación. Se llamó a los participantes para garantizar la ausencia de una reacción adversa en las siguientes 6 horas. El muestreo se realizó por conveniencia determinado por la cantidad de pacientes que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, durante el periodo de estudio. Los datos obtenidos se registraron y se realizó estadística descriptiva estimando medidas de resumen y dispersión según la variable mediante el programa Epi info 7.2.5.0. El presente trabajo fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y autorizado con el número de registro CEIHUP 2021/012. A todos los participantes se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo su consentimiento y asentimiento informado por escrito, previo a su inclusión.

## Resultados

Se incluyeron 13 pacientes con antecedente de reacción inmediata tras la administración de penicilina y/o amoxicilina, 76,9% del sexo femenino y 23% del sexo masculino, el promedio de edad fue 39 años (DE 12.14). El diagnóstico predominante de los pacientes en estudio fue rinitis alérgica (61,5%), seguido de rinusinusitis crónica (23%).

En el 84,6% de los pacientes la RAM ocurrió 10 años atrás, el período más corto desde la última reacción reportada fue de 6 meses a 1 año (7,6%). Todos los pacientes presentaron urticaria como manifestación clínica en su última reacción estratificándose con un riesgo moderado para la realización de las pruebas de exposición *in vivo*.

Del total de sujetos de estudio, sólo en el 38,4% se corroboró alergia a penicilina. La frecuencia de positividad y negatividad de las pruebas fue analizado y reportado con un intervalo de confianza del 95%. En el 23 % se confirmó el diagnóstico de alergia a la penicilina mediante prueba intradérmica (IC 95%, 5,0% - 53,8%), un paciente mostró positividad con PREPEN, uno con PG y uno con ambos componentes. El 15,3% presentó positividad con el reto oral a amoxicilina (IC 95%, 1,9%-45,5%). En la **tabla 1** se muestran las características de los pacientes en quienes se encontró sensibilización a esta clase de medicamentos. En contraste en la **tabla 2**, se muestra la caracterización de aquellos que tenían una falsa etiqueta de alergia a penicilina.

La reacción adversa más frecuente tras las pruebas de exposición *in vivo*, fue prurito (23 %). Ningún paciente desarrolló involucro multisistémico o requirió traslado al servicio de urgencias. **Ver Tabla 3.**

## Discusión

En los últimos años se han realizado múltiples investigaciones buscando nuevas estrategias para optimizar el diagnóstico de una verdadera alergia a la penicilina, ya que el 90 % de las personas que una vez fueron consideradas alérgicas son capaces de tolerarlas.<sup>21</sup> Esta es la primera evaluación en México que analiza la hipersensibilidad a la penicilina y amoxicilina mediante pruebas de exposición *in vivo* empleando los determinantes antigénicos mayores y menores de esta familia farmacológica en pacientes con historial de alergia positiva. En el presente estudio se encontró que la mayoría de pacientes que referían alergia a la penicilina no eran verdaderamente alérgicos, dando soporte a lo comunicado en otros estudios con una metodología similar.<sup>22, 23</sup> Las pruebas cutáneas por prick no tuvieron un papel relevante en esta investigación al resultar negativas en su totalidad, similar al estudio de Sagar y cols.<sup>24</sup> Por su parte, como se ha reportado anteriormente<sup>12</sup>, la mayoría de las verdaderas alergias fueron identificadas mediante pruebas intradérmicas y en la minoría de pacientes mediante reto oral con amoxicilina. La frecuencia de sensibilización que se encontró a bencilpeniciloil polilisina, penicilina G y amoxicilina fue equiparable en la presente investigación, contrario a estos resultados Mona AL-Ahmad y cols. identificaron como principales fármacos sensibilizantes a la penicilina G, seguida de la amoxicilina y la penicilina V en las pruebas de exposición *in vivo* en pacientes que auto informaron alergia a la penicilina, lo que podría deberse a que estos autores utilizaron una mayor gama de medicamentos de esta familia farmacológica para las pruebas diagnósticas.<sup>25</sup> En coincidencia con otros autores, se encontró que el género más afectado fue el femenino y la urticaria fue el síntoma adverso reportado con mayor frecuencia en su última reacción.<sup>22-25</sup> Otro punto importante a considerar es la descrita pérdida de hipersensibilidad a esta clase farmacológica que de acuerdo a Macy E y cols. puede disminuir con el tiempo, esta visión ha llevado a la conclusión radical de que la hipersensibilidad a la penicilina puede no ser "para siempre", lo que no concuerda del todo con el presente estudio ya que más de la mitad de los pacientes que presentaron hipersensibilidad a penicilina y/o amoxicilina mediante pruebas de exposición *in vivo*, su última RAM ocurrió 10 años atrás.<sup>26</sup>

## **Conclusiones**

Aunque la historia clínica es el punto de partida para iniciar los procedimientos diagnósticos documentales, todos los pacientes con sospecha de alergia a penicilina deben ser evaluados mediante pruebas de exposición in vivo con los determinantes mayores y menores, para corroborar o descartar alergia a esta clase farmacológica, con la finalidad de disminuir costos, reacciones adversas y resistencia antimicrobiana relacionada con uso de agentes de amplio espectro.

## **Fortalezas y debilidades**

La realización de las pruebas de exposición in vivo estuvo a cargo de personal calificado. Además se contó con los determinantes antigénicos mayores y menores de esta familia farmacológica utilizando bencilpeniciloil (PRE-PEN) y penicilina G respectivamente, mejorando de esta manera la especificidad y sensibilidad de las pruebas cutáneas. Al ser realizado en único centro de trabajo se controló de manera adecuada la coordinación, calidad y manejo de datos, sin variación de los criterios y esquemas de evaluación.

Sin embargo secundario a la pandemia actual de la COVID-19 hubo poca afluencia de pacientes en el centro bajo estudio y debido al temor de muchos pacientes de someterse a estas pruebas hubo dificultad para su inclusión. Por tal razón es necesario ampliar la población de estudio para el correcto desetiquetado de alergia a la penicilina, muchas veces diagnosticada en etapas muy tempranas de la vida y cuyo antecedente permanece en el historial médico durante años sin una correcta verificación generando importantes problemas para la salud personal y pública.

## Bibliografía

1. Felix MMR, Aun MV, Menezes UP de, Queiroz GRES de, Rodrigues AT, D'Onofrio-Silva AC, et al. Allergy to penicillin and betalactam antibiotics. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eMD5703.
2. Espínola S, Piraino P, Alcaraz P, Mora D, Aguilera A, Breuer R, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2020; 51(3): 95-116.
3. Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet J-C, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in drug allergy: Beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1):40–5.
4. Mariño A, Sarraquigne M, et al. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117 (1): 24-36.
5. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019; 381(24): 2338–51.
6. Gutiérrez-Rodríguez DR, Ulloa-Benitez CA. Prueba de alergia a la penicilina. ¿Necesaria o innecesaria? *Kill Salud Bienestar*. 2020; 4(2): 37–40.
7. Artigao FB, Michavila Gómez A, Suárez Rodríguez Á, Hernández Hernández A, Leticia M, Campos M, et al. Documento de consenso sobre alergia a penicilina o amoxicilina en la edad pediátrica. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 2017; 1 (30): 6-11.
8. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic allergy in pediatrics. *Pediatrics*. 2018;141(5): 1-17.
9. Gao Y, Han Y, Zhang X, Fei Q, Qi R, Hou R, et al. Penicillin causes non-allergic anaphylaxis by activating the contact system. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1-11.
10. Suástegui-Rodríguez I, Campos-Jiménez KI, Domínguez-Cherit J, et al. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018; 56(1):64-70.
11. Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr*. 2019; 42(6): 192–9.

12. Rosman Y, Elmalak M, Meir-Shafir K, Lachover-Roth I, Cohen-Engler A, Confino-Cohen R. Clinical history in suspected cases of immediate allergy to beta-lactam. *World Allergy Organ J.* 2021;14(2):1-8.
13. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: A review. *JAMA.* 2019;321(2):188–99.
14. Schrüfer P, Brockow K, Stoevesandt J, Trautmann A. Predominant patterns of  $\beta$ -lactam hypersensitivity in a single German Allergy Center: exanthem induced by aminopenicillins, anaphylaxis by cephalosporins. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):1-8.
15. Rodríguez-Santos O, Olea-Zapata R, Vite-Juárez NE, Gonzales-Saravia CA, Rojas-Galarza RA, Laurrabaquio-Miranda AM, et al. Sensibilización a los alérgenos de las penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas. *VacciMonitor.* 2018; 27(1):16-21.
16. Morelo C, Eymann A, Petriz N, Parisi CA. Confirmación diagnóstica de alergia a la amoxicilina en niños tratados en una sección de alergia pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):47-51.
17. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: A multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(7): 904–910.
18. Padilla T, Arias A, Weinmann A, González N, Rodríguez G, García Y. Prevalencia de alergia a medicamentos en un grupo de niños y adolescentes asmáticos del noreste de México. *Revista Alergia México.* 2006; 53(5): 179-182.
19. Becerril ÁMH, Adriana AJ, Jesús MQ. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex.* 2011; 58(4):179-184.
20. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J-C, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy.* 2020; 75(6): 1300–1315.
21. Ortega-Cisneros M, Moras-Villela VL, Delgado-Bañuelos A, Madrigal-Beas IM, Aguilar-Chávez Y, Ochoa-García IV, et al. Alergia a penicilina. *Rev Alerg Mex.* 2022; 69 (1): s81-s93.



22. Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics*. 2017; 140(2): 1-7.
23. Beltrán-Sierra KJ, Sánchez J, Cardona R. Evaluación y caracterización de 125 pacientes con antecedentes de reacción a betalactámicos. *Rev Alerg Mex*. 2016; 63(3): 227-36.
24. Katelaris1 CH. Utility of penicillin allergy testing in patients pre- senting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(1):115-119
25. Al-Ahmad M, Rodriguez Bouza T, Arifhodzic N. Penicillin allergy evaluation: experience from a drug allergy clinic in an Arabian Gulf Country, Kuwait. *Asia Pac Allergy*. 2014; 4(2): 106–12.
26. Macy E, Adkinson NF Jr. The evolution of our understanding of penicillin allergy: 1942-2022. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 15(2): 198-213.

## Anexos

**Tabla 1. Características de los pacientes con sensibilización a penicilina y/o amoxicilina**

Paciente	Edad años/sexo	Ultima RAM	Prueba prick	Prueba intradérmica	Reto oral
1	54/ femenino	6 meses-1 año	N	PG	N
2	23/ femenino	2-5 años	N	PREPEN	N
3	24/ femenino	> 10 años	N	PG Y PREPEN	N
4	34/ femenino	>10 años	N	N	Amoxicilina
5	42/ femenino	>10 años	N	N	Amoxicilina

RAM: reacción adversa medicamento. N: negativa. PREPEN: bencilpeniciloil polilisina. PG: penicilina G

**Tabla 2. Características de pacientes con falsa etiqueta de alergia a penicilina**

Paciente	Edad años	Ultima RAM	Presentación última RAM	Diagnóstico
6	41/ masculino	>10 años	Urticaria	RA
7	39/ masculino	>10 años	Urticaria	RA
8	19/ masculino	>10 años	Urticaria	RA, DA
9	26/ femenino	>10 años	Urticaria	RA
10	47/ femenino	>10 años	Urticaria	RSC
11	34/ femenino	>10 años	Urticaria	RCA
12	52/ femenino	>10 años	Urticaria	RSC
13	58/ femenino	>10 años	Urticaria	RA

RA: rinitis alérgica. RSC: rinosinusitis crónica. DA: dermatitis atópica. RCA: rinoconjuntivitis alérgica

**Tabla 3. Reacciones adversas tras pruebas de exposición in vivo.**

<b>Reacción adversa</b>	<b>N° participantes</b>	<b>Porcentaje %</b>
Ninguna	8	61.54
Prurito	3	23.07
Cefalea	1	7.69
Hipoestesia labial	1	7.69

**Anexo 1.**

**Hoja de recolección de datos**

Fecha:

**Protocolo de Investigación: Diagnóstico de alergia inmediata para penicilina**

Número de registro: CEIHUP 2021/012

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Email: \_\_\_\_\_ Fecha de interrogatorio: \_\_\_\_\_

Fecha de realización de prueba diagnóstica in vivo: \_\_\_\_\_

\*Tiempo de evolución de última RAM asociada a administración de penicilina y/o amoxicilina:

<6 meses  6m-1 año  2-5 años  6 a 10 años  >10 años  Desconoce

\*Estratificación de riesgo en base a historia de alergia:

Grado Bajo:
Grado Moderado:
Grado Severo:

\*Resultados de pruebas realizadas.- Registre 1 en caso de ser positivo y 2 en caso de ser negativo.

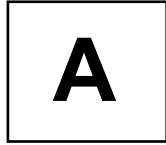
Resultado de prueba cutánea:
Resultado de prueba intradérmica:
Resultado de prueba de reto:

\*En caso de aparición de reacciones adversas tras realización de pruebas diagnósticas in vivo, registre los números correspondientes. 1)Urticaria, 2)Angioedema, 3)Laringoespasma, 4)Síntomas respiratorios,5)Síntomas gastrointestinales, 6)Anafilaxia, 7)Otros, 8)Ninguno

Reacciones adversas:
----------------------

**Anexo 2. Historia de alergia a la penicilina. Página 1**

Fecha:



**Nombre y ID del paciente:**

Fecha de reacción: \_\_\_\_\_

Ruta de última administración:  Oral  Intravenoso  Intramuscular

**Detalles de la reacción** (marque todas las que correspondan):

**Historias de intolerancia**

- Molesta GI aislada( diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal).  Escalofríos  
 Dolor de cabeza  Fatiga

**Historias de alergia de bajo grado**

- Historia familiar  Prurito  Reacción ocurrida > 10 años.  
 Paciente niega alergia, pero está registrado

**Historias de alergia de riesgo moderado-alto (posibles reacciones de IgE)**

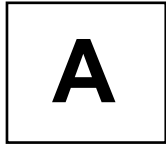
- Anafilaxia  Angioedema/edema  Broncoespasmo (opresión en el pecho)  
 Tos  Síntomas nasales  Arritmia  
 Dificultad para respirar  Hipotensión  Enrojecimiento  
 Rash  Síncope/ Desmayo  Mareos  
 Sibilancias  Tipo de erupción (si se conoce): \_\_\_\_\_

**ALTO RIESGO: Contraindicada prueba cutánea de penicilina/ reto (posibles reacciones severas no inmediatas).**

- S. Stevens-Johnson (rash con lesiones en las mucosas)  Trombocitopenia  
 Enf. del suero (rash con dolor articular, fiebre y mialgia).  Distonía  
 Lesión a órgano (hígado, riñón)  Eritema multiforme  Fiebre  
 Exantema agudo generalizado (rash con pústulas)  Anemia  
 DRESS(Rash con eosinofilia y daño a órgano)

**Otros síntomas:** \_\_\_\_\_

**Anexo 2. Historia de alergia a la penicilina. Página 2**



Nombre y ID del paciente:

**Momento/ Inicio:**

- Inmediato (<6 hrs)
- Intermedio ( >6-24 hrs)
- Tardío ( > 24 hrs)
- Desconocido

**Tratamiento:**

- Ninguno/ continuo penicilina
- Esteroides (IV o VO)
- Penicilina discontinuada
- Otros:
- Antihistamínicos
- Epinefrina
- Fluidos IV

**¿Cuánto tiempo atrás fue la reacción?**

- <6 meses    6m-1 año    2-5 años    6 a 10 años    >10 años    Desconoce

**Uso de otros betalactámicos:**

Uso previo de penicilina o betalactámico

Si es así, por favor enliste los fármacos:

Subsecuente uso de penicilina o betalactámico

Si es así, por favor enliste los fármacos:

Historia tomada por:

Nombre:

Firma:

Fecha:

**Anexo 3. Pruebas cutáneas.**

**Nombre y ID del paciente**

**B**

Fecha:

Pruebas cutáneas antes de la provocación con amoxicilina para pacientes de riesgo moderado

**NO** realice ninguna prueba de alergia a la penicilina si hay antecedentes de

- Erupción con ampollas • Anemia hemolítica • Nefritis • Hepatitis • Fiebre • Dolores articulares

**Esta prueba está indicada si:**

- La reacción fue cutánea
- La reacción tenía características de IgE / hipersensibilidad inmediata

**Pruebas cutáneas:**

- Realizar la prueba en la cara volar del antebrazo
- Coloque los determinantes antigénicos y los controles, de lectura a las pruebas de punción antes de realizar la prueba intradérmica.
- Las prueba por prick positiva se definen como habón >3 mm respecto al control negativo y la intradérmica  $\geq 3$  respecto al control negativo.
- **No registre la prueba si el control de solución salina es positivo o el control de histamina es negativo.**

Ordenada por: \_\_\_\_\_ Realizada por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**1** Test por punción

Tiempo de inicio:      Tiempo de lectura:

**2** Intradérmica

Tiempo de inicio:      Tiempo de lectura:

PPL  
Penicilina  
Control Negativo  
Control Positivo

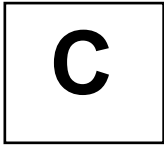
Roncha	Enrojecimiento

PPL  
Penicilina  
Control Negativo  
Control Positivo

Roncha	Enrojecimiento

Fecha:

**Anexo 4. Reto oral con Amoxicilina. Página 1**



**Amoxicilina Oral Directa**

**Reto oral para pacientes de bajo riesgo**

**Nombre y ID del paciente**

Prueba no necesaria si ha tolerado un antibiótico de la clase de la penicilina posterior a la reacción alérgica señalada.

**NO** realice ninguna prueba de alergia a la penicilina si hay antecedentes de

- Erupción con ampollas • Anemia hemolítica • Nefritis • Hepatitis • Fiebre • Dolores articulares

**La provocación oral directa con amoxicilina se puede realizar en cualquier paciente con antecedentes de los siguientes síntomas asociados con la penicilina:**

- Reacciones aisladas que no son alérgicas (p. Ej., Síntomas gastrointestinales, dolores de cabeza)
- Prurito sin erupción
- Reacciones ocurridas > 10 años sin características de IgE / hipersensibilidad inmediata
- También se puede utilizar para pacientes con antecedentes familiares de alergia a la penicilina.

**Realizar prueba cutánea de penicilina si:**

- La reacción fue cutánea
- La reacción tenía características de IgE / hipersensibilidad inmediata

**Proceda a la provocación con amoxicilina solo si la prueba cutánea es negativa**



**Anexo 4. Reto oral con Amoxicilina. Página 2**

**C**

**Nombre y Id del paciente**

Ordenado por: \_\_\_\_\_ Interpretada por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Reto oral con amoxicilina administrando:  250 mg  500 mg

Tiempo de inicio: \_\_\_\_\_ Tiempo de observación finalizado: \_\_\_\_\_

**Reacción del reto observada:**

No  Si, por favor enliste signos y síntomas

Tiempo de inicio:

**Tratamiento administrado en reacción de reto observada:**

No  Si, por favor enliste signos y síntomas

**Reacción reportada en reto retardado:**

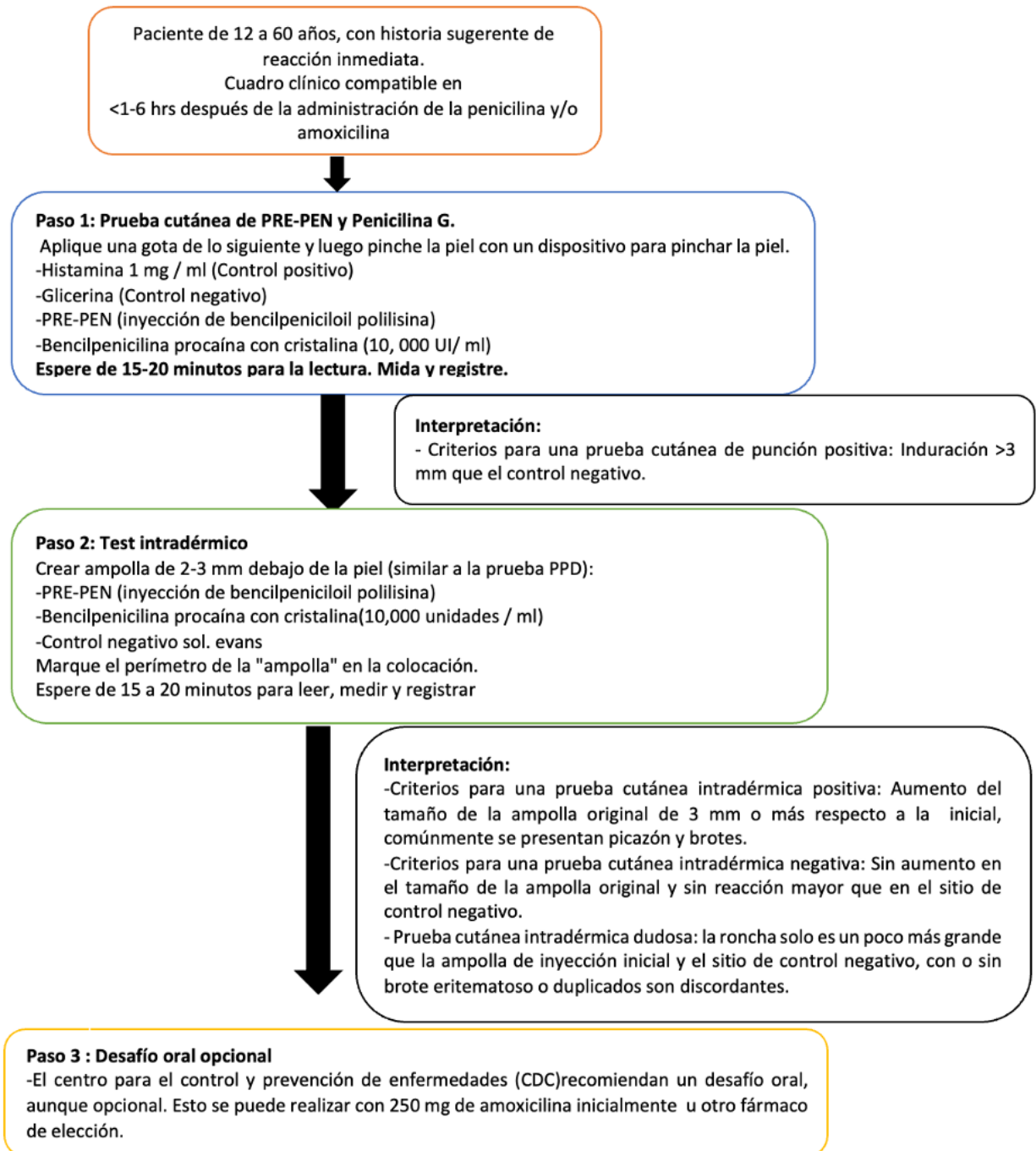
No  Si, por favor enliste signos y síntomas

Tiempo de inicio:

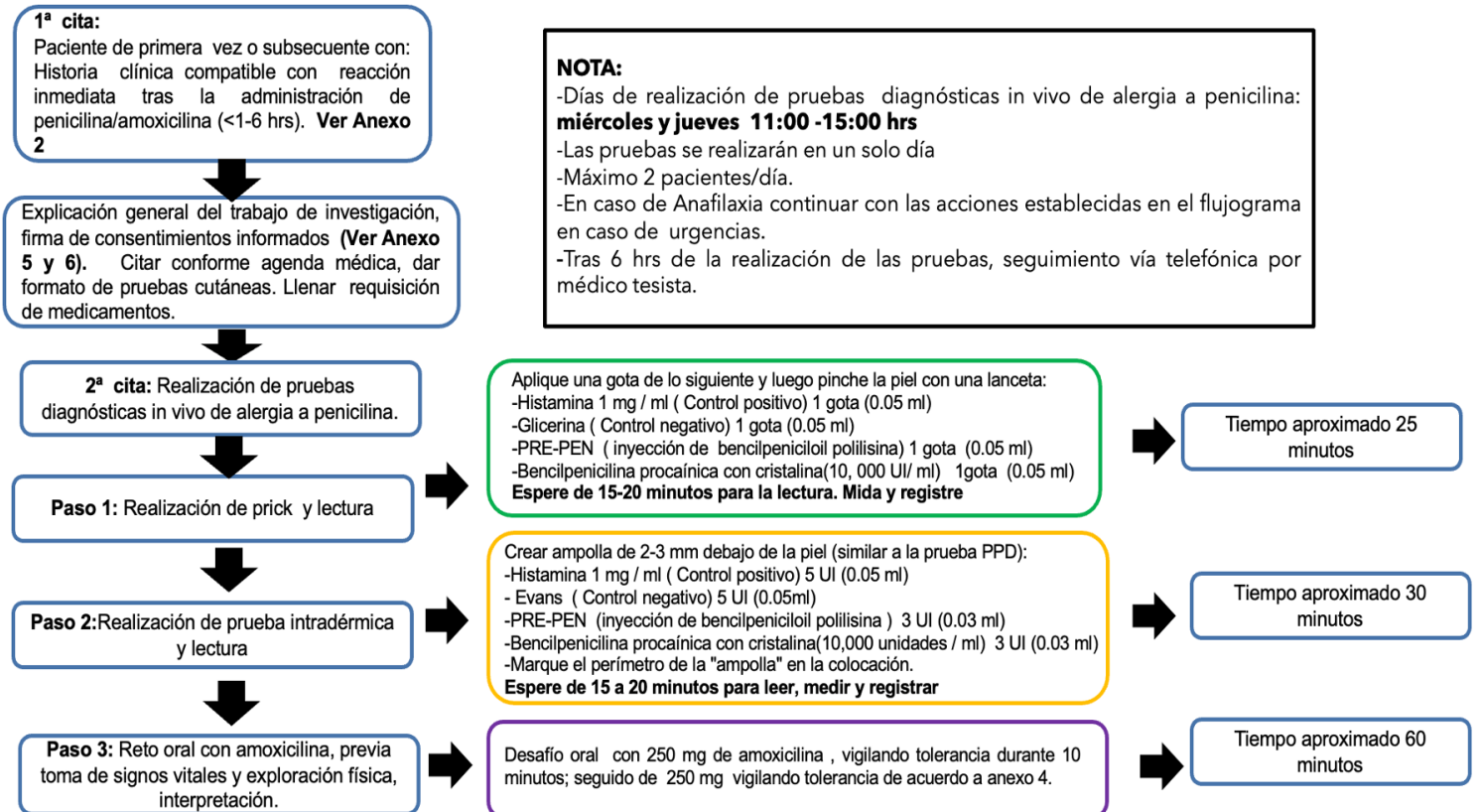
**Tratamiento administrado en reacción de reto tardío:**

No  Si, por favor enliste signos y síntomas

## Anexo 7. Algoritmo de prueba cutánea de PRE-PEN (inyección de bencilpeniciloil polilisina USP).



## Anexo 8 Flujograma de inclusión de pacientes para el protocolo de Diagnóstico de alergia inmediata para penicilina



## Anexo 9 Flujograma de urgencia en caso de anafilaxia

**ANAFILAXIA: Reacción aguda** de instauración rápida caracterizada por afectación a piel o mucosa (eritema, prurito generalizado, urticaria, angioedema) junto con al menos una de las siguientes: manifestaciones gastrointestinales, respiratorias o cardiovasculares).

En consultorio número **505** del servicio de Alergia e Inmunología Clínica estabilizar paciente colocandolo en decúbito supino (Trendelenburg)  
Valorar permeabilidad vía aérea, respiración, estado cardiocirculatorio (ABCDE)

Adrenalina IM en muslo (0.01 mg/kg, máx 0.3 mg (0.3 ml) en niños y 0.5 mg (0.5 ml) en adultos)

Valorar intubación, traqueotomía o cricotirotomía y ventilación mecánica si estridor marcado o paro respiratorio.  
Iniciar soporte vital

Estabilizar vía aérea.  
Administrar O<sub>2</sub> 100% alto flujo  
Asegurar accesos venosos de grueso calibre  
Reposición de fluidos  
Monitorización continua (FC, TA, Sat O<sub>2</sub>, diuresis)

Terapia adyuvante:  
Salbutamol inhalado o nebulizado si broncoespasmo  
Dexclorfenamina IV  
Hidrocortisona IV o  
Metilprednisolona IV

Síntomas refractarios

Si mejoría

Traslado a Urgencias  
REPETIR DOSIS ADRENALINA IM CADA 5-15 min.  
Iniciar perfusión adrenalina IV  
Glucagón: si tratamiento con bloqueantes beta Atropina: si bradicardia prolongada. Vasopresores (dopamina, NA) si hipotensión refractaria.  
Valorar derivación a UCI

Traslado a urgencias  
Valoración 6-8 h.  
Considerar prescripción de inyección de adrenalina.  
Corticoides y antihistamínicos (3 días)  
Evitar alérgeno  
Consulta subsecuente con alergólogo

