

REEVALUACIÓN DEL RÓTULO DE ALERGIA A PENICILINA, EL USO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS Y LA MULTIRRESISTENCIA

EMILIO F. HUAIER ARRIAZU, CORINA NEMIROVSKY, LILIANA O. CLARA

Sección Infectología Adultos, Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Emilio F. Huaier Arriazu, Sección Infectología Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: emilio.huaier@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 13-III-2024

Aceptado: 25-VI-2024

Resumen

Aproximadamente el 10% de la población refiere ser alérgico a la penicilina, aunque habitualmente menos del 1% lo es; además las personas con alergia demostrada con el paso de los años pueden dejar de ser alérgicos. La alergia a la penicilina sin confirmación y el uso de antimicrobianos alternativos tienen como efecto más fallas en el tratamiento; más efectos adversos graves; mayor costo; internaciones más prolongadas; incremento en la emergencia de gérmenes multirresistentes asociados a los cuidados de la salud. El riesgo de alergia cruzada entre grupos de β -lactámicos suele ser $<2\%$, dependiendo de la similitud de las cadenas laterales, por lo que prescribir antibióticos de otro grupo de β -lactámicos es seguro siempre que tengamos en cuenta la similitud estructural. Incorporar la reevaluación de alergias y mejorar la prescripción de antibióticos en este grupo de pacientes, disminuye la generación y propagación de gérmenes multirresistentes, y los costos asociados. Existen métodos sencillos y escalas específicas que permiten simplificar la reevaluación de la alergia. El objetivo de esta revisión es exponer cómo a través de estos métodos, puede lograrse el desrotulado de pacientes erróneamente etiquetados como alérgicos y la prescripción segura de antibióticos β -lactámicos.

Palabras clave: alergia a antibióticos, uso racional de antibióticos, resistencia a los antimicrobianos

Abstract

Reevaluation of penicillin allergy labeling, appropriate use of β -lactam antibiotics, and multidrug resistance

Approximately 10% of the population reports being allergic to penicillin, although usually less than 1% really are. In addition, people with proven allergies over the years may no longer be allergic. Unconfirmed penicillin allergy and use of alternative antimicrobials result in more treatment failures; more severe adverse effects. Higher cost; longer hospitalizations; increase in the emergence of multi-resistant germs associated with health care. The risk of cross-allergy between β -lactam groups is usually $<2\%$, depending on the similarity of the side chains, so prescribing antibiotics from another β -lactam group is safe as long as we take into account the structural similarity. Incorporating the reassessment of allergies and improving the prescription of antibiotics in this group of patients reduces the generation and spread of multi-resistant germs, and the associated costs. There are simple methods and specific scores that simplify allergy reassessment. The objective of this review is to expose how, through these methods, the delabeling of patients erroneously labeled as allergic and the safe prescription of β -lactam antibiotics can be achieved.

Key words: antibiotic allergy, antimicrobial stewardship, microbial drug resistance

PUNTOS CLAVE

- Aproximadamente el 10% de la población se reconoce como alérgica a la penicilina; no obstante, al reevaluarse, menos del 1% lo es realmente. Además, pueden dejar de serlo con los años, cuatro de cada cinco personas pierden la sensibilidad a los 10 años.
- Una alergia sin confirmación lleva al uso de antibióticos alternativos, y como consecuencia, fallas en el tratamiento, efectos adversos más severos, internaciones más prolongadas, mayor costo, mayor incidencia de *Clostridioides difficile* y emergencia de gérmenes multirresistentes.
- El riesgo de alergia cruzada entre β -lactámicos suele ser menor del 2%, debe valorarse según similitud estructural, antes de privar al paciente de la mejor opción antibiótica tanto para tratamiento como para profilaxis.
- Existen cuestionarios y métodos sencillos para reevaluar y categorizar el riesgo de una alergia. Utilizarlos es una responsabilidad con la seguridad del paciente, y también con la comunidad para combatir la resistencia a los antimicrobianos.

La mayoría de los rótulos de alergia a la penicilina en la práctica cotidiana, pueden no corresponder a una alergia real, o pueden reflejar un antecedente más que una condición clínica permanente y prohibitiva a la hora de prescribir antibióticos. Este fenómeno ha cobrado importancia en los últimos tiempos, con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, reconociendo que representa un factor de relevancia en su uso inadecuado, limitando las opciones terapéuticas y aumentando la morbimortalidad de los pacientes. La resistencia a los antimicrobianos ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud como una amenaza para la salud pública. En este sentido, resulta esencial abordar la alergia a los antibióticos para reducir el impacto de la resistencia¹.

Si bien, los antibióticos son la causa más común de reacciones farmacológicas inmunomediadas, potencialmente mortales, incluida la

anafilaxia y las reacciones adversas cutáneas graves y específicas de órganos, la mayoría de las veces existen errores en su diagnóstico y clasificación. Son frecuentes los casos de pacientes que relatan una historia de toxicidad o alergia de larga data a diferentes antibióticos, e incluso a veces, el relato de un familiar en la infancia suele ser la única evidencia disponible. Algunos de estos eventos son toxicidad mediada por otro mecanismo, fenómenos inmunológicos como la exposición a amoxicilina durante una mononucleosis infecciosa, o la propia evolución clínica de una infección viral como la quinta enfermedad, que coincide temporalmente con la prescripción del antibiótico. Como resultado, los pacientes son rotulados como alérgicos por más que no lo sean estrictamente, y se utilizan antibióticos de segunda línea para su tratamiento y profilaxis.

La prevalencia de autoreporte de alergia a penicilina en pacientes ambulatorios es aproximadamente de 8 a 12% en Estados Unidos^{2,3}, pudiendo alcanzar los 15% en pacientes internados⁴. Cuando hablamos de rótulo de alergia a penicilina, el problema podría ser aún mayor, entre 10 y 20%^{5,6}. No obstante, cuando se reevalúa esta alergia, habitualmente menos del 1% son verdaderamente alérgicos^{7,8}.

La prevalencia varía según países y etnias, habiendo reportes similares en Arabia Saudita de 9.5%⁹, y muy inferior en Noruega de 4.6%¹⁰. Un artículo recientemente publicado en una prepa de Argentina encontró un 2,9% de afiliados con rótulo de alergia a penicilina¹¹.

Por otro lado, las personas con alergia demostrada a la penicilina por un test cutáneo específico, suelen perder aproximadamente un 50% de sensibilidad a los 5 años, y un 80% a los 10 años, lo cual indica que una persona alérgica puede dejar de serlo con el paso del tiempo^{12,13}.

Implicancias del "rótulo de alergia" en el individuo, en el sistema de salud y en la multirresistencia

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se han transformado en uno de los microorganismos multirresistentes que generan mayor preocupación en el ámbito de la salud pública. Según datos del instituto de referencia nacional, el Instituto Malbrán, la in-

cidencia de EPC se ha incrementado en forma significativa durante la pandemia por COVID-19; evidenciándose un aumento de EPC en especial metalobetalactamasas (MBL) y de *Klebsiella* productoras de carbapenemasas (KPC)¹⁴. Este fenómeno se ha descrito también en América Latina y el Caribe¹⁵, siendo actualmente Argentina el país que presenta el mayor porcentaje de resistencia a carbapenemes de la región¹⁶.

Está demostrada la sinergia entre Programas de Control de Infecciones (PCI) y Programas de Control de Antibióticos (PROA) para combatir la multiresistencia¹⁷. Las iniciativas que promueven reevaluar y estratificar la alergia a los antibióticos optimizando su uso, resultan un componente esencial de los PROA, logrando reducir el uso de antibióticos de amplio espectro y los costos asociados¹⁸⁻²⁰. En esa misma línea, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE. UU. incorporan la reevaluación de la alergia a la penicilina como uno de los pilares para combatir la multiresistencia²¹.

En este sentido, la prescripción de antibióticos β -lactámicos de primera línea a pacientes con alergias reportadas, a menudo puede presentar una relación más favorable entre beneficios y riesgos, y, por lo tanto, puede ser más apropiado desde el punto de vista ético, que utilizar medicamentos de segunda línea. Cambios en las políticas de gestión, investigación clínica y educación médica, pueden contribuir a la promoción de respuestas éticamente más aceptables en la cuestión de la alergia a los antibióticos que el *statu quo*²².

En Argentina, se promulgó recientemente la ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos (Ley 27.680)²³. Con ella se jerarquizan esfuerzos para combatir la multiresistencia, el control de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS) como reservorios de las EPC, y se promueve la creación de PROAs en instituciones de salud. No obstante, el control y manejo clínico de las alergias a antibióticos, y, en especial, el de la alergia a la penicilina, no está estandarizado en el país.

La alergia a la penicilina sin confirmación y el consecuente uso de antimicrobianos alternativos (segunda línea) como quinolonas, clindamicina, tetraciclinas, vancomicina y aztreonam, tienen como efecto:

- Mayor frecuencia/tasa de falla en los tratamientos y profilaxis²⁴
- Efectos adversos graves²⁴
- Mayor incidencia de *Clostridioides difficile*, enterococo resistente a vancomicina (EVR) y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR)²⁵
- Hospitalizaciones más prolongadas²⁴
- Emergencia de microorganismos multirresistentes asociados a los cuidados de la salud²⁴⁻²⁶
- Mayor costo²⁴

Confirmación diagnóstica

Existen cuatro niveles de acción respecto a un paciente con alergia a la penicilina a la hora de prescribir antibióticos.

- Anamnesis del tipo de reacción alérgica a penicilina
- Valoración del riesgo de la alergia
- Evaluación de la prescripción de otros β -lactámicos en pacientes alérgicos a penicilina
- Confirmación diagnóstica y/o retiro del rótulo

Anamnesis: ¿El evento que presentó el paciente corresponde a una reacción alérgica?

Los β -lactámicos pueden generar un amplio abanico de eventos adversos, desde la intolerancia digestiva o la diarrea, tóxico-metabólicos como la encefalopatía o convulsiones, hasta reacciones inmunomediadas con diferente espectro de gravedad. A su vez éstas pueden manifestarse en diferentes intervalos de tiempo. En la Tabla 1 se describen las formas de presentación en relación al tiempo desde la exposición y a los mecanismos fisiopatológicos.

Valoración de riesgo: ¿Cómo diferenciar al alérgico de alto vs. bajo riesgo?

En un segundo paso, una vez establecido por la anamnesis el diagnóstico de alergia, existen estrategias sencillas, rápidas y económicas que permiten determinar el riesgo de un nuevo evento potencialmente grave, sin necesidad de pruebas cutáneas o de exposición controlada²⁷. Existen diferentes metodologías para evaluar un rótulo de alergia a penicilina, en función de la edad, mecanismo sospechado, lugar, recursos disponibles y complejidad. El desafío actual es encontrar una definición apropiada de bajo riesgo, y una metodología que permita retirar la eti-

Tabla 1 | Clasificación de las reacciones alérgicas a β -lactámicos⁶⁰

Tiempo	Mecanismo	Síntomas / síndromes clínicos
Inmediata <1 hora desde la exposición al antibiótico	Hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE)	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Angioedema • Edema laríngeo • Broncoespasmo • Hipotensión • Anafilaxia
Acelerada >1 hora y <72 horas	No mediadas por IgE. Probablemente tipo IV (linfocitos T), o idiopáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema o erupción cutánea morbiliforme • Erupción maculopapular • Urticaria
Retardada ≥ 72 h	Hipersensibilidad tipo II, III, IV e idiopáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción morbiliforme. • Erupción maculopapular • Enfermedad del suero • Urticaria tardía (raramente) <p>Graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) • Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) • Necrólisis epidérmica tóxica (NET) • Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) • Otros: nefritis intersticial; anemia hemolítica; neutropenia; trombocitopenia

queta a aquellos pacientes de bajo riesgo, sin necesidad de una prueba compleja o combinada²⁸.

La Dra. Kimberly G. Blumenthal del Hospital de Massachusetts, una autoridad en el tema, propone una anamnesis dirigida para entender el mecanismo fisiopatológico del evento. De este modo, diferenciar sobre todo las hipersensibilidades mediadas por IgE mastocitos y basófilos, de aquella mediada por células²⁹. Esto permite, en asociación con la temporalidad y la forma clínica de presentación, categorizar el riesgo y decidir si usar β -lactámicos o un tratamiento de segunda línea y derivar a un consultorio especializado de alergias para completar la evaluación.

Si se pesquisan temporalidad, gravedad, compromiso de piel y mucosas, compromiso de vía aérea alta vs. baja y compromiso cardiovascular, se podría identificar las reacciones de bajo riesgo de alergia y utilizar β -lactámicos con seguridad.

¿Cómo descomplejizar la valoración de riesgo de alergia?

La evaluación clásica de un paciente rotulado como alérgico consta de pruebas cutáneas combinadas con pruebas de provocación que deben realizarse en un ámbito controlado en manos de especialistas.

Con el objetivo de descomplejizar la evaluación de estos pacientes, Trubiano y col. desarrollaron PEN-FAST, *penicillin allergy clinical decision rule*³⁰, una herramienta/score que permite identificar alergias de bajo riesgo a la penicilina, con una correlación superior al 95% con test cutáneos.

El acrónimo PEN-FAST (Tabla 2) se conforma de:

PEN por alergia a la penicilina reportada por los pacientes

F por el número en inglés de cinco (*five*) años desde la alergia o menos

Tabla 2 | Escala de riesgo de alergia a penicilina PEN-FAST

1- ¿Tiene alergia a la penicilina o derivados β -lactámicos? ¿Cuál?		
2- ¿Tuvo su alergia hace 5 años o más? ¿Cuándo?		
3- ¿Tuvo anafilaxia (dificultad para respirar, desmayo, hipotensión) o angioedema?		
4- ¿Tuvo una reacción cutánea grave?*		
5- ¿Requirió tratamiento en ese episodio de alergia? ¿Cuál?		
Puntaje por respuesta		Suma puntaje total
Tiempo desde alergia menor a 5 años ____ 2 puntos	0 puntos ----->	Riesgo muy bajo
Anafilaxia o angioedema _____ 2 puntos	1 o 2 puntos ----->	Riesgo bajo
Reacción cutánea grave _____ 2 puntos	3 puntos ----->	Riesgo moderado
Necesidad de tratamiento sistémico ____ 1 punto	4 puntos ----->	Riesgo alto

*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática generalizada aguda

A por anafilaxia o angioedema
S por la gravedad de la reacción cutánea
T por el tratamiento instaurado

Con cinco sencillas preguntas, que incluso pueden ser de autorreporte, se puede categorizar a un paciente como de bajo riesgo, sin la necesidad de realizar un test cutáneo de alergia a la penicilina. Un riesgo muy bajo se correlaciona con una probabilidad de test cutáneo positivo <1%; un riesgo bajo con 5%; un moderado con 20% y un alto con 50%.

Por ejemplo, evaluamos un paciente de 72 años que se conoce alérgico desde la adolescencia cuando presentó una erupción cutánea pruriginosa a los 30 minutos de la toma de amoxicilina. La describe sin criterios de gravedad, sin requerimiento de internación ni de tratamiento específico y no ha vuelto a tener reacciones desde esa época. Este evento es compatible con una reacción de tipo IgE inmediata de muy bajo riesgo.

Prescripción: ¿Es segura la prescripción de antibióticos en pacientes alérgicos?

Profilaxis pre quirúrgica

Diferentes guías nacionales³¹ e internacionales³² coinciden en que cefazolina (o cefalosporinas de 2da generación) es la mejor opción para profilaxis prequirúrgica en la mayoría de los procedimientos. En comparación con drogas de segunda línea, tales como vancomicina,

clindamicina o ambas utilizadas conjuntamente, las cefalosporinas cubren satisfactoriamente microorganismos de la piel y aportan cobertura a bacilos Gram negativos. Por otro lado, suele ser inocua, y no tiene problemas con el tiempo de infusión o efectos adversos asociados²².

En cirugías de alto riesgo como artroplastia de cadera y rodilla, se mantiene cefazolina como la mejor opción disponible, avalada por una revisión sistemática, metaanálisis^{32,33} y guías específicas. En contraste, los antibióticos no β -lactámicos tienen un riesgo significativamente mayor de infección perioperatoria, especialmente periprotésica³⁴.

Un estudio observacional retrospectivo, comparó una cohorte de pacientes mayores de 18 años a los que se les realizó artroplastia de cadera o rodilla primaria, con rótulo de alergia a penicilina o cefalosporinas al momento de la cirugía. Encontraron que aquellos que recibían cefazolina como profilaxis prequirúrgica, a pesar del rótulo de alergia, tenían significativamente menos infecciones de sitio quirúrgico (0.9% vs. 3.8%), sin un incremento en las reacciones de hipersensibilidad intraoperatoria (0.2% vs. 1.3%), respecto a aquellos que recibían vancomicina, clindamicina o ambos³⁵.

Siguiendo por esta línea, VanderVelde y col. del equipo del Hospital Children's Mercy Kansas City, incorporó un algoritmo de reevaluación de pacientes pediátricos que iban a someterse a una cirugía ortopédica, logrando incrementar de

50% a 74% el uso de cefazolina en cirugías, sin presentar eventos adversos³⁶.

Una propuesta interesante es la de Savic y col. en Reino Unido, donde establecieron un protocolo para valorar el riesgo de la alergia en cirugías programadas. Aquellos que tenían una alergia de bajo riesgo entraban rápidamente a un circuito para realizar test cutáneo de alergia, y de ser negativo, prueba de tolerancia oral a la amoxicilina. De este modo podían desrotularse dentro de la evaluación prequirúrgica³⁷.

Si bien hay diferentes esfuerzos por reevaluar rótulos de alergias en el contexto prequirúrgico, no hay consenso del mejor modo de hacerlo, de cómo descomplejizar para no incrementar los tiempos y costos, y no privar a los pacientes de la mejor opción antibiótica.

Seguimos con el ejemplo antes citado, del paciente de 72 años, que consulta porque será sometido a una artroplastia de cadera. Teniendo en cuenta sus antecedentes, podría recibir cefazolina como profilaxis antibiótica con seguridad, ya que su alergia se considera de muy bajo riesgo. De este modo evitamos privarlo de la mejor opción antibiótica para estos casos.

Alergias cruzadas

Publicaciones históricas de los años 60' y 70' atribuían una reacción superior al 10% tanto para trombocitopenia y fenómenos hematológicos^{37,38}, como para alergias cruzadas³⁹. Muchos de estos conceptos perduran entre los médicos de atención primaria, sobreestimando el riesgo de prescribir β -lactámicos en pacientes con rótulo de alergia a penicilina.

Hoy sabemos que el riesgo es muy inferior, y en las diferentes publicaciones no superaría el 2%⁴⁰⁻⁴². La prevalencia de alergia cruzada entre β -lactámicos es realmente baja (Fig. 1) y depende fundamentalmente de lo idéntico o similar de las cadenas, y no del anillo β -lactámico. La similitud molecular, estudiada y comparada entre los diferentes β -lactámicos disponibles hoy, dista mucho de los datos previos cuando se estimaba que las reacciones cruzadas alcanzaban 16 a 20%⁴³.

Trubiano y col. proponen las 3 "C" (por las iniciales en inglés de clasificación, reacción cruzada y colaboración) como estrategias para combatir el efecto negativo en los pacientes con rótulo de alergia a penicilina⁴⁴. Ellos advierten sobre

la necesidad de identificar adecuadamente el mecanismo del evento adverso al fármaco para evitar clasificar como hipersensibilidad tipo 1 (mediada por IgE) a toda reacción adversa. Además, enfatizan sobre la importancia de derribar el mito de la alta tasa de reacciones cruzadas entre β -lactámicos para evitar tratamientos subóptimos, menores tasas de éxito, mayores riesgos y multiresistencia. Y finalmente, resaltan el trabajo conjunto entre especialidades médicas y diferentes profesionales de la salud, para mejorar los resultados en la asistencia a pacientes.

Actualmente no hay consenso ni un método unificado y globalmente aceptado para guiar las decisiones de prescripción antibiótica, no obstante, se acepta la valoración del riesgo de la alergia, así como la prescripción segura ante la ausencia de similitudes estructurales (Tabla 3), y, por lo tanto, de alergias cruzadas.

Supongamos que nuestro paciente tiene una alergia confirmada a penicilina. Consulta por una infección urinaria, que resulta ser debida a una enterobacteria resistente a amoxicilina-clavulánico, trimetoprima-sulfametoxazol y a ciprofloxacina, pero sensible a cefalosporinas. Si observamos la Tabla 3 de alergias cruzadas, no habría similitud estructural entre penicilina o amoxicilina y ceftriaxona, por lo que podríamos utilizar ceftriaxona con seguridad. En contraste, la utilización de cefalexina o cefadroxilo como tratamiento ya no sería tan segura, por la similitud de sus cadenas con las penicilinas y dejarían de ser una opción terapéutica en este paciente.

Desrotulado de pacientes alérgicos

La desestimación de la alergia y el consecuente desrotulado de los pacientes previamente identificados como alérgicos suele estar a cargo del especialista en alergia. El Consenso Internacional sobre Alergia a Medicamentos recomienda para los β -lactámicos, la combinación de pruebas *in vivo*, test cutáneos y provocación oral sigue siendo el estándar de oro para las reacciones mediadas por IgE^{7,45,46}. Luego de una apropiada identificación del mecanismo de hipersensibilidad, el problema cambia según el mecanismo, sobre todo diferenciando la alergia (hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE) y la reacción retardada (hipersensibilidad tipo IV o mediada por células)⁴⁷.

Figura 1 | Porcentaje de reacción cruzada entre β-lactámicos según estructura molecular²⁹

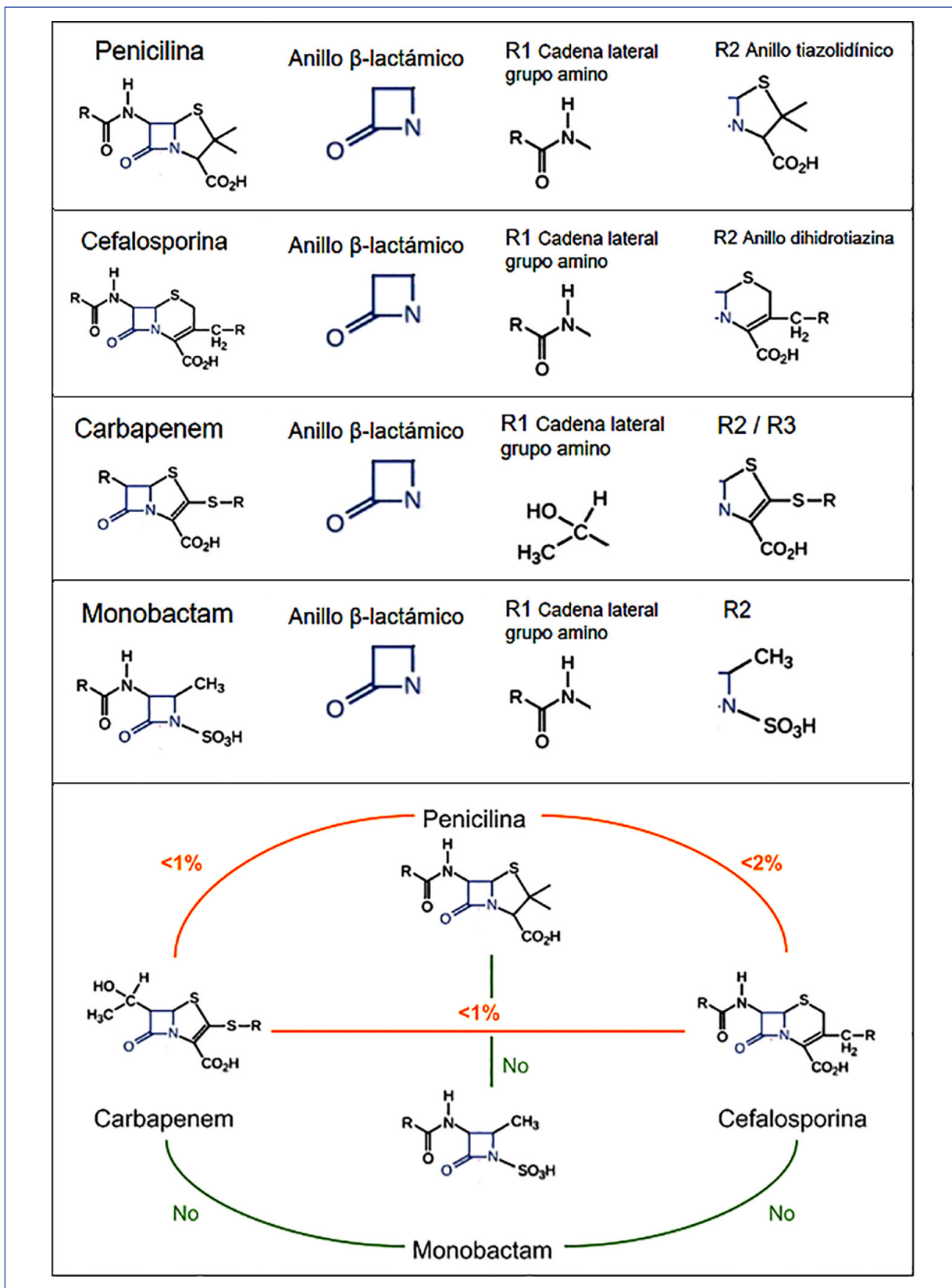


Tabla 3 | Alergia cruzada de β-lactámicos según cadena lateral^{40,41,43,61,62}

		Penicilinas				Cefalosporinas					Carba		Monoc				
						1ra Gen	2da Gen	3ra Gen	4ta	5ta Gen	Carba	Monoc					
		Penicilina G/V	Amoxicilina	Ampicilina	Piperacilina	Cefazolina	Cefalexina	Cefadroxilo	Cefoxitina	Cefuroxima	Ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepime	Ceftarolina	Ceftolozano	Ertapenem	Meropenem
Penicilinas	Penicilina G/V	■				!	!										
	Amoxicilina		■			!	X										
	Ampicilina			■	!	X	!										
	Piperacilina			!	■	!											
Cefalosporinas 1era generación	Cefazolina				■												
	Cefalexina	!		!	!	■	!										
	Cefadroxilo	!		X	!	!	■										
Cefalosporinas 2da generación	Cefoxitina						■	X									
	Cefuroxima							X	■								
Cefalosporinas 3ra generación	Ceftriaxona							!	■	!	X	!	!				
	Ceftazidima							!	!	■	!	!	!				X
Cefalosporinas 4ta generación	Cefepime								X	!	■	!	!				
Cefalosporinas 5ta generación	Ceftarolina								!	!	!	■					
	Ceftolozano								!	!	!		■				
Carbapenemas	Ertapenem													■			
	Meropenem														■		
Monobactam	Aztreonam									X		!					■

X	EVITAR	Cadena lateral R1 o R2 idéntica
!	PRECAUCIÓN	Cadena lateral R1 o R2 muy similar
	INDICAR	Ambas cadenas R1 y R2 diferentes

Los test cutáneos son pruebas seguras e indoloras, con muy alta especificidad, pero menor sensibilidad, sobre todo en alergias leves. Reproducen la reacción de hipersensibilidad en la piel del paciente, que sólo ocurrirá si el paciente tiene esa IgE específica, por lo tanto, tienen menor sensibilidad para las reacciones tipo IV. Es por ello que los test cutáneos deben complementarse con la provocación oral o la reintroducción gradual para reacciones cutáneas leves a moderadas⁴⁸. En otros grupos de antibióticos no β-lactámicos, como las quinolonas, las pruebas cutáneas no son tan eficaces, y los test de provocación oral aportan información más definitiva²⁰.

Una prueba oral de dosis única no descarta una reacción retardada mediada por células T, que requiere pruebas de dosificación repetidas

o prolongadas. La anafilaxia aguda con penicilina oral es extremadamente rara, más aún en las pruebas de provocación⁴⁹. Tiene sensibilidad reportada alrededor de un 40% y una especificidad superior a 90%⁵⁰, no obstante, la mayoría de estos estudios fueron realizados en América del Norte y Europa. La provocación oral al fármaco sospechoso o estructuralmente relacionado, está contraindicada en pacientes con síndromes sistémicos graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantematosas generalizadas agudas). La literatura respalda una provocación oral prolongada de 3 a 7 días en pacientes con erupción tardía de leve a moderada sin afectación de órganos internos, afección de mucosas o síntomas sistémicos⁴⁸⁻⁵¹. En la pobla-

ción de alérgicos a β -lactámicos con síntomas predominantemente cutáneos, un 20% presenta un resultado positivo a la prueba de provocación oral de 7 días⁵².

Dada la complejidad de la evaluación especialista para el desrotulado de la alergia a penicilina, el ensayo clínico PALLACE⁵³, evaluó un PEN-FAST de bajo riesgo, seguido de una prueba de tolerancia oral a la amoxicilina negativa como estrategia para desrotular un alérgico de bajo riesgo, contra el estándar de cuidado, que incluyó una prueba cutánea y una de tolerancia oral realizados por un especialista en alergia. Se encontró no inferioridad y seguridad, sin diferencias entre eventos adversos y ningún evento grave en ninguna rama.

Hay consenso respecto a que podría eliminarse directamente una etiqueta de alergia a la penicilina sin pruebas de alergia adicionales cuando se aplica uno de los siguientes criterios⁵⁴⁻⁵⁵:

- El fármaco responsable se ha utilizado desde la reacción índice sin que se produzca una reacción alérgica.
- La etiqueta de alergia se colocó únicamente por un antecedente familiar positivo de alergia o por temor a sufrir alergia.
- Los síntomas reportados no son compatibles con una reacción alérgica (es decir, molestias gastrointestinales únicamente, cefalea, palpitaciones o visión borrosa).
- No hubo asociación temporal entre la exposición y la aparición de los síntomas.

Telemedicina y otras modalidades

Otra estrategia para descomplejizar la valoración de pacientes alérgicos y/o eventualmente desrotular, es valerse de telemedicina o llamados telefónicos. En *Baylor University Medical Center* se estableció un protocolo piloto interdisciplinario para realizar la primera evaluación de alérgicos a la penicilina mediante teleconsulta⁵⁶. En Vancouver, durante la pandemia COVID-19, implementaron telemedicina para valorar niños y adultos, con una consulta para la valoración inicial. Si el paciente cumplía criterio de bajo riesgo, se le ofrecía una segunda teleconsulta para una prueba de tolerancia oral a la amoxicilina⁵⁷. En un centro de Rochester, New York incluso realizaron valoraciones virtuales de

alergia en enfermos internados, logrando una mejoría en el tiempo insumido y la satisfacción de los pacientes⁵⁸.

¿El desrotulado puede llevarlo a cabo un especialista diferente del alergista?

Existen diferentes protocolos para desrotular pacientes alérgicos a penicilina. Suelen diferir según se trate de reacciones indeterminadas, reacciones de bajo riesgo y de alto riesgo. Powell y col. publicaron una revisión de los diferentes protocolos y la valoración por especialistas en alergia y no especialistas⁵⁵.

En cuanto a reacciones inmediatas y muy sugestivas de mecanismo mediado por IgE, existen algunos protocolos donde la valoración la realiza un profesional médico diferente. Por ejemplo, en el Hospital Johns Hopkins implementaron un servicio para la evaluación de rótulo de alergia a penicilina y realización de test cutáneos llevado a cabo por *fellows* en infectología⁵⁹. Por otro lado, existen algunas publicaciones sobre el retiro inmediato del rótulo en pacientes con una reacción inmediata, sugestiva de mecanismo mediado por IgE, alejada en el tiempo y valorada como de bajo riesgo⁵⁵.

Finalmente, hay poca disidencia respecto a qué reacciones retardadas graves deberían ser evaluadas por un especialista, y si debería evitarse el uso de antibióticos del grupo β -lactámicos⁵⁵. Se propone un algoritmo (Fig. 2) para abordar un paciente alérgico a penicilina y el uso de antibióticos asociado.

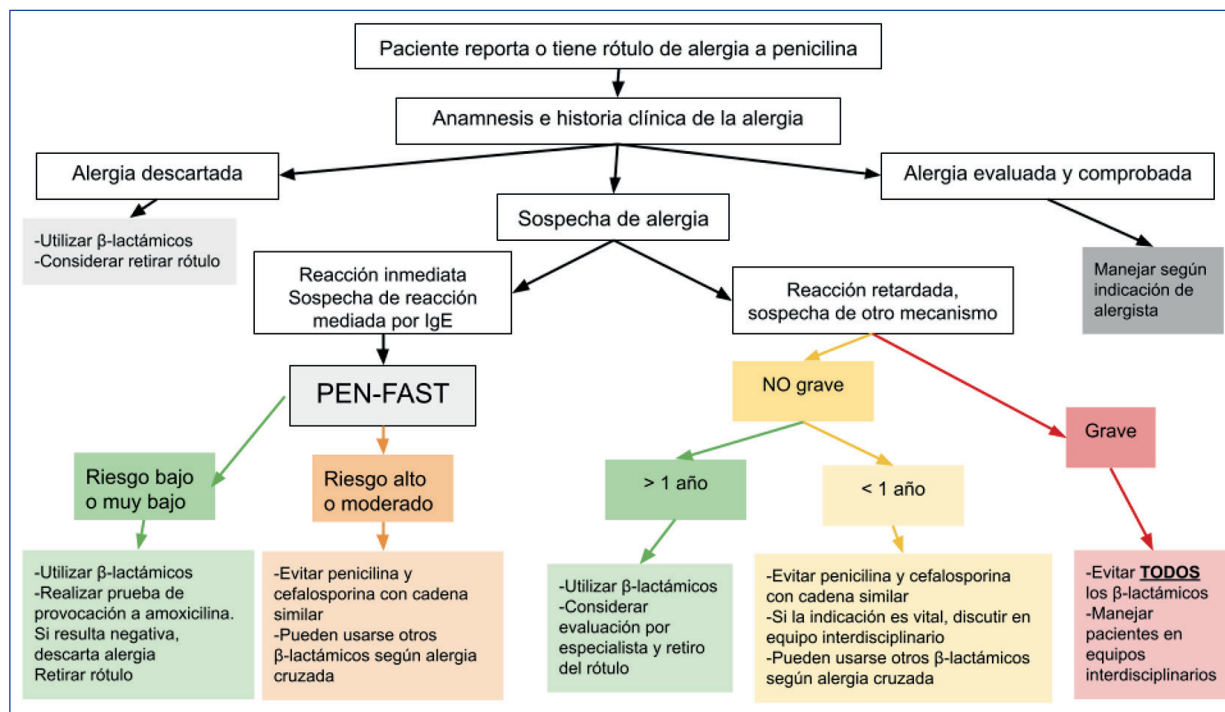
Conclusiones

No existe un proceso estandarizado para evaluar pacientes rotulados como alérgicos a penicilina y tomar decisiones asociadas. Sin embargo, podemos dividirlo en cuatro acciones:

-Primero, realizar una buena anamnesis para interrogar la temporalidad y la presentación clínica del evento; ya que las reacciones mediadas por IgE son típicamente inmediatas (dentro de la hora de exposición) y con clínica característica.

-Segundo, valorar el riesgo de la alergia. La escala PEN-FAST ofrece una forma rápida, sencilla y eficaz para diferenciar aquellas de alto y bajo riesgo.

-Tercero, considerar prescribir un antibiótico β -lactámico en función de la similitud estruc-

Figura 2 | Algoritmo de abordaje de paciente rotulado como alérgico a penicilina

tural y parecido de sus cadenas, sobre todo en escenarios donde un antibiótico de este grupo es de elección.

-En cuarto lugar, analizar el retiro del rótulo a un paciente que tal vez nunca fue alérgico o dejó de serlo, o derivarlo a un especialista oportunamente, para no privarlo de las mejores opciones de antibióticos.

Un rótulo equivocado y/o vitalicio de alergia a la penicilina debería evaluarse como un problema institucional y para la seguridad de los pacientes. En muchas situaciones, las barreras para el desrotulado provienen principalmente de la falta de comprensión y el temor de la comunidad y del médico, sobre la reactividad cruzada de los antibióticos y la seguridad de una nueva prueba apropiada²⁰.

Es una responsabilidad ética, tanto individual por los principios de beneficencia y no maleficencia, brindando el mejor antibiótico y el más seguro; como institucional, para garantizar un registro adecuado, la seguridad del paciente y la calidad de atención; y poblacional, con la comunidad y con las futuras generaciones, como pilar para combatir la multirresistencia.

Agradecimientos: Agradecemos a Wanda Cornistein e Inés Staneloni por la asesoría experta en uso racional de antibióticos y resistencia a los antimicrobianos. Agradecemos a Laura Barcan, Maximo Juan Rousseau Portalis, Nora Scarpiglione y Emilse Daniela Diaz Lobo por lectura crítica y sugerencias.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 742-7.
- Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 489-94.
- Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 252-7.
- Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 294-300.
- Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019; 381: 2338-51.
- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019; 321: 188-99.
- Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 1333-93.
- Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1288-96.
- Alowais SA, Almohareb SN, Saleh KB, et al. Assessing the prevalence and characteristics of self-reported penicillin allergy in Saudi Arabian population: a nationwide cross-sectional study. *Saudi Pharm J* 2023; 31: 222-7.
- Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen T-A, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 1083.
- Arriazu EF, Smud A, Martínez B, Bustamante LL, Clara LO. Rótulo de alergia a penicilina en la historia clínica electrónica: una oportunidad para evitar el uso inapropiado de antimicrobianos. *Rev Chilena Infectol* 2024; 41: 331-40.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
- Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA* 2017; 318: 82-3.
- Servicio Antimicrobianos del Dpto. Bacteriología del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Alerta epidemiológica: enterobacteriales doble productores de carbapenemasas. En: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/04/alerta-epidemiologica-enterobacteriales-doble-productores-de-carbapenemasas/>; consultado junio 2024.
- Thomas GR, Corso A, Pasterán F, et al. Increased detection of carbapenemase-producing enterobacteriales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 pandemic. *Emerg Infect Dis* 2022; 28: 1-8.
- Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. Geographic patterns of global isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and the activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against these isolates: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2020. *Int J Antimicrob Agents* 2022; 60: 106679.
- Cornistein W, Santonato D, Novau PA, et al. Synergy between infection control and antimicrobial stewardship programs to control carbapenem-resistant enterobacteriales. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2023; 3: e162.
- Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019; 393: 183-98.
- Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ, et al. Impact of an integrated antibiotic allergy testing program on antimicrobial stewardship: a multicenter evaluation. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 166-74.
- Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to "de-labeling" *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 526-37.
- CDC. Evaluation and diagnosis of penicillin allergy for healthcare professionals. En: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/clinicians/Penicillin-Allergy.html>; consultado junio 2024.
- Xiang YY, Heriot GS, Jamrozik E. Ethics of antibiotic allergy. *J Med Ethics* 2023; 50: 39-44.
- Boletín Oficial República Argentina - Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos - Ley 27680. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118>; consultado: junio 2024.
- MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 904-10.

25. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 790-6.
26. Trubiano JA, Leung VK, Chu MY, Worth LJ, Slavin MA, Thursky KA. The impact of antimicrobial allergy labels on antimicrobial usage in cancer patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 23.
27. Banks TA, Tucker M, Macy E. Evaluating penicillin allergies without skin testing. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 27.
28. Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, et al. Multi-center Australian study to determine criteria for low- and high-risk penicillin testing in outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 681-9.
29. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019; 393: 183-98.
30. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. *JAMA Intern Med* 2020;180: 745-52.
31. Guía de profilaxis antibiótica quirúrgica. SADI - Sociedad Argentina de Infectología; 25 Jan 2018. En: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/532-guia-de-profilaxis-antibiotica-quirurgica>; consultado junio 2024.
32. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784-91.
33. Yates Jr AJ, American Association of Hip and Knee Surgeons Evidence-Based Medicine Committee. Postoperative prophylactic antibiotics in total joint arthroplasty. *Arthroplast Today* 2018; 4: 130-1.
34. Wyles CC, Hevesi M, Osmon DR, et al. 2019 John Charnley Award: increased risk of prosthetic joint infection following primary total knee and hip arthroplasty with the use of alternative antibiotics to cefazolin: the value of allergy testing for antibiotic prophylaxis. *Bone Joint J* 2019; 101-B: 9-15.
35. Norvell MR, Porter M, Ricco MH, et al. Cefazolin vs. second-line antibiotics for surgical site infection prevention after total joint arthroplasty among patients with a beta-lactam allergy. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10: ofad224.
36. VanderVelde KA, Suppes SL, Gibbs KA, et al. Increasing cefazolin use for surgical prophylaxis in penicillin-allergy-labeled patients. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2023; 3: e11.
37. Savic LC, Khan DA, Kopac P, et al. Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019; 123: e82-e94.
38. Petz LD, Fudenberg HH. Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *N Engl J Med* 1966; 274: 171-8.
39. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1975; 1: 107-18.
40. Lee QU. Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited. *Hong Kong Med J* 2014; 20: 428-36.
41. Blumenthal KG, Youngster I, Shenoy ES, Banerji A, Nelson SB. Tolerability of cefazolin after immune-mediated hypersensitivity reactions to nafcillin in the outpatient setting. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3137-43.
42. Picard M, Robitaille G, Karam F, et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: two systematic reviews and meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2722-38.
43. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 72-81.
44. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1532-42.
45. García Núñez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Marmol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 41-7.
46. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 115-9.
47. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013; 34: 15-38.
48. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 822-8.
49. Macy E. The clinical evaluation of penicillin allergy: what is necessary, sufficient and safe given the materials currently available? *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1498-501.
50. Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 296-308.

51. Borch JE, Bindslev-Jensen C. Full-course drug challenge test in the diagnosis of delayed allergic reactions to penicillin. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155: 271-4.
52. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 307-12.
53. Copaescu AM, Vogrin S, James F, et al. Efficacy of a clinical decision rule to enable direct oral challenge in patients with low-risk penicillin allergy: the PALACE randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 944-52.
54. Wijnakker R, van Maaren MS, Bode LGM, et al. The dutch working party on antibiotic policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29: 863-75.
55. Powell N, Elkhalfi S, Sandoe J. Penicillin allergy de-labelling by non-allergists: a comparison of testing protocols. *JAC Antimicrob Resist* 2023; 5: dlad134.
56. Raymond L, Haddad C, Taylor M, Anvari S. Pilot program utilizes telemedicine to expedite penicillin allergy de-labeling. En <https://www.texaschildrens.org/sites/default/files/uploads/documents/symposia/2023/123.pdf>; consulado: junio 2024.
57. Ghassemian A, Sadi G, Mak R, Erdle S, Wong T, Jeimy S. Virtually supported penicillin allergy de-labelling during COVID-19. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2023; 19: 17.
58. Mustafa SS, Staicu ML, Yang L, Baumeister T, Vadimalai K, Ramsey A. Inpatient electronic consultations (E-consults) in allergy/immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2968-73.
59. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA, et al. Implementation of an infectious disease fellow-managed penicillin allergy skin testing service. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw155.
60. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 381-99.
61. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010; 94: 805-20.
62. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A. β -lactam allergy and cross-reactivity: a clinician's guide to selecting an alternative antibiotic. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 31-46.