

Hipersensibilidad a β -lactámicos: Revisión de la literatura y propuesta de manejo en el paciente hospitalizado

Patricio Ross¹, Tomás Reyes-Barros¹, María Teresa Peralta², Luis Rojas^{3,4},
Raquel Aguilera- Insuza^{5*}.

β -Lactam Hypersensitivity: Narrative Review and an Inpatient
Management Algorithm Proposal

RESUMEN

La hipersensibilidad a β -lactámicos es la reacción de hipersensibilidad a fármacos más frecuentemente autorreportada, sin embargo, la mayoría de estos pacientes no son alérgicos. La etiqueta de alergia a β -lactámicos se asocia a múltiples desenlaces negativos, incluyendo mortalidad, aumento de costos y estadía hospitalaria. Por estos motivos, es necesario que el equipo de salud intente, cuando sea posible, eliminar o confirmar esta etiqueta y que además conozca las alternativas antibióticas seguras en el caso de que la alergia sea confirmada. **Objetivo:** En esta revisión se presentan los aspectos más importantes en cuanto al impacto, los mecanismos fisiopatológicos, el diagnóstico y manejo de la alergia a β -lactámicos, con énfasis en el riesgo de reacciones cruzadas. **Metodología:** Revisión narrativa de la literatura. **Conclusiones:** De acuerdo con los resultados de esta revisión, se propone un algoritmo de manejo en pacientes hospitalizados. **Palabras clave:** β -Lactámicos; Hipersensibilidad a las Drogas; Penicilinas; Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos.

ABSTRACT

β -Lactam hypersensitivity is the most frequently self-reported drug hypersensitivity reaction. However, most of these patients are not truly allergic. The label of β -Lactam allergy is associated with multiple adverse outcomes, including mortality, increased costs, and hospital stay; therefore, healthcare practitioners should try to eliminate this label, when possible, in addition to knowing what safe antibiotic alternatives

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Programa de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Inmunología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Raquel Aguilera-Insuza / raquelaguilera@gmail.com
Av. Vitacura 5951, Vitacura, Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 13 de julio de 2023.
Aceptado 13 de noviembre de 2024.

exist depending on the degree of risk, if the allergy is confirmed. **Aim:** This review presents the most critical aspects of β -lactams allergy regarding relevance, pathophysiological mechanisms, diagnosis, and management, emphasizing cross-reaction risk. **Methods:** Narrative review of literature. **Conclusion:** According to the literature review results, we propose a management algorithm for hospitalized patients. **Keywords:** Antimicrobial Stewardship; Beta-Lactams; Drug Hypersensitivity; Penicillin.

El tipo de fármacos más frecuentemente involucrados en reacciones de hipersensibilidad (RHS) son los β -lactámicos. Cerca de un 10-15% de la población general se autorreporta como "alérgico a la penicilina", sin embargo, sólo se logra demostrar en el 5% de ellos^{1,2}. Es decir, la gran mayoría de los pacientes etiquetados como "alérgicos a la penicilina", no lo son. Dicha etiqueta lleva a tratamientos con antibióticos de menor efectividad, mayor toxicidad y, en ocasiones, de mayor costo³. En un estudio caso-control de cerca de 150.000 pacientes hospitalizados en Estados Unidos de América (EUA) se observó que el grupo de pacientes etiquetados como alérgicos recibió otras familias antibióticas (vancomicina, clindamicina y quinolonas), tuvo una mayor estadía hospitalaria (0,6 días), mayor riesgo de infección por *Clostridioides difficile* (23% de riesgo adicional) y de colonización por bacterias resistentes (14% de riesgo adicional para *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente y 30% para *Enterococcus* resistente a vancomicina)⁴. Cohortes retrospectivas evidencian que el uso de antibióticos no β -lactámicos en bacteriemias se asocia a mayor tasa de falla en caso de bacilos Gram negativos⁵ y mortalidad en *S. aureus* meticilino-sensible⁶. Un estudio de cohorte realizado con una base de datos electrónica de cerca de 300.000 pacientes demostró un exceso de riesgo de mortalidad del 13% en pacientes rotulados como alérgicos a la penicilina⁷. En definitiva, la etiqueta de alergia a la penicilina, en la mayoría de los casos no comprobada y posiblemente incorrecta, lleva a uso de tratamientos alternativos, se asocia a mortalidad, falla de tratamiento, mayores costos⁸, aumento de la estadía hospitalaria, infección

por *C. difficile*, infección de sitio quirúrgico⁹ y resistencia antimicrobiana¹⁰.

La prevalencia de hipersensibilidad a un fármaco depende de la prevalencia de su uso, ya que para que se manifieste es necesaria una fase de sensibilización previa. En el caso de la penicilina, su uso, especialmente parenteral, ha disminuido debido a la aparición de nuevos β -lactámicos, lo que ha llevado a un aumento de las alergias a aminopenicilinas y cefalosporinas por sobre penicilinas. Esta reducción también se debe la estandarización de los puntos de corte en las pruebas diagnósticas¹¹. Como resultado, en Estados Unidos, la prevalencia de pruebas cutáneas positivas a penicilina en una cohorte de 4.000 pacientes cayó del 15% al 0.8% entre 1990 y 2013¹¹. En una serie española de 619 pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata (RHSI) a β -lactámicos, diagnosticados entre 1995 y 2020, cerca del 70% de las reacciones estuvieron relacionadas a amoxicilina, el 15% a cefalosporinas y el 10% a penicilina¹². En una serie alemana de 70 pacientes evaluados entre 2009 y 2019, las cefalosporinas fueron responsables del 85% de este tipo de reacciones¹³.

Antibióticos β -Lactámicos

Los β -lactámicos son un grupo de moléculas cuya estructura característica es un anillo β -lactámico (Figura 1). La mayoría contiene un segundo anillo que determina a cuál familia pertenece (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos o monobactámicos, aunque estos últimos no tienen segundo anillo). Además, cuentan con una cadena lateral denominada R1 y, en algunos casos, una segunda cadena lateral (R2)^{1,14}.

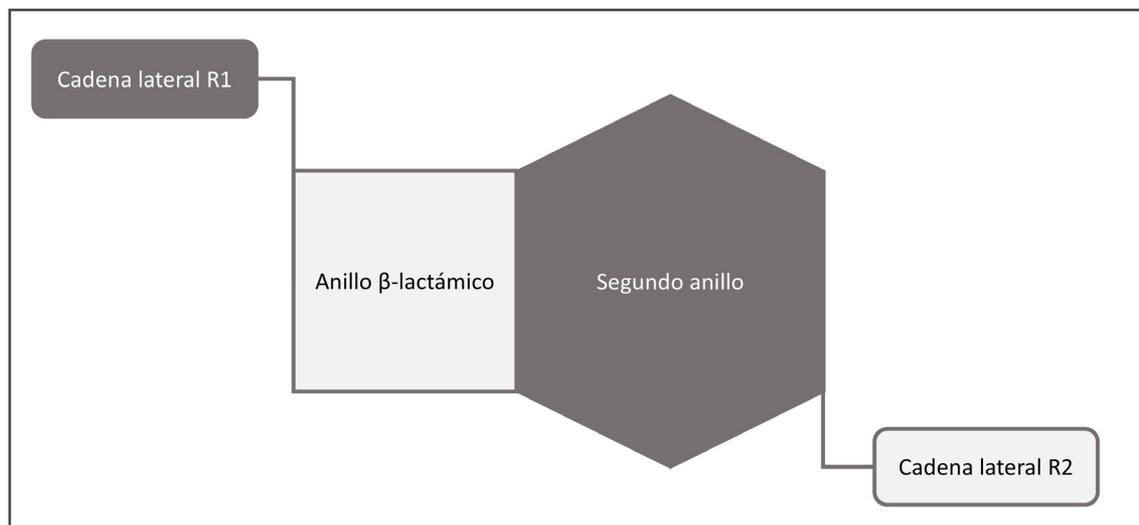


Figura 1: Estructura general de un β -lactámico. Las características del segundo anillo y la presencia de la cadena lateral R2 dependerán de cada subfamilia de β -lactámicos.

El anillo β -lactámico es inherentemente inestable por lo que tiende a romper sus enlaces y abrirse. Posteriormente, se une covalentemente a residuos aminoacídicos de proteínas transportadoras, intersticiales o de la superficie celular. A las moléculas resultantes de este proceso se les llama determinantes antigénicos^{15,16}. En el caso de las penicilinas, el 95% de las moléculas formadas corresponde a peniciloil unido a residuos de polilisina (Peniciloil-Polilisina; PPL), por lo que se le llama determinante mayor. El 5% restante corresponde a otras moléculas que, en su conjunto, se denominan determinantes menores. Para cada familia de β -lactámicos hay distintos determinantes antigénicos.

Reactividad cruzada entre clases

La reacción cruzada entre dos β -lactámicos está determinada por su similitud estructural, por lo tanto, la reacción puede estar dirigida contra el anillo β -lactámico o la cadena lateral, siendo esto último lo más frecuente^{15,16}. Una manera de usar β -lactámicos en alguien con hipersensibilidad conocida es usar fármacos con cadenas laterales estructuralmente distintas, independiente de la familia de β -lactámicos a la que pertenezcan (Figura 2)¹⁶.

Reactividad cruzada entre penicilinas

La sensibilización cruzada evaluada por prueba cutánea entre penicilinas naturales y aminopenicilinas oscila entre un 30 y 80%^{12,17}. Los datos para penicilinas antipseudomónicas y antiestafilocócicas son más escasos. La mayor serie de pacientes alérgicos a piperacilina/tazobactam incluye 48 pacientes de los cuales un tercio tuvo sensibilización cruzada con penicilina¹⁸. Un estudio multicéntrico de alérgicos a flucloxacilina mostró una sensibilización cruzada con penicilina de un 35% para reacciones inmediatas y un 75% para reacciones retardadas¹⁹.

Reactividad cruzada en cefalosporinas

La cadena lateral es similar entre aminopenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. Un ejemplo de ello es que la cadena de cefadroxilo es idéntica a la cadena lateral de amoxicilina, por lo que su reactividad cruzada es inequívoca. Sin embargo, cefazolina tiene una cadena lateral única que no cruza con ningún otro β -lactámico.

Estudios realizados entre 1960 y 1980 determinaron una reactividad cruzada entre penicilinas y

β -lactámico	Penicilina	Cloxacilina	Amoxicilina	Ampicilina	Piperacilina	Cefadroxiilo	Cefazolina	Cefuroximo	Cefotaxima	Ceftriaxona	Cefpodoximo	Ceftazidima	Cefepime	Ceftolozano	Cefiderocol	Ceftarolina	Carbapenémicos	Aztreonam
Penicilina	X					X												
Oxacilina		X																
Amoxicilina			X			X												
Ampicilina				X	X	X												
Piperacilina				X	X	X												
Cefadroxiilo	X		X	X	X	X												
Cefazolina							X											
Cefuroximo								X	X	X	X	X	X					
Cefotaxima								X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Ceftriaxona								X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Cefpodoximo								X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Ceftazidima								X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Cefepime								X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Ceftolozano									X	X	X	X	X	X	X	X		X
Cefiderocol									X	X	X	X	X	X	X	X		X
Ceftarolina									X	X	X	X	X	X	X	X		
Carbapenémicos																	X	
Aztreonam														X	X			X

Figura 2: Tabla de reactividad cruzada basada en similitud estructural de cadenas laterales de β -lactámicos de uso frecuente. X: Cadenas laterales similares. Adaptado de Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6(1): 72-81.e1.

cefalosporinas del 8%^{3,15}. Sin embargo, esta cifra estaría sobreestimada por 3 razones: se probó contra cefalosporinas de primera generación, que son las que tienen mayor similitud estructural; las cefalosporinas se producían en cultivos de *Penicillium spp.*, por lo que se contaminaban con penicilina; y no se objetivaron pruebas cutáneas en todos los pacientes¹⁵. Una revisión sistemática, que incluyó 1.269 pacientes alérgicos a penicilina, mostró una sensibilización cruzada de 16,4%, 5,6% y 2,1% con cefalosporinas de alta, intermedia y baja similitud estructural, respectivamente. Para cefalosporinas de tercera generación la reactividad cruzada fue de un 1%²⁰.

Por lo tanto, el riesgo de reacción cruzada es significativa entre penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, pero no con cefalosporinas de tercera, cuarta o quinta generación. Las cadenas laterales de cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación son muy similares, por lo que, en general, tienen riesgo de reacción cruzada entre ellas.

Reactividad cruzada en carbapenémicos y monobactámicos

Los carbapenémicos son estructuralmente muy distintos a otras familias de β -lactámicos, por lo que la reactividad cruzada con penicilina es de un 0,87%²⁰. En pacientes alérgicos a cefalosporinas la sensibilización cruzada con carbapenémicos fue del 2%²¹. La reacción cruzada entre carbapenémicos ha sido menos estudiada, pero hay reportes de casos de tolerancia dentro de esta misma clase²². No hay cohortes de alérgicos a carbapenémicos que evalúen sensibilidad cruzada con penicilinas y cefalosporinas dada la baja prevalencia de esta condición. Aztreonam, el único monobactámico, reacciona de forma cruzada con ceftazidima, ceftolozano y cefiderocol.

Diagnóstico

El principal objetivo de la evaluación diagnóstica es distinguir qué pacientes pueden recibir β -lactámicos¹. La herramienta más importante es

la anamnesis para luego, en caso de requerirse, avanzar con el estudio alergológico. Se debe definir cómo fue la reacción, cuándo fue, cuál fue el medicamento culpable, cuánto tiempo estuvo recibiendo el medicamento (relación temporal), qué infección estaba en curso, uso de otros fármacos concomitante, la tolerancia a β -lactámicos posteriormente y exámenes alergológicos realizados previamente que sustenten el diagnóstico³.

No existe el paciente sin riesgo, sino pacientes de bajo riesgo, similar al de la población general (alrededor de un 0,5%)²³. Se considerará de bajo riesgo a aquellos con historia no sugerente de RHS (síntomas gastrointestinales aislados, cefalea, malestar inespecífico), antecedentes de reacciones de más de 5 años de antigüedad cuyos síntomas no son recordados, o antecedentes familiares de alergia a β -lactámicos^{3,24}. El debut de la alergia puede ser a cualquier edad, independiente de la tolerancia previa al antibiótico. Sin embargo, la tolerancia al antibiótico posterior a la reacción sospechosa descarta el diagnóstico de alergia²⁵. Se considerará de riesgo intermedio a aquellos pacientes con reacciones de hipersensibilidad leves, como urticaria, angioedema sin compromiso de vía aérea, o exantema maculopapular. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con reacciones de hipersensibilidad graves tanto inmediatas (anafilaxia) como retardadas, incluyendo reacciones adversas cutáneas severas (SCAR por su denominación en inglés), como el síndrome de Stevens-Johnson, o viscerales como una nefritis tubulointersticial aguda (NTI) o injuria hepática inducida por medicamentos (DILI por su denominación en inglés)¹. Dada la historia natural de la sensibilización, una anafilaxia de más de 5 o 10 años de antigüedad pudiese considerarse de riesgo intermedio³.

El score PEN-FAST logra distinguir pacientes de bajo riesgo por su alto valor predictivo negativo (VPN) y ha sido validado internacionalmente en distintos escenarios. Incluye la antigüedad de la reacción (5 años o menos), el tipo de reacción (anafilaxia, angioedema o SCAR) y la necesidad de tratamiento frente a esta (Tabla 1)^{26,27}. Un score de 3 o menos tiene un VPN del 95%.

Los pacientes de bajo riesgo son candidatos

Tabla 1. Score PEN-FAST.

Criterio	Puntaje
Five years or less (5 años o menos desde la reacción)	2
Anafilaxia o SCAR	2
La reacción requirió Tratamiento	1
Riesgo de reacción de hipersensibilidad	
Riesgo muy bajo	0
Riesgo bajo	1 – 2 puntos
Riesgo moderado	3
Riesgo alto	4 – 5

SCAR: Reacción cutánea adversa severa (del inglés Severe cutaneous adverse reaction). Adaptado de Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. JAMA Intern Med. 2020; 180(5): 745-752¹. Un score de 3 o menos tiene el mayor poder discriminatorio para distinguir pacientes de bajo riesgo.

a una prueba de provocación controlada con el fármaco implicado, en dosis plena. En el caso de una historia que sugiere una RHSI se administra una dosis completa del antibiótico y se vigilan signos vitales cada 15 minutos por 60 minutos. En el caso de una historia sugerente de una reacción de hipersensibilidad retardada (RHSR) se debe administrar el fármaco por 3-5 días con vigilancia diaria de aparición de síntomas. Esta prueba es el *gold standard* del diagnóstico de alergia a fármacos y, en pacientes con bajo riesgo, tiene un bajo riesgo de reacciones graves (1 en 500 casos). Se considerará como tolerante si no reporta síntomas o sólo reporta síntomas subjetivos (prurito sin lesiones cutáneas objetivables, prurito oral, síntomas gastrointestinales leves como náuseas, etc)³. En caso de ocurrir una RHS deberá manejarse como corresponde y etiquetarse al paciente como alérgico.

En pacientes de riesgo intermedio se recomienda realizar pruebas cutáneas con los fármacos sospechosos¹. En el caso de RHSI se debe realizar una prueba epicutánea seguido de una intradermorreacción si es que la primera fuese negativa. La lectura de ellas se realiza a los 15 y 20 minutos, respectivamente. Se considera como positivo una diferencia de 3 mm entre la pápula generada por el antibiótico probado y el control negativo. Las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad y especificidad de 30% y 97%, respectivamente, y el rendimiento dependerá de la probabilidad pretest de que el paciente sea realmente alérgico. Al realizarse en pacientes de riesgo intermedio, asumiendo un riesgo del 20%, su valor predictivo positivo alcanza un 70%, mientras que su valor VPN alcanza un 84%²⁸. La prueba cutánea debe incluir pruebas dirigidas a detectar sensibilización al anillo β -lactámico y a las cadenas laterales, utilizando formulaciones parenterales del medicamento sospechoso. Además, es deseable probar otros β -lactámicos con R1 distintos para certificar tolerancia. En caso de resultar negativa, se procede con la prueba de provocación al fármaco sospechoso en dosis graduada, administrando primero un 10% de la dosis, para luego completar con el 90% restante. En caso de ser ambas pruebas negativas se debe des-etiquetar al paciente, mientras que si una de ellas es positiva se certifica la alergia.

En el caso de las RHSR se puede realizar un test de parche o una IDR de lectura retardada con el fármaco sospechoso. Para el test de parche, el fármaco se diluye en vaselina o suero fisiológico a una concentración definida como no irritativa. Luego se coloca en una cámara de aluminio de 12 mm de diámetro, la cual se aplica sobre la piel del paciente por 48 horas, luego se retira y se evalúa la reacción en la piel donde se colocó el parche, a las 48 y 72 horas. La IDR de lectura retardada también se lee en estos tiempos. El test de parche tiene una mayor especificidad, mientras que la IDR de lectura retardada una mayor sensibilidad. En conjunto, el test de parche y la IDR de lectura retardada tienen un buen VPN, es decir, la mayoría de los pacientes con resultados negativos tolera el fármaco²⁹.

En pacientes de riesgo alto debe realizarse, según el tipo de reacción, estudio alergológico o contraindicar el uso del fármaco. La utilidad del estudio en este escenario corresponde a confirmar la tolerancia a otros β -lactámicos y se puede realizar en casos de historia de anafilaxia. Una historia de SCAR constituye una contraindicación relativa, mientras que, en reacciones viscerales, como NTI o DILI, no han demostrado utilidad¹. En caso de RHSI se realiza test cutáneo que, en caso de resultar negativo, es seguido por una prueba de provocación graduada, como se describió previamente en los casos de riesgo intermedio. La contraindicación del uso de algún β -lactámico no está dada por la severidad de la reacción, sino por el riesgo de presentar una nueva reacción con el antibiótico culpable y aquellos estructuralmente similares.

Las pruebas cutáneas se negativizan en el tiempo en pacientes con alergia demostrada, manteniendo la respuesta cutánea en un 80% al año, y 20% a los 10 años^{30,31}. La negativización de estos exámenes no significa necesariamente que el paciente ya no sea alérgico, ya que la misma prueba cutánea puede actuar como refuerzo inmune y facilitar una reacción futura. En el caso de reacción negativa al test de provocación e historia de riesgo intermedio/alto con más de 2 años de antigüedad, deberá realizarse un test de provocación nuevamente a las 3 a 4 semanas para descartar un falso negativo.

A continuación, se presenta una propuesta para la clasificación de los pacientes según su riesgo de presentar una RHS frente a una exposición al fármaco en base a la historia previa (Figura 3).

El paciente "alérgico a la penicilina" hospitalizado

El paciente etiquetado como "alérgico a la penicilina" está expuesto a un mayor riesgo de múltiples desenlaces intrahospitalarios negativos como se manifestó previamente. Por lo tanto, su hospitalización presenta una oportunidad para "des-etiquetar" la posible alergia a β -lactámicos. Esta es una tarea que se ha propuesto sea incluida en programas de optimización de antimicrobianos (PROA) de cada centro a través de equipos multidisciplinarios compuestos por médicos in-

fectólogos, inmunólogos, químico-farmacéuticos, internistas y enfermeras³². Una revisión sistemática muestra que el test cutáneo en pacientes hospitalizados logró cambiar el tratamiento antibiótico en unidades de cuidados intensivos y salas de medicina básica en un 78% y 55%, respectivamente, a expensas de una disminución del uso de vancomicina y quinolonas, disminuyendo así el costo de hospitalización³³.

La implementación de un protocolo para el manejo de pacientes hospitalizados con posible alergia a β -lactámicos requiere múltiples intervenciones y debe reconocer la disponibilidad de recursos locales, incluyendo el entrenamiento del personal para realizar el estudio alergológico^{32,33,34,35,36}. La anamnesis necesaria para des-etiquetar pacientes riesgo bajo puede ser realizada por personal médico, de enfermería o químico-farmacéuticos, sin embargo, las pruebas cutáneas requieren un médico entrenado.

Se propone un algoritmo para guiar el manejo antimicrobiano en pacientes hospitalizados rotulados como alérgicos a la penicilina (Figura 4). En pacientes con indicación de antibióticos que cuentan con alternativas de familias diferentes a los β -lactámicos se puede utilizar dicha alternativa en espera de completar el estudio alergológico, el cual tendrá por objetivo desestiquetar al paciente para contar con alternativas la próxima vez que lo requiera. En pacientes de bajo riesgo es posible utilizar un β -lactámico como prueba de provocación en dosis plena. En pacientes con indicación de antibioterapia que no cuenten con alternativas igualmente seguras o efectivas el estudio alergológico debe realizarse lo antes posible con el objetivo de usar el β -lactámico para la infección en curso. Mientras tanto, el tipo de antibiótico a usar dependerá del riesgo de una nueva reacción. En caso de ser de bajo riesgo, pueden usarse β -lactámicos como prueba de provocación en dosis plena. En pacientes de riesgo intermedio puede usarse un β -lactámico con baja similitud estructural. Para pacientes de alto riesgo está contraindicado el uso de cualquier β -lactámico en espera del estudio alergológico, por lo que las opciones son usar familias antibióticas alternativas, entendiendo sus limitaciones, o iniciar

un protocolo de desensibilización.

En el caso de requerir un β -lactámico para un paciente alérgico comprobado a ese fármaco, y frente a la ausencia de una alternativa igualmente eficaz, se puede realizar una desensibilización al fármaco¹. Este procedimiento consiste en una inducción transitoria de tolerancia, que se adquiere mediante la administración del fármaco en forma lenta y con aumento gradual de dosis, tolerancia que se pierde una vez suspendido el tratamiento. La desensibilización a fármacos requiere dosis graduadas por protocolo y vigilancia de signos vitales periódica. La indicación depende del médico tratante ya que debe considerar la patología, el microorganismo y las alternativas antibióticas. La desensibilización puede indicarse en pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata, independiente de su severidad, y en reacciones de hipersensibilidad retardada leves, como un exantema maculopapular. Algunos ejemplos de indicaciones de desensibilización a penicilina son la neurosífilis y sífilis en pacientes embarazadas, o cotrimoxazol en pacientes que requieren profilaxis secundaria de infección por *Pneumocystis jirovecii*. La desensibilización está contraindicada en reacciones de hipersensibilidad retardada cutáneas severas o viscerales.

El mejor momento para realizar el estudio alergológico está determinado por la urgencia del uso del antibiótico sospechoso. Lo óptimo es realizarlo cercano a la reacción que justifica la sospecha, pero posterior al egreso dado el contexto clínico y el uso concomitante de otros fármacos, como inmunomoduladores. Frente a la necesidad de des-etiquetar al paciente durante su hospitalización, es posible y seguro realizar el estudio correspondiente.

Una vez certificado el diagnóstico se debe educar al paciente sobre qué antibióticos son seguros, cuáles presentan reactividad cruzada, y dejar registro en la ficha, ya que entre un 5-10% de ellos serán re-etiquetados como alérgicos^{35,37,38,39}.

Conclusión

La remoción de la etiqueta de "alergia a penicilina" es clave dado su asociación a múltiples desenlaces negativos y la alta prevalencia de

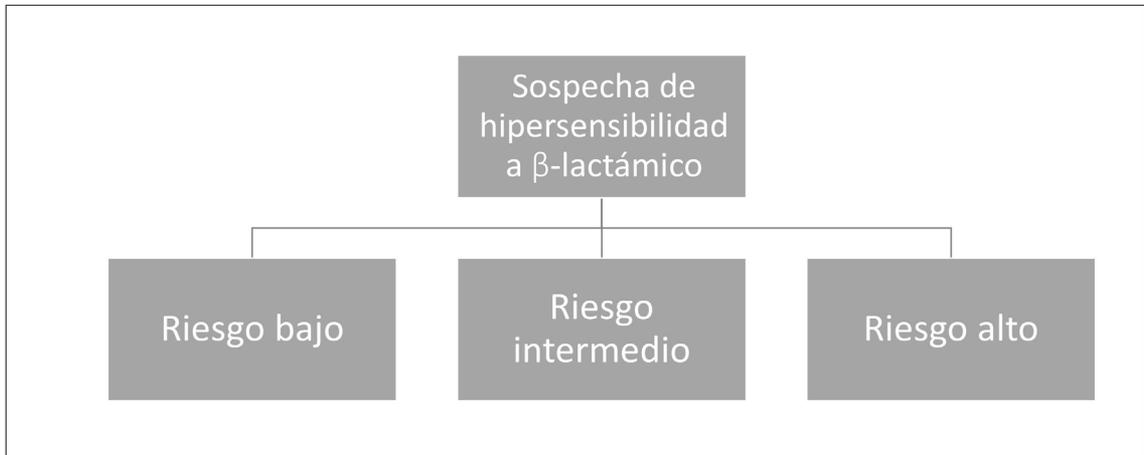


Figura 3: Estratificación de riesgo de reacción según historia clínica. 1. Dolor abdominal, diarrea o náuseas aisladas, cefalea u otras reacciones relacionadas al mecanismo de acción o dosis del fármaco. 2. Prurito sin lesiones cutáneas, prurito oral. 3. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción sistémica a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis aguda exantemática generalizada (PEGA). 4. Injuria hepática inducida por drogas (DILI), nefritis tubulointersticial aguda (NTI), citopenias inducidas por drogas inmunomediadas.

	Sospecha de hipersensibilidad a β -lactámicos en paciente hospitalizado con indicación de antibióticos					
	Sin alternativas antibióticas no BL igualmente efectivas y seguras			Con alternativas antibióticas no BL igualmente efectiva y segura		
	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto*
Antibiótico a usar (previo a estudio alérgico)	β -lactámicos (prueba de provocación DP)	β -lactámico con baja similitud estructural	Antibiótico no β -lactámico o desensibilización	β -lactámicos (prueba de provocación DP) o No β -lactámico	Antibiótico no β -lactámico	Antibiótico no β -lactámico
Estudio alérgico	Objetivo: Uso del BL de 1ª línea para infección en curso			Objetivo: Desetiquetar para infección futura		
Cuándo estudiar	Durante hospitalización	Durante hospitalización	Durante hospitalización	Posterior al alta	Posterior al alta	Posterior al alta
Cómo estudiar	Prueba de provocación DP	Prueba cutánea. Si (-): Provocación DG	Prueba cutánea. Si (-): Provocación DG	Prueba de provocación DP	Prueba cutánea. Si (-): Provocación DG	Prueba cutánea. Si (-): Provocación DG

Figura 4: Propuesta de manejo del paciente hospitalizado con etiqueta de alergia a penicilina. * Estudio alérgico contraindicado absolutamente en reacciones adversas severas viscerales (DILI, NTI). Estudio alérgico contraindicado de forma relativa en reacciones adversas severas cutáneas. BL: β -lactámico. DP: Dosis plena. DG: Dosis graduada.

etiquetas falsas. Para ello, es fundamental realizar una anamnesis dirigida y conocer las herramientas diagnósticas disponibles en cada centro. Además, distinguir el riesgo de reacción entre penicilinas y cefalosporinas es sumamente útil para facilitar el manejo antimicrobiano en pacientes de riesgo bajo o intermedio. La implementación de protocolos intrahospitalarios debe ser adaptada a la realidad local.

Referencias

1. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *New England Journal of Medicine* [Internet] 2019; 381(24): 2338-2351. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1807761>
2. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 71(9): 1305-1313.
3. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA-Journal of the American Medical Association*. 2019; 321(2): 188-199.
4. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133(3): 790-796.
5. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 137(4): 1148-1153.
6. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections among 122 Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(3): 361-367.
7. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: A Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2019; 34(9): 1685-1687.
8. Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of Patients with a History of Penicillin Allergy in a Large Tertiary-Care Academic Hospital. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2013; 1(3): 252-257.
9. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66(3): 329-336.
10. Sakoulas G, Geriak M, Nizet V. Is a reported penicillin allergy sufficient grounds to forgo the multidimensional antimicrobial benefits of β -lactam antibiotics? *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(1): 157-164.
11. Macy E, Ngor EW, San Diego M. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.02.002>
12. Toro MDVC, Rodilla EM, Higuera AG, et al. Changes in Sensitization Patterns in the Last 25 Years in 619 Patients with Confirmed Diagnoses of Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactams. *Biomedicine* 2022;10(7)
13. Schrüfer P, Brockow K, Stoevesandt J, Trautmann A. Predominant patterns of β -lactam hypersensitivity in a single German Allergy Center: Exanthem induced by aminopenicillins, anaphylaxis by cephalosporins. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2020; 16(1): 1-8.
14. 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.
15. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014; 112(5): 404-412.
16. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6(1): 72-81.e1.
17. Medrala W, Wolańczyk-Medrała A, Liebhart J, Małolepszy J, Wójcicka I, Marszałska M. [Studies on cross reactivity to penicillins in patients with immediate allergic reactions caused by amoxicillin]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2002; 70(1-2): 58-63.
18. Casimir-Brown RS, Kennard L, Kayode OS, et al. Piperacillin-Tazobactam Hypersensitivity: A Large, Multicenter Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021; 9(5): 2001-2009.
19. Kennard L, Rutkowski K, Siew LQC, et al. Flucloxacillin Hypersensitivity: Patient Outcomes in a Multicenter Retrospective Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(7): 2212-2217.e1.
20. Picard M, Robitaille G, Karam F, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(8): 2722-2738.e5.
21. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126(5): 994-999.
22. Lee Y, Bradley N. Overview and Insights into Carbapenem Allergy. *Pharmacy*. 2019; 7(3): 110.
23. Bigby M. Drug-Induced Cutaneous Reactions. *JAMA*. 1986; 256(24): 3358. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1986.03380240052027>
24. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 75(2): 273-288.
25. Kleris RS, Lugar PL. Things we do for no reason TM: Failing to question a penicillin allergy history. *J Hosp Med*. 2019; 14(11): 704-706.
26. Piotin A, Godet J, Trubiano JA, et al. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2022; 128(1): 27-32.

27. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(5): 745-752.
28. Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021; 147(1): 296-308.
29. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2004; 59(11): 1153-1160.
30. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1981; 68(3): 171-180. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091674981901809>
31. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999; 103(5): 918-924. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674999704392>
32. Blumenthal KG, Shenoy ES, Wolfson AR, et al. Addressing Inpatient Beta-Lactam Allergies: A Multihospital Implementation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2017; 5(3): 616-625.e7.
33. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 72(9): 1288-1296.
34. Justo JA, Kufel WD, Avery L, Bookstaver PB. Penicillin Allergy Skin Testing in the Inpatient Setting. *Pharmacy.* 2019; 7(3): 120.
35. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2017; 5(3): 686-693.
36. Blumenthal KG, Wickner PG, Hurwitz S, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 140(1): 154-161.e6.
37. Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(7): 2411-2414.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219819303770>
38. McDanel D, Hosch L, Pham KD, Schwery A, Seiler K, Dowden AM. Relabeling of penicillin drug allergy after evaluation in a drug allergy clinic. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2022; 10(1): 346-348.
39. Rimawi RH, Shah KB, Cook PP. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. *J Hosp Med.* 2013; 8(11): 615-618.