

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“RETIRO DE ETIQUETA DE ALERGIA A PENICILINA EN
ADULTOS”**

Por

Dr. José Camarena Galván

Como requisito para obtener el Grado de

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INUNOLOGÍA CLÍNICA

Diciembre, 2024.

“Retiro de etiqueta de alergia a penicilina en adultos”

Aprobación de la Tesis:



Dra. med. Sandra Nora González Díaz
Director de la tesis



Dra. med. Cindy Elizabeth De Lira Quezada
Coordinador de Enseñanza



Dr. C. Carlos Macouzet Sánchez
Coordinador de Investigación



Dra. med. Sandra Nora González Díaz
Jefe de Servicio de Alergias e Inmunología Clínica



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mi madre Victoria, mis hermanas Ana, Sofía y Daniela, sin ellas nunca hubiera podido llegar hasta estas instancias de mi vida profesional, me han brindado el apoyo, confianza y valores necesarios para ser un profesional honorable.

A mi padre, quien sin lugar a dudas me está cuidando desde otro plano, en mi sangre llevo su carácter fuerte y amable, espero me observe con orgullo y haberle rendido homenaje con mi esfuerzo.

A mis profesores del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, quienes me han compartido de su conocimiento para poder llevar a cabo esta tarea.

A mis compañeros residentes, hoy alergólogos, quienes se convirtieron en mi familia a lo largo de estos dos años; en quienes siempre tuve la confianza de acercarme y con quienes formé una hermandad que estoy seguro, perdurará a través de los años.

A Lesli, por haber sido mi apoyo durante este viaje en Monterrey, no cabe duda que siempre donde estemos encontraremos el amor, gracias por haber cuidado de mi durante este tiempo.

A toda mi familia, siempre orgullosos de lo que hago, todo mi esfuerzo con amor y dedicación para ellos.

Dr. José Camarena Galván

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. ANTECEDENTES	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	14
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	23
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	30

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 34

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA 35

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 37

INDICE DE TABLAS

Tabla		Pagina
Tabla 1.	Síntomas más frecuentes de alergia a penicilina.....	18
Tabla 2.	Edad de pacientes reclutados.....	24
Tabla 3.	Edad de diagnóstico: Alergia a penicilina por género.....	25
Tabla 4.	Tipo de reacción principal comentada por el paciente.....	27

INDICE DE FIGURAS

Figura		Pagina
Figura 1.	DuoTip.....	17
Figura 2.	Testigo positivo, testigo negativo y prueba cutánea a penicilina positiva	17
Figura 3.	Diagrama de flujo metodología	19
Gráfica 1.	Género de pacientes incluidos en el estudio	24
Gráfica 2.	Edad de diagnóstico: Alergia a penicilina	25
Gráfica 3.	Tiempo desde la primera reacción	26
Gráfica 4.	Tiempo en que se presentó la reacción.	26
Gráfica 5.	Tipo de reacción dermatológica comentada por el paciente.	27
Gráfica 6 y 7.	Resultados de pruebas prick y reto oral	28
Gráfica 8.	Personas que otorgaron el diagnóstico de alergia a penicilinas.....	29

CAPITULO I

RESÚMEN

Introducción: Los betalactámicos son el grupo de antibióticos más utilizados en el mundo y desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de múltiples enfermedades infecciosas, sin embargo, existe una gran sobreestimación de alergia, causando su subutilización y favoreciendo los efectos negativos consecuentes como resistencia bacteriana, aumento en los gastos económicos de la salud y los efectos secundarios per sé de otros grupos de antibióticos.

Métodos: Se realizó un estudio transversal prospectivo y descriptivo, donde se reclutaron pacientes mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de alergia a la penicilina. Inicialmente se les realizó un cuestionario donde se recabaron datos demográficos de cada paciente e información asociada a la presunta reacción alérgica. Después, se les realizaron pruebas epicutáneas (prick) a amoxicilina y penicilina, y finalmente se confirmó o descartó la presencia de alergia con la prueba de exposición oral, estándar de oro en esta patología.

Resultados: Estudio realizado del 21 de diciembre del 2023 al 30 de septiembre del 2024 en el que se reclutaron 47 pacientes (38.3% hombres, 61.7% mujeres). La mayoría de las reacciones ocurrieron hace más de 10 años, siendo principalmente cutáneas (76.6%). Las pruebas prick fueron negativas en 97.9% de los casos y solo dos pacientes tuvieron resultados positivos en el reto oral. La media de tiempo entre diagnóstico y desetiquetamiento fue de 22.6 años.

Conclusión: Se refuerza la necesidad de confirmar el diagnóstico de alergia a penicilina, así como su revaloración periódica y la divulgación del conocimiento sobre alergia a penicilina. Esto conllevará grandes beneficios al combate contra la resistencia bacteriana, la disminución de costos a la salud y efectos adversos directos sobre la salud del paciente.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

Desde su descubrimiento los antibióticos betalactámicos se convirtieron en los antimicrobianos más utilizados, desempeñando un papel fundamental en la resolución de numerosos trastornos infecciosos. A medida que se hizo más evidente la utilidad potencial de la penicilina G como agente terapéutico parenteral, Fleming, Abraham, Florey entre otros científicos de Inglaterra y Estados Unidos lograron optimizar el aislamiento e identificación de la bencilpenicilina para ayudar en el tratamiento de los soldados aliados en la Segunda Guerra Mundial. Los betalactámicos representan el 65% de todas las prescripciones de antibióticos inyectables en los Estados Unidos y de estas las cefalosporinas representan casi la mitad de las prescripciones¹.

Los betalactámicos, al igual que otras clases de antimicrobianos, han experimentado un desarrollo continuo desde su introducción original con el fin de mejorar propiedades como potencia, espectro de actividad, perfiles farmacocinéticos y de seguridad, y para contrarrestar la aparición de resistencia. En la actualidad, existen cuatro clases principales de antimicrobianos betalactámicos en uso clínico. Estas comprenden tres tipos de estructuras bicíclicas: las penicilinas, en las cuales el anillo β -lactámico de cuatro miembros está fusionado con un anillo de tiazolidina; las cefalosporinas, donde el socio de fusión es una dihidrotiazina de seis miembros; y los carbapenémicos, donde el sistema bicíclico se completa con un pirrolino de cinco miembros. Una cuarta clase, los monobactámicos, son sistemas monocíclicos².

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los fármacos a menudo se dividen en cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs. Se ha documentado que los antibióticos betalactámicos, especialmente las penicilinas, pueden inducir

RHS de los cuatro grupos. Las penicilinas son moléculas pequeñas, que una vez administradas, se unen covalentemente a proteínas en el plasma y crean complejos hapteno-portador. El anillo betalactámico se une a los residuos de lisina en las proteínas del suero y cuando se une a una matriz de polilisina, crea el principal determinante antigénico, el peniciloil-polilisina³. De estas 4 RHS, la reacción tipo I o inmediata fue la que se estudio en esta investigación.

Alrededor de 32 millones de personas en los Estados Unidos tienen una alergia a la penicilina documentada. Sin embargo, las verdaderas alergias mediadas por IgE que causan anafilaxia son poco comunes. Más del 95% de los pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina finalmente pueden tolerar esta clase de medicamentos⁴.

Aproximadamente el 10 % de la población de los EE. UU. notificó alergias a la penicilina, con tasas más altas notificadas por pacientes mayores y hospitalizados. Aunque muchos pacientes informan que son alérgicos a la penicilina, la hipersensibilidad a la penicilina mediada por IgE o linfocitos T clínicamente significativa es poco común (<5%). En la actualidad, la tasa de alergias a la penicilina mediadas por IgE está disminuyendo, principalmente debido a que las reacciones anafilácticas graves a la amoxicilina oral son raras. Además, es de importancia recalcar que la alergia a la penicilina mediada por IgE disminuye con el tiempo y el 80% de los pacientes se vuelven tolerantes después de una década⁵.

Las etiquetas de alergia a los antibióticos generan el desplazamiento de las terapias de primera línea para la profilaxis y el tratamiento con antibióticos. Una etiqueta de alergia a la penicilina se asocia con un mayor uso de antibióticos de amplio espectro y no betalactámicos, lo que da como resultado un aumento de reacciones adversas y la resistencia a los antibióticos lo que representa una amenaza para la seguridad del paciente y la salud pública⁶.

La mayoría de los pacientes etiquetados con alergia a la penicilina no se someten a ninguna evaluación para determinar la precisión o persistencia de la alergia⁷. Los programas de desetiquetado de alergias a medicamentos se han convertido en un elemento esencial de la administración de antibióticos. Se han implementado con buenos resultados programas de desetiquetado de betalactámicos para pacientes hospitalizados, pacientes pediátricos y programas que utilizan telemedicina. Los programas de desetiquetado han tenido éxito en entornos de pacientes hospitalizados y ambulatorios al permitir el uso adecuado de antibióticos⁴.

El estándar de referencia actual para la eliminación de la etiqueta de alergia a la penicilina consiste en una prueba cutánea de penicilina seguida de un desafío oral con amoxicilina (si la prueba cutánea es negativa). En primer lugar, se realiza la prueba cutánea para detectar alergias mediadas por IgE, sin embargo, las tasas de sensibilización son bajas, y es importante mencionar que la tasa de reacciones anafilácticas agudas graves con penicilina es poco común (se presenta anafilaxia en menos de 1 de cada 1,000 alergias a la penicilina)⁸.

En cuanto a la precisión y seguridad de las pruebas, en un metaanálisis publicado en 2022 por Sousa-Pinto et al, se menciona que las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad del 30.7% y una especificidad del 96.8%⁹. La prueba definitiva para eliminar la etiqueta de alergia a la penicilina es la tolerancia al medicamento en un desafío oral directo, y la combinación de una prueba cutánea negativa con un desafío oral tiene un valor predictivo negativo de más del 99% para excluir una alergia a la penicilina mediada por IgE. Se recomienda el uso de amoxicilina para el desafío oral, ya que incluye una cadena lateral potencialmente antigénica y representa la mayoría del uso de antibióticos de la clase de la penicilina¹⁰.

Es importante mencionar que en una revisión sistemática realizada en 2020 en donde se estudió la seguridad de las pruebas de desafío oral a medicamentos, se encontró que el 95% de más de 5,000 participantes con antecedentes de

alergia a la penicilina toleraron el desafío oral a penicilina sin ninguna reacción adversa¹¹.

De acuerdo a un estudio realizado por King et al en 2016, en el cual se les realizaron a 50 pacientes la prueba cutánea a penicilina con una edad promedio de 62 años se encontró que la alergia más común informada a los betalactámicos fue la penicilina (92%). Además, se informaron reacciones cutáneas previas en el 54% de los pacientes, y el 56% experimentaron una RHS a penicilina de más de 20 años. Las pruebas cutáneas fueron negativas en todos los pacientes, y solo 1 paciente presentó síntomas de anafilaxia durante la prueba de reto oral a amoxicilina, resultando 98% de las pruebas cutáneas y de reto oral negativas. De estos pacientes, 37 (75.5%) cambiaron a un antibiótico betalactámico. Los ahorros totales fueron de \$11,005 USD (\$297 por paciente cambiado a betalactámico) y hubo 31 readmisiones que requirieron antibiótico administrándose betalactámicos en 22 de ellos¹².

De igual manera a lo reportado por Mohamed et al en un estudio de cohortes en el cual se encontró que 90% de los pacientes tuvo un desafío con penicilina negativo y se les retiró con seguridad la etiqueta de alergia a la penicilina. Solo 9% de los casos desetiquetado presentaron como manifestación urticaria y de estos 28% tenían un diagnóstico subyacente de urticaria espontánea y angioedema, lo que puede explicar la etiqueta inexacta de alergia a penicilina. Se encontró que las pruebas cutáneas de penicilina tienen un valor predictivo negativo del 97.6% y del 97.2% para RHS inmediatas y no inmediatas, respectivamente¹³.

Las reacciones cruzadas entre betalactámicos dependen de la similitud en las cadenas laterales R1 y R2, sin embargo, estas reacciones son poco probables e incluso se ha encontrado que los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina pueden desarrollar una respuesta alérgica a las cefalosporinas por coincidencia, pero este riesgo es comparable al de recibir un antibiótico

sulfonamida. Es por esto que el riesgo atribuible de una reactividad alérgica cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas, excepto en algunas cefalosporinas con estructuras de cadena lateral similares a la penicilina, es prácticamente nulo. En consecuencia, en teoría todos los pacientes que informan antecedentes de alergia o que dan positivo en la prueba cutánea para penicilinas pueden recibir una cefalosporina como reemplazo, con la excepción de aquellos que muestran similitud en la cadena lateral R1, esto es de importancia clínica ya que, de descartar la alergia a penicilinas, no sólo se estará abarcando este grupo, si no todos los betalactámicos¹⁴.

JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia creciente del sobrediagnóstico de alergia a antibióticos del grupo de las penicilinas, y que muchos de estos pacientes son diagnosticados de forma errónea quedando con la etiqueta de alérgicos a penicilinas. Sin embargo, en la gran mayoría de estos pacientes no se corrobora el diagnóstico o se han desensibilizado a lo largo del tiempo sin tener un seguimiento adecuado. Esto promueve desenlaces adversos en la población, favoreciendo la resistencia bacteriana, aumento de costos de medicamentos y efectos adversos al uso de fármacos alternativos.

Este estudio se realizó con la finalidad de comprobar la veracidad y así la prevalencia real de una muestra de la población con etiqueta de alergia a la penicilina, y así fomentar el diagnóstico preciso y la reevaluación periódica de estos pacientes para evitar el uso inadecuado de antibióticos y sus efectos colaterales.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Existe un alto sobrediagnóstico de alergia a penicilinas en la población general, es decir, la gran mayoría de los pacientes que tienen el diagnóstico de alergia a la penicilina, realmente no lo son.

Hipótesis nula

Existe un alto grado de concordancia de presunto diagnóstico de alergia a la penicilina y su confirmación mediante pruebas especiales de alergia a este grupo de antibióticos.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar a los pacientes con sospecha diagnóstica de alergia a la penicilina y comprobar o descartar la alergia a betalactámicos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica promoviendo el desetiquetado de estos pacientes

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el porcentaje de pacientes con alergia a penicilina confirmada por pruebas cutáneas.
- Conocer el porcentaje de pacientes con alergia a penicilina confirmada por pruebas de reto oral.
- Comparar el porcentaje de pacientes positivos a pruebas cutáneas versus porcentaje de pacientes confirmados por prueba de reto oral.
- Promover el uso adecuado y racional de antibioticoterapia.
- Establecer el programa de desetiquetado de alergia a penicilina y a otros antibióticos.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del estudio

Estudio transversal prospectivo y descriptivo. La investigación se realizó en el departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, el periodo de reclutamiento fue del del 21 de diciembre del 2023 al 30 de septiembre 2024.

- **Población de estudio**

Pacientes mayores de 18 años que presentaron reacciones alérgicas a la exposición a antibióticos del grupo de las penicilinas en cualquier momento de su vida, etiquetándose como pacientes alérgicos a penicilinas.

Pacientes que aceptaron participar en el protocolo de investigación mediante consentimiento verbal y escrito.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

- **Criterios de inclusión:**

- Mujeres y hombres de 18 años o más (pacientes analfabetas, podrán colocar su huella digital como firma).
- Sospecha diagnóstica de alergia a la penicilina.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.

- **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que se rehúsen a realizarse pruebas de alergia a la penicilina

Duración del estudio:

La duración de la investigación fue de 9 meses (del 21 de diciembre del 2023 al 30 de septiembre 2024).

Materiales y métodos

Una vez que se identificó al paciente con sospecha de alergia a la penicilina y este aceptó verbalmente la invitación a participar, se explicó y entregó el consentimiento informado por escrito al paciente y en caso de tener alguna duda se resolvió en el

momento, en caso de aceptar y ya con este documento firmado por el paciente, se agendó una cita para realizar pruebas específicas en el área de alergia a medicamentos, ubicada en el servicio de alergias e inmunología clínica.

Los datos del paciente se registraron en una hoja de recopilación de información diseñada por nuestro servicio. Esta hoja incluyó detalles sociodemográficos del paciente, así como información sobre la sintomatología experimentada después del último contacto con la penicilina y los medicamentos recetados para el control de los síntomas en ese momento.

Una vez completada la recopilación de datos, todos los pacientes fueron sometidos a pruebas cutáneas con el fin de confirmar la sensibilización a la penicilina. La presencia de sensibilización se verificó mediante la realización de pruebas cutáneas por punción en la parte interna del brazo derecho. Para estas pruebas, se realizaron pruebas prick cutáneas con penicilina inyectable 1,000,000 UI y amoxicilina en suspensión 250mg/ml (al no contar con disponibilidad en el país de PRE-PEN® benzylpenicilloyl polylysine injection USP). Puede encontrar más detalles sobre el procedimiento en las Figuras 1 y 2.



Figura 1. DuoTip



Figura 2. Testigo positivo, testigo negativo y prueba cutánea a penicilina positiva

A continuación, se llevó a cabo una prueba de exposición oral, que implica la administración de amoxicilina por vía oral. Inicialmente, se le administró al paciente la décima parte de la dosis terapéutica recomendada según su edad. Se registraron los signos vitales previos y durante la prueba, y se mantuvo bajo observación durante un período de 30 minutos. Si durante este tiempo no se presentaron síntomas, se procedió a administrar la cantidad restante de la dosis, monitorizándose por otros 30 minutos adicionales. Se consideró un resultado positivo si el paciente experimentó síntomas cutáneos, respiratorios o gastrointestinales, tal como se describe en la Tabla 1.

En el caso de que el paciente presente síntomas, se le proporcionó el tratamiento apropiado de acuerdo con la sintomatología observada, siguiendo las directrices de la Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica (Galaxia-Latam). Una vez que los síntomas resolvieron, se le entregó al paciente una lista de medicamentos que debe evitar.

Tabla 1. Síntomas más frecuentes de alergia a penicilina.

Sistemas afectados	Sintomatología
Cutáneos	Urticaria, angioedema, eritema, prurito
Respiratorias	Rinorrea, prurito nasal, congestión, estornudos, tos, espasmo laríngeo o bronquial (sibilancias), disnea
Gastrointestinales	Vómito, dolor abdominal, diarrea, prurito oral, palatino o faríngeo
Cardiovasculares	Taquicardia, bradicardia, síncope, hipotensión
Oculares	Escozor, epifora, eritema, edema conjuntival
Neurológicos	Hiporreactividad, llanto, irritabilidad, ansiedad, somnolencia alteraciones de la conciencia

Los pacientes que resultaron negativos a las pruebas se les retiró la etiqueta de alergia a la penicilina con lo cual pueden recibir este medicamento de forma segura.

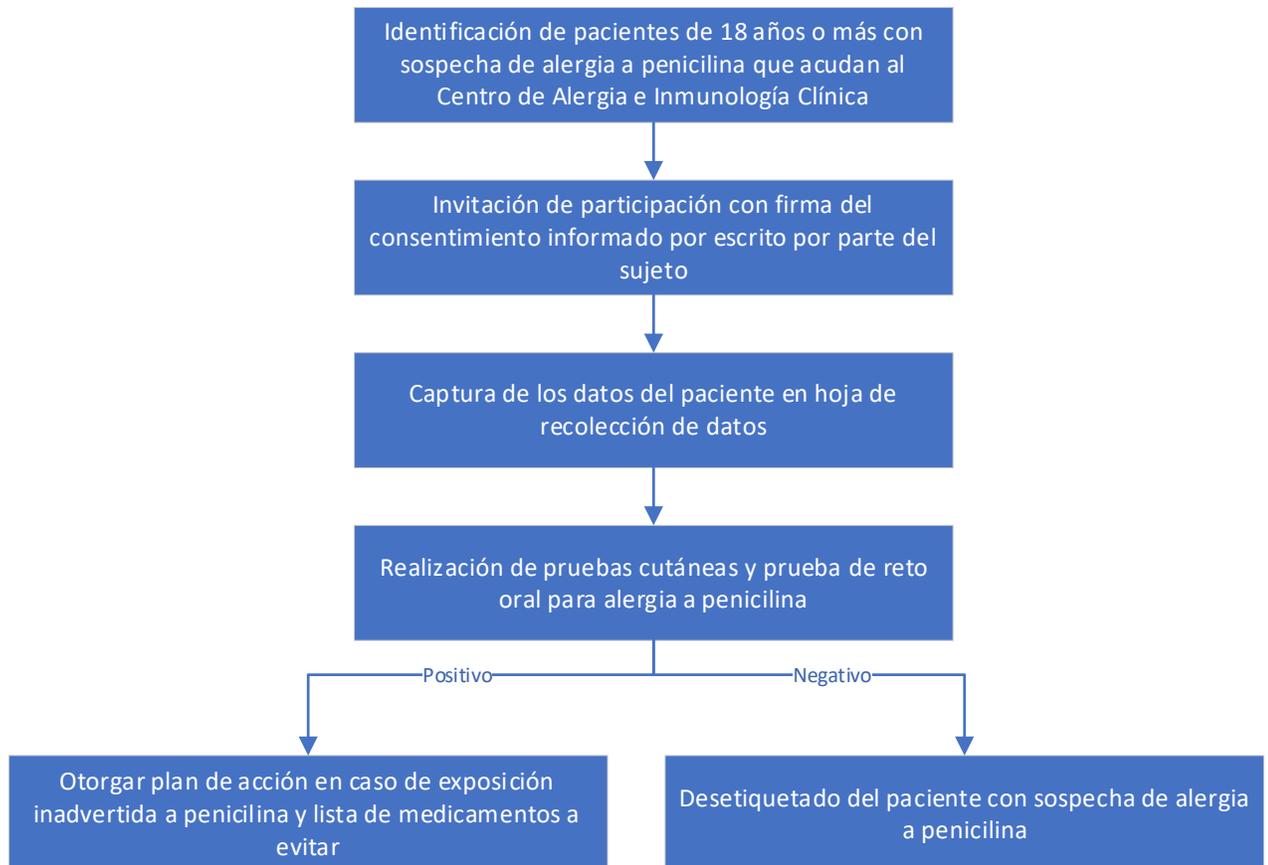


Figura 3. Diagrama de flujo metodología.

Análisis Estadístico

Cálculo del tamaño de muestra

Se utilizó una fórmula de estimación de una proporción en una población infinita, con el objetivo primario de: Identificar a los pacientes con sospecha diagnóstica de alergia a la penicilina y comprobar o descartar la alergia a penicilina en adultos.

Esperando una proporción del 98% de pacientes no alérgicos a la penicilina con etiqueta de alergia a la misma, con una significancia bilateral del 5%, y un poder del 97.5%, se necesitaron por lo mínimo 47 sujetos de estudio.

Los parámetros fueron establecidos con base en esta referencia: King, E. A., Challa, S., Curtin, P., & Bielory, L. (2016). Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 117(1), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.04.021>.

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA					
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$					
		al cuadrado			
valor Z	1.96	3.8416			
valor p	0.98			n=	47.0596
valor q	0.02				
valor δ	0.04	0.0016			

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables numéricas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil).

En la estadística inferencial se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se compararon variables categóricas independientes por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher. Para comparar variables

numéricas entre grupos independientes se utilizaron las pruebas de t-Student y/o U de Mann Whitney.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones éticas:

El estudio se realizó por parte del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

El protocolo de investigación fue sometido al Comité de Ética del Hospital Universitario, con clave de aprobación; **AL23-00007**.

Los pacientes incluidos fueron participantes voluntarios mayores de 18 años, a quienes se les solicitó su consentimiento verbal y escrito.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, Fracción I, este estudio se consideró como una investigación sin riesgo.

Mecanismos de Confidencialidad:

Obtención del consentimiento informado

El consentimiento informado se obtuvo por el personal del equipo. En esta etapa, se explicó al sujeto de investigación, que cumple con los criterios de inclusión, los objetivos del estudio, los pasos a seguir y los riesgos y beneficios involucrados de

manera clara y sencilla. En caso de que el sujeto de investigación no comprendió alguna parte del estudio o del procedimiento, se repitió la explicación hasta que el sujeto quedó satisfecho con la información proporcionada.

Una vez que el sujeto de investigación estuvo completamente informado y de acuerdo, se le solicitó su nombre y firma en el documento de consentimiento informado. Además, se tomaron los datos de dos testigos no relacionados con el estudio. El sujeto de investigación recibió una copia del consentimiento informado, que incluyó los riesgos y beneficios del estudio, así como los datos de contacto del investigador principal para cualquier consulta o para reportar cualquier evento. Se destacó que el sujeto de investigación tiene la opción de retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna obligación.

Confidencialidad

La confidencialidad se garantizó mediante las siguientes medidas:

1. Se asignó un número de forma cronológica a medida que se reclutaron los sujetos de la investigación. Este número se utilizó en lugar del nombre y apellidos del sujeto, y solo las personas involucradas en la investigación tuvieron conocimiento de la identidad correspondiente a cada número.
2. La información recopilada sobre el sujeto de investigación no se compartió con terceros ajenos a la investigación.
3. Únicamente las personas involucradas en el estudio tuvieron acceso a las bases de datos, tanto en su formato físico como digital.
4. La información proporcionada solo se divulgó al propio sujeto de investigación o a los supervisores designados por el comité de ética local e institucional.

5. Cabe destacar que la confidencialidad solo podía ser levantada mediante una orden judicial emitida por las autoridades competentes de la República.

Financiamiento

No existen conflictos de intereses, los gastos del material e instrumentos necesarios por el estudio fueron solventados por el investigador principal.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Características demográficas

Durante la elaboración de este proyecto, llevada desde 01 octubre del 2023 a 01 octubre de 2024. Se reclutaron un total de 47 pacientes, de los cuales 18 (38.3%) eran masculinos y 29 (61.7%) femeninos (Gráfica 1). En la tabla 2 se muestran las edades de los pacientes reclutados.

Gráfica 1. Género de pacientes incluidos en el estudio.

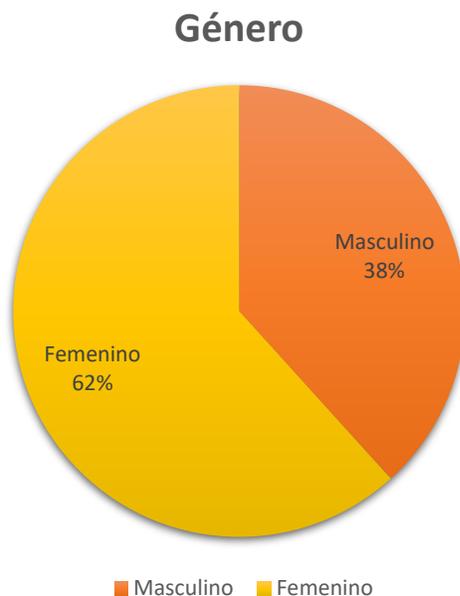


Tabla 2. Edad de pacientes reclutados.

	Minima	Máxima	Media
Masculino	18	80	36
Femenino	18	77	40

Las edades de diagnóstico de alergia a penicilina de los pacientes arrojaron los siguientes datos: 5 (10.6%) tuvieron diagnóstico antes del año de vida, 14 (29.8%) del año de vida a los 5 años, 9 (19.1%) de los 6 a los 15 años, 10 (21.3%) de los 16 a los 30 años y 9 (19.1%) después de los 30 años (Gráfica 2); su distribución por género se muestra en la tabla 3.

Gráfica 2. Edad de diagnóstico: Alergia a penicilina.

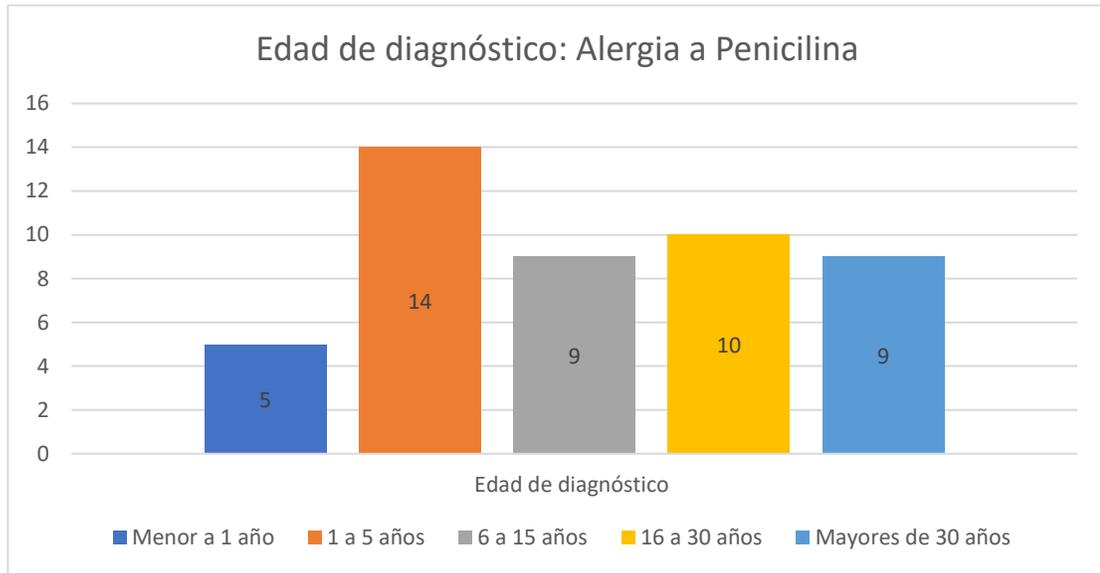


Tabla 3. Edad de diagnóstico: Alergia a Penicilina por género.

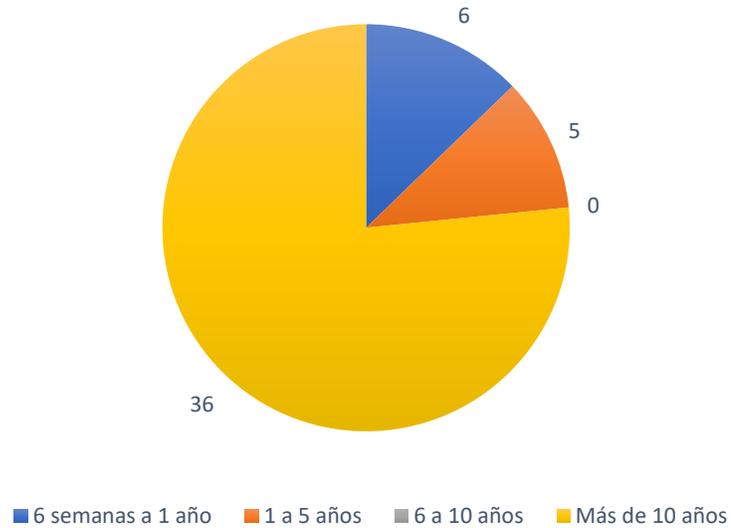
	Menor a 1 año	1 a 5 años	6 a 15 años	16 a 30 años	Mayores de 30 años
Masculino	2	7	3	2	4
Femenino	3	7	6	8	5

Características estadísticas

La gran mayoría de los pacientes 76.6% (36) presentó la reacción alérgica hace más de 10 años, siendo la menor parte hace menos de 5 años (Gráfica 3). El tiempo en que presentaron algún tipo de reacción a la penicilina fueron: 40.4% (19) menos de 30 minutos; 27.7% (13) de 30 minutos a 2 horas; 25.5% (12) de 2 a 24 horas; 6.4% (3) de 24 a 72 horas (Gráfica 4).

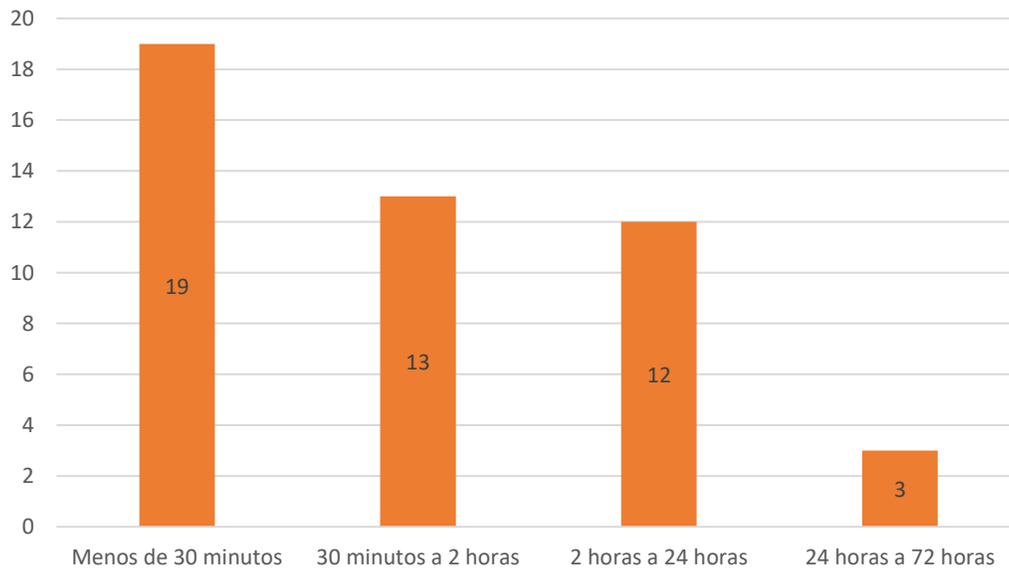
Gráfica 3. Tiempo desde la primera reacción.

Tiempo desde la primera reacción



Gráfica 4. Tiempo en que se presentó la reacción.

Tiempo en que presentó reacción



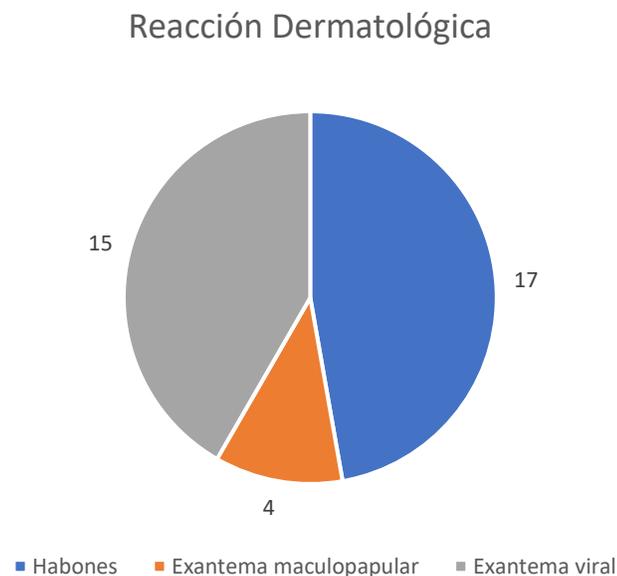
La mayoría de las reacciones alérgicas (Tabla 4) presentadas fueron cutáneas (76.6%), de las cuales se manifestaron dichas por los pacientes como: habones

en 17 pacientes (47.2%), exantema maculopapular en 4 pacientes (11.1%) y exantema viral en 15 pacientes (41.6%) (Gráfica 5).

Tabla 4. Tipo de reacción principal comentada por el paciente.

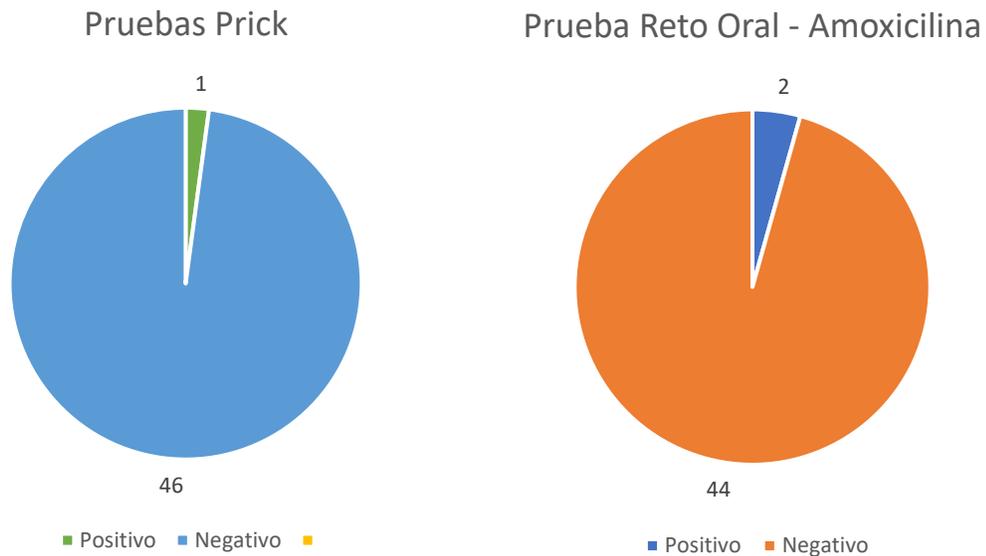
	N (%)
Cutánea	33 (70.2)
Respiratoria	5 (10.6)
Gastrointestinal	3 (6.4)
Otra	6 (12.8)

Gráfica 5. Tipo de reacción dermatológica comentada por el paciente.



Al realizar las pruebas prick (epicutáneas) para la determinación de alergia a penicilina y amoxicilina, solamente en 1 paciente (2.1%) tuvo una prueba positiva a amoxicilina, la cual fue de una paciente femenina, el resto (46 pacientes – 97.9%) fueron negativas. Posterior a cada una de las pruebas prick con resultado negativo, se les realizó la prueba oral con amoxicilina donde 2 pacientes femeninas (4.3%) resultaron positivas (Gráfica 6 y 7).

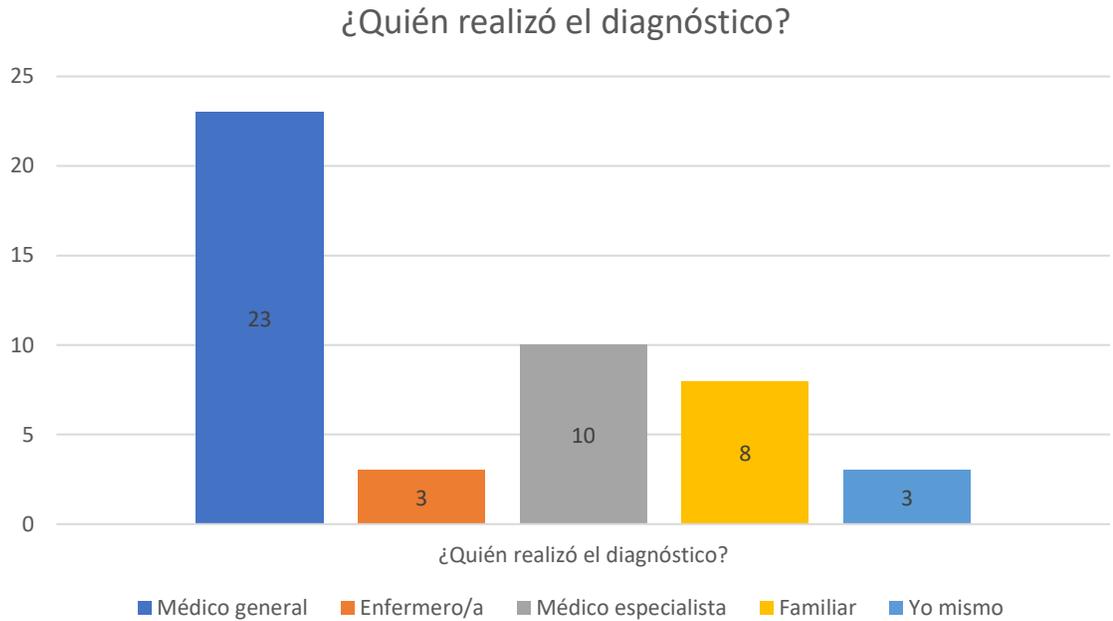
Gráfica 6 y 7. Resultados de pruebas prick y reto oral.



Estas dos pacientes con resultados positivas, la primera de 62 años presentó exantema maculopapular a las 24 horas de la prueba de reto, considerándose una RHS tardía, el cual remitió adecuadamente con el tratamiento otorgado. La segunda paciente de 60 años, resulto negativa en las pruebas prick, sin embargo, en la prueba de reto presentó reacción anafiláctica grado III de la OMS, clasificándose como una RHS inmediata, de igual manera esta paciente respondió al tratamiento administrado.

La paciente femenina con resultado positivo a las pruebas prick, se difirió la prueba de reto oral, por el reciente contexto clínico sugerente de alergia a amoxicilina y el resultado positivo, ya que no es necesario exponer al paciente al riesgo de la exposición oral, teniendo estas bases sólidas de diagnóstico.

Gráfica 8. Personas que otorgaron el diagnóstico de alergia a penicilinas.



Al interrogar sobre que profesional de la salud les realizó el diagnóstico de alergia a penicilina, se encontró que 48.9% (23) fueron realizados por médico general, 21.2% (10) por médico especialista (pediatra principalmente, ningún alergólogo), 17.0% (8) por un familiar (principalmente madre), 6.3% (3) por personal de enfermería y autodiagnóstico (gráfica 8).

Dentro de los datos recabados, se encontró que el periodo de tiempo transcurrido entre presunto diagnóstico y confirmación o desetiquetamiento de alergia a penicilina tuvo una media de 22.6 con una desviación estándar de 14.5 años.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Los resultados que se arrojan en este trabajo, confirman la escasa prevalencia de alergia a penicilina en los pacientes que se dicen alérgicos a esta. Previo a realizarse las pruebas epicutáneas, se realizó un cuestionario para recabar datos demográficos y estadísticos; es remarcable que, de acuerdo al cuestionario, a la gran mayoría de la población le dieron el diagnóstico de alergia a penicilina en la infancia o antes de la adolescencia y desde entonces no consumían penicilinas, favoreciendo en estos pacientes diversos trastornos gastrointestinales por el uso de otros medicamentos más agresivos para la mucosa gástrica en caso de requerir antibióticos además de promover la resistencia bacteriana y aumentar del gasto económico al adquirir antibióticos de segunda o tercera línea que suelen ser más costosos como lo mencionado por King et al¹².

En relación con lo anterior, la mayor proporción de los pacientes (76.6%) presentó la reacción más de 10 años previos a la realización de este estudio, por lo cual es esencial considerar la información comentada en los antecedentes de que después de 10 años, solo el 80% de pacientes confirmados con alergia a penicilina, lo sigue siendo⁵. Esta información obtenida, invita a la realización periódica de pruebas de alergia a penicilina y la divulgación de este conocimiento para realizar campañas que incentiven a la población a confirmar o descartar la alergia a penicilina de forma periódica.

De los 47 pacientes evaluados, el 97.9% (46) tuvieron resultados negativos en las pruebas prick y 95.7% (44) tuvieron resultados negativos en la prueba de exposición oral con amoxicilina, esto concuerda con la bibliografía actual que comenta que la inmensa mayoría de los pacientes que se dicen alérgicos a la penicilina pierden la sensibilidad a lo largo del tiempo, o tal vez nunca lo fueron y

tuvieron un diagnóstico erróneo al simular alguna otra enfermedad cutánea nunca confirmando el diagnóstico de alergia a la penicilina ^{12, 13}.

Es importante considerar el tiempo transcurrido desde la última reacción alérgica, ya que, en pacientes con reacciones recientes o graves, se debe tener mayor precaución al momento de realizar las pruebas, principalmente las de exposición. Sin embargo, en este estudio solo 2 pacientes presentaron reacciones a la prueba de reto oral, lo cual resalta que las reacciones graves son poco probables y más si se llevan a cabo de manera controlada y bajo un protocolo bien establecido, así como se comentó por DesBiens et al¹¹.

En cuanto a la proporción de géneros, hay una amplia inclinación hacia el género femenino (62%) comparado con el masculino (38%), esto puede sugerir directamente una mayor prevalencia en la población femenina, sin embargo, también pudiera ser explicado por un sesgo en la percepción de síntomas o la menor atención médica por parte de la población masculina.

Las reacciones más referidas por los pacientes fueron las cutáneas (76.6%), identificando por los pacientes de acuerdo a las imágenes mostradas en el cuestionario, como habones en el 47.2%, exantema viral en el 41.6% y exantema maculopapular en el 11.1%, es relevante destacar esta información, ya que, si bien no todos los pacientes recuerdan con precisión sus lesiones, la gran mayoría no las identifican como la clásica manifestación cutánea de hipersensibilidad tipo I (habones y angioedema), lo cual también habla del entendimiento erróneo de las manifestaciones clínicas de alergia tanto por el paciente como por el profesional de la salud que dio el diagnóstico en ese momento. Esta posible confusión con otros diagnósticos diferenciales comunes en la edad pediátrica como diversos exantemas maculopapulares y virales, contribuyen indudablemente al sobrediagnóstico de alergia a penicilina.

Finalmente, de los profesionales de la salud que realizaron el diagnóstico de presunta alergia a la penicilina, cabe mencionar que de todos los pacientes encuestados el 24% fue diagnosticado por un médico general, 10% por un médico especialista y 3% por personal de enfermería. Este resultado se debe de analizar de manera minuciosa, ya que puede reflejar la falta de conocimiento no solo de médicos generales, también de médicos especialistas, principalmente pediatras quienes hicieron el presunto diagnóstico en la infancia.

También se pudo observar que ninguno de los pacientes incluidos en el protocolo fue valorado por un médico alergólogo para confirmar o descartar la alergia y todos tenían la indicación directa de no recibir ningún tipo de penicilina en caso de presentar alguna infección.

Fortalezas

Reclutamiento prospectivo: el diseño del estudio prospectivo y transversal nos permitió realizar una recolección de datos controlada y detallada.

Realización de estándar de oro diagnóstico: en todos los pacientes se realizó la prueba de exposición oral en caso de resultar negativos a las pruebas prick, lo cual evidencia con una precisión importante el diagnóstico o desetiquetamiento de alergia a penicilina.

Diversidad de la muestra: al admitir pacientes de un gran rango de edad, nos permite una representación amplia de los pacientes etiquetados.

Resultados consistentes con literatura: pudimos observar que los resultados coinciden con estudios previos, fortaleciendo la validez de este estudio.

Contribución con la salud pública: este estudio destaca la importancia del desetiquetamiento de alergia a penicilina, lo cual podrá magnificar el problema

del etiquetamiento erróneo de alergia a penicilina y sus consecuencias en nuestra población.

Limitaciones

Tamaño de la muestra: los pacientes recabados fueron 47, un tamaño relativamente pequeño, sin embargo, puede ser el inicio de un abordaje mucho más amplio de todos estos pacientes.

Falta de control en otros factores: no se tomaron en cuenta otras patologías que pudieran ser factor de riesgo para la aparición de reacción alérgica a penicilinas, como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, entre otras.

Sesgo de recuerdo: al interrogar la sintomatología presentada por el paciente, al ser un lapso amplio desde la reacción, es posible que no recordaran con precisión la reacción presentada.

Uso de reactivos no estandarizados: en la actualidad, existen pocos países con acceso a reactivos estandarizados para realizar pruebas a medicamentos, específicamente a penicilina; por lo cual pudiera durante la prueba prick no tener la precisión que tienes estos extractos. Sin embargo, esto se pudo compensar con el estándar de oro, la prueba de exposición oral.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

Este estudio refuerza la necesidad de la revaloración continua de los pacientes con etiqueta a alergia a penicilina, así como el diagnóstico adecuado y correcto por el especialista en alergología; esto debido a que el protocolo diagnóstico debe de ser minucioso y debe ser confirmado con pruebas especiales (prick, intradérmica o prueba de reto oral) para minimizar los riesgos indirectos del sobrediagnóstico o etiquetamiento de alergia a penicilina.

Dentro de estos riesgos principales podemos encontrar el aumento en la resistencia bacteriana, que como sabemos, es uno de los problemas principales que enfrentará la comunidad científica en el presente siglo; el aumento en los costos relacionados con la atención de la salud al buscar alternativas antibióticas más costosas y además menos eficientes en muchas ocasiones; y finalmente, los efectos directos en la salud del paciente como síntomas gastrointestinales al consumir antibióticos que lastimen más la mucosa gástrica.

Para finalizar, este estudio también plantea la necesidad de establecer un programa permanente de desetiquetamiento de alergia a penicilina, no solo a nivel regional, también a nivel nacional ya que este estudio refleja una parte vital por atender en la lucha contra la resistencia bacteriana que pudiera verse reflejada en la sobrevida de miles de pacientes, y, además, en la disminución de los costos de la atención a la salud.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Bush K, Bradford PA. B-lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247.
2. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. B-lactamases and β -lactamase inhibitors in the 21st century. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3472–500.
3. Ortega-Cisneros M, Moras-Villela VL, Delgado-Bañuelos A, Madrigal-Beas IM, Aguilar-Chávez Y, Ochoa-García IV, et al. Alergia a penicilina. *Revista Alergia México.* 2022;69(Supl1):s81–93.
4. Anstey KM, Tsao L, Otani IM. Drug allergy delabeling programs: Recent strategies and targeted populations. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(3):484–504.
5. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: A review: A review. *JAMA.* 2019;321(2):188–99.
6. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019;393(10167):183–98.
7. 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(3):790-796
8. Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(4):320–6.

9. Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):296–308.
10. Zembles T, Mitchell M, Alqurashi W, Castells M, Phillips EJ, Vyles D. Skin testing for penicillin allergy: A review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(3).
11. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, Glick A, Newton H, Erinne O, et al. A closer look at penicillin allergy history: Systematic review and meta-analysis of tolerance to drug challenge. *Am J Med*. 2020;133(4):452-462.e4.
12. King, E. A., Challa, S., Curtin, P., & Bielory, L. (2016). Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 117(1), 67–71.
13. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R, et al. A retrospective critical analysis and risk stratification of penicillin allergy delabeling in a UK specialist regional allergy service. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):251–8.
14. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72-81.e1.

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. José Camarena Galván

Candidato para el Grado de Sub-Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Tesis: **“Retiro de etiqueta de alergia a penicilina en adultos”**

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Áreas de interés: alergia a medicamentos, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, microbiología.

Datos personales: Originario de León, Guanajuato, hijo de Victoria Galván Orozco y José Camarena Cervantes (finado)

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato, grado obtenido Lic. En Médico Cirujano, generación 2012 - 2018.

Especialidad de Pediatría: Egresado del Hospital General de León por la Universidad Guanajuato, grado obtenido Especialidad en Pediatría generación 2020 - 2023.