

Diagnóstico seguro
para su familia.

Laboratorio
Dr. Sixto Villalba
Clínica y Bacteriología

“Tradición y confianza
en la mejor atención”

Trabajamos con Seguros
de Medicina Pre-Paga
Consúltenos

 **Sanatorio Italiano**

Zanotti 430 c/España

Tel: 207-184 / 214-260 (int.170)

Fax: 228-041 / Cel.: 0994 256 920

E-mail: lab_sixtovillalba@hotmail.com

 **Clínica Imagix**

Curupayty 651 e Azara y Herrera

Tel: 200-679 / 412-2000 (int. 238)

Cel.: 0971 968 193

Alergia a la penicilina – prevalencia de autoreporte y categorización de factores de riesgo –

Silvio Espínola*, Samuel Pérez**, Hugo Cabrera***,
César Pérez****, Beatriz Coelho****, Gabriela Acosta****,
Finn Jablonski****, Yanine Ramírez****

* Encargado de Cátedra de Fisiopatología y Semiología Médica UNC,
Universidad Nacional de Concepción

** Director del Hospital Regional de Concepción

*** Director de la Primera Región Sanitaria

**** Estudiantes de Medicina de la UNC
Concepción, Paraguay.

Dr. Silvio Espínola



Resumen. La hipersensibilidad a la penicilina sigue siendo una de las alergias medicamentosas más reportadas, y constituye una de las principales causas de anafilaxia. Existe por tanto, un excesivo temor de los médicos a su prescripción, lo que lleva a que con frecuencia se prescriban otros antibióticos como quinolonas, vancomicina y macrólidos; con nefastas consecuencias en cuanto a morbimortalidad y costos.

En el presente artículo se expone el estudio realizado en el Hospital Regional y la Universidad Nacional de Concepción, con el fin de conocer la prevalencia de autoreportes de hipersensibilidad a la penicilina.

Los resultados obtenidos son de primordial importancia en la búsqueda del diagnóstico preciso de alergia a la penicilina, y en el desetiquetado de los pacientes que no lo son, con beneficios futuros para el paciente y el sector público de salud.

Abstract. Hypersensitivity to penicillin remains one of the most reported drug allergies, and is one of the main causes of anaphylaxis. Therefore, there is an excessive fear of doctors about their prescription, which leads to the frequent prescription of other antibiotics such as quinolones, vancomycin and macrolides; with dire consequences in morbi-mortality and costs.

In this article we describe a study in the Regional Hospital and the National University of Concepción, in order to know the prevalence of self-reports of hypersensitivity to penicillin.

The results obtained are of primary importance in the search for the accurate diagnosis of penicillin allergy, and untag patients who are not allergic, with future benefits for the patient and the public health sector.

Palabras Clave: penicilina, hipersensibilidad, categorías de riesgo, prueba de provocación, desetiquetado.
Key Words: penicillin, hypersensitivity, risk category, provocation test, delabeling.

Penicilina y reacción alérgica

La penicilina fue descubierta por Fleming en 1928 a partir de una especie de hongo del género *Penicillium*. En 1941 se aplica clínicamente por primera vez.

Dos años más tarde, en 1943, se publica el primer caso de anafilaxia por penicilina y en 1949 aparece el primer caso de alergia fatal. Desde entonces se conoce su capacidad para inducir una respuesta inmune en el hombre y en los animales de experimentación⁽¹⁾.

La alergia a la penicilina es una de las alergias a fármacos más comúnmente reportadas. Un 5 a 10% de los pacientes, en general autoreportan algún tipo de alergia

a la penicilina, pero al realizar una evaluación a fondo, muchos de estos pacientes no lo son, pudiendo recibir penicilina de forma segura.

Sin embargo, las penicilinas permanecen situadas entre las principales causas de la anafilaxia inducida por fármacos. Es por tanto necesario contar con un enfoque sistemático en la evaluación de la alergia a la penicilina⁽²⁾.

Prevalencia

La prevalencia de las reacciones inmediatas a la penicilina parecen haber disminuido en las últimas dos décadas en base a la tasa de pruebas cutáneas positivas a la penicilina reportadas en Estados Unidos⁽³⁾, que en realidad no constituyen el patrón de oro para el diagnóstico.

La anafilaxia inducida por penicilina ocurre con una incidencia de entre 1 a 4 episodios por 10.000 administraciones. La amoxicilina y la penicilina fueron la principal causa de anafilaxia severa inducida por antibióticos en una gran base de datos, probablemente debido a que estos medicamentos son muy utilizados. En los Estados Unidos, se ha estimado que **entre 500 y 1.000 muertes al año, se deben a la anafilaxia inducida por penicilina**^(4,5).

Cuando a los médicos encuestados se les presentan escenarios teóricos del tratamiento antibiótico en pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina, no es sorprendente que con frecuencia elijan antibióticos no β-lactámicos, como quinolonas, vancomicina y macrólidos⁽¹⁾. Los estudios de patrones de prescripción tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, han demostrado que los pacientes etiquetados con "alergia a la penicilina" tienen más probabilidades de ser tratados con antibióticos de amplio espectro, como quinolonas, vancomicina y cefalosporinas de tercera generación⁽⁶⁻¹⁰⁾, sin tener el diagnóstico de certeza de alergia a la penicilina.

La etiqueta de alergia a la penicilina trae consecuencias perjudiciales en cuanto a morbilidad y costos. El uso de pruebas cutáneas como método diagnóstico no se encuentra disponible en nuestro país para la población menos favorecida (*hospitales públicos y de referencia*). Por tanto, se deben utilizar métodos diagnósticos alternativos de menor costo y tiempo, con el objetivo de que los pacientes reciban penicilina en forma segura, evitando la sustitución por antibióticos de amplio espectro.

Estudio clínico

El presente trabajo pretende conocer la prevalencia de alergia a la penicilina, establecer categorías de riesgo para así en una segunda etapa, realizar pruebas al fármaco que nos permitan rectificar el diagnóstico.

Los resultados obtenidos pueden contribuir a evitar el uso de antibióticos de amplio espectro, disminuir o evitar la resistencia bacteriana y reducir los costos del tratamiento para el paciente y el sistema sanitario de Paraguay.

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en el Hospital Regional de Concepción.

Para la estimación de la prevalencia de hipersensibilidad, se utilizaron datos de una encuesta llevada a cabo entre mayo y setiembre del año 2019.

Se realizaron 400 entrevistas personales recabando datos sociodemográficos, síntomas experimentados y la antigüedad de la hipersensibilidad.

Se efectuó sobre un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, en donde se incluyó a todas las personas que acudieron al Hospital Regional de Concepción, para atención ambulatoria o internación. Se

excluyó a las personas que se negaron a participar en el estudio o aquellos con algún tipo de impedimento físico o psicológico para responder de forma coherente a las preguntas.

Las variables independientes estudiadas fueron:

- sexo,
- edad,
- profesión,
- tiempo desde la última reacción alérgica, y
- tratamiento recibido después de su alergia.

Las variables dependientes fueron alergia a la penicilina, vía de administración, y síntomas:

- ardor, enrojecimiento de la piel, prurito, urticaria, angioedema, exantema,
- lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea, prurito nasal, congestión nasal, estornudos, visión en túnel,
- prurito en lengua, labios y mucosa oral, prurito en planta y palma, prurito genital,
- sabor metálico, sensación de nudo en la garganta, disfonía, disfagia, sialorrea,
- estridor, disnea, disconfort torácico, tos en forma repetitiva y seca, sibilancia y roncus, cianosis, debilidad y mareo,
- taquicardia, arritmia, pérdida de conocimiento, hipotensión,
- náuseas y vómitos, dolor o espasmo abdominal, ansiedad,
- sensación de muerte inminente, alteración del estado mental (somnia), convulsiones.

Se clasificó a los pacientes teniendo en cuenta los síntomas experimentados según la Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos de la Sociedad Paraguaya de Alergia Asma e Inmunología, (ver cuadro 1) en:

1. Probable reacción de hipersensibilidad tipo I.
2. Probable reacción de hipersensibilidad tipo IV.
3. Poco probable reacción de hipersensibilidad.
4. Historia indeterminada o vaga.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en el programa estadístico SPSS® versión 26. Las variables obtenidas se expresaron en frecuencia simple y porcentaje.

Resultados

La prevalencia de personas que refieren alergia a la penicilina es de 13%.

A través de una categorización de los alérgicos auto-reportados, se determinó que:

- 23 corresponden al grupo de una probable reacción de tipo I (44,23%),
- ninguno al grupo de una probable reacción IV (0%),
- 13 personas presentan poca probabilidad de reacción de hipersensibilidad (25%), y

Cuadro 1 - Categorías de los factores de riesgo			
1 PROBABLE reacción de hipersensibilidad tipo I a la penicilina	2 PROBABLE reacción de hipersensibilidad tipo IV a penicilina	3 POCO PROBABLE reacción de hipersensibilidad a la penicilina	4 HISTORIA INDETERMINADA (Vaga)
Uno o más de los siguientes síntomas ≤ 1h de administración de la primera dosis: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas cutáneos: urticaria, prurito, enrojecimiento. • Angioedema • Rinitis o rinoconjuntivitis • Broncoespasmo (opresión en el pecho, SOB, sibilancias, tos, desaturación, cianosis) • Inestabilidad hemodinámica (presíncope, síncope, pérdida de conciencia, arritmia, convulsiones, paro cardíaco). 	Uno o más de los siguientes síntomas > 6 h después de la exposición a la penicilina (independientemente del número de dosis): <ul style="list-style-type: none"> • Manifestación cutánea de inicio tardío, como erupción maculopapular, urticaria/angioedema, erupción no específica, prurito, enrojecimiento. • Otras respuestas sistémicas, p.e. FDE, DRESS, SJS / TEN, AGEP. • Otras HSR sistémicas raras (tipo II o III): hemólisis, nefritis intersticial aguda, vasculitis, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin asociación temporal entre síntomas y exposición. • Exposición posterior al mismo medicamento sin reacción. • Los síntomas no sugieren una reacción inmunitaria (p.e., dolor de cabeza, visión borrosa, síntomas GI aislados, etc.) • Urticaria limitada 	<ul style="list-style-type: none"> • La asociación temporal entre la administración de fármacos y el inicio de los síntomas es vaga/desconocida. • Historia vaga sin detalles (p.e., etiqueta infantil de alergia a la penicilina). • El paciente no está seguro si el inicio de los síntomas ocurrió luego de la primera dosis o luego de más de 1 dosis. • Reacción adversa tras la administración de >1 medicamentos simultáneamente. • Historia de alergia a penicilina de los padres o familiares.

- 16 personas fueron clasificadas como historia indeterminada/vaga (30,77%).

Los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron enrojecimiento y prurito (46,15%), y taquicardia (28,3%), mientras que ninguna persona refirió haber sufrido convulsiones.

La vía oral fue la vía de administración más frecuente (56%).

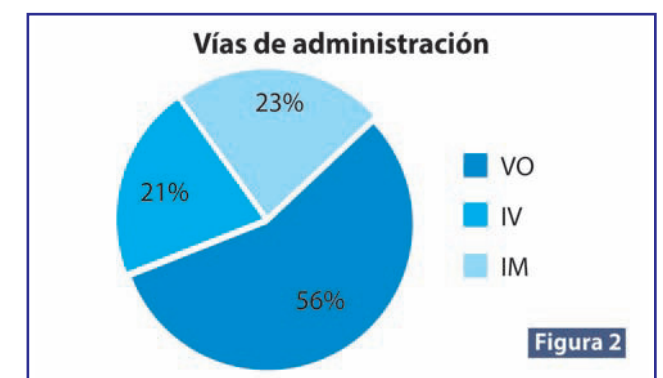
Discusión

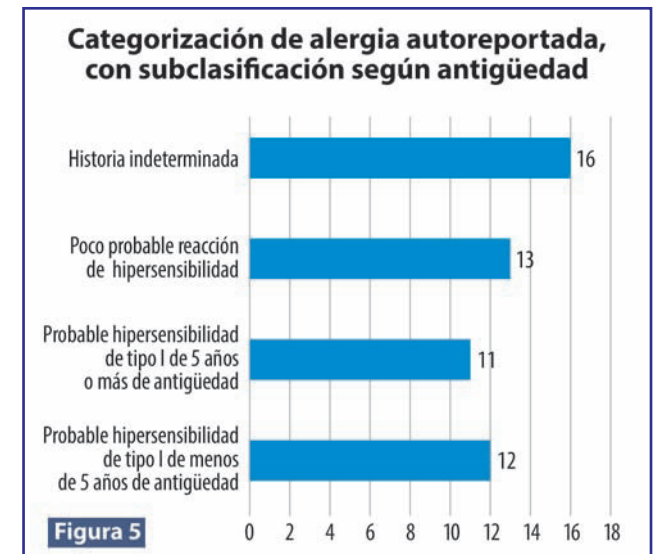
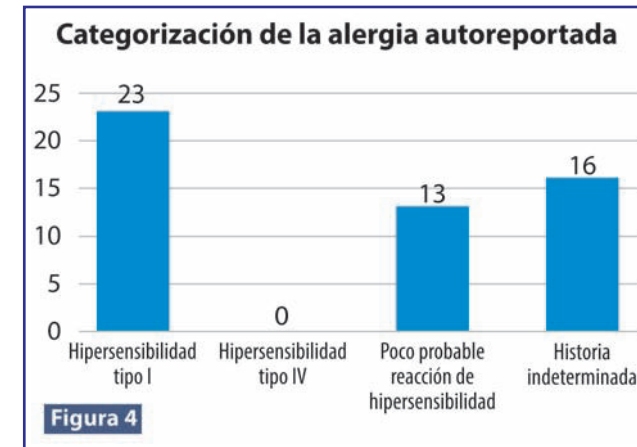
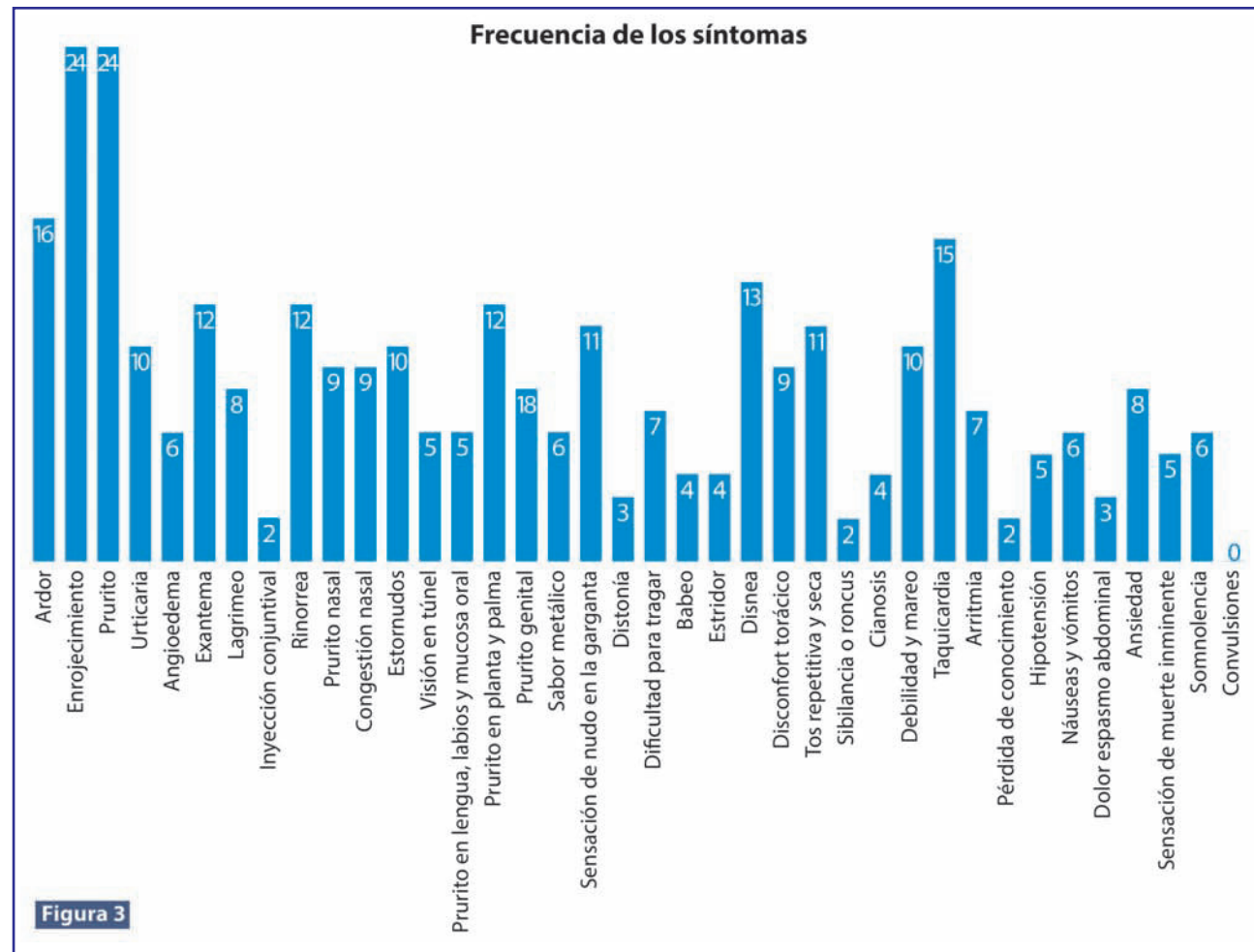
Se conoce de la bibliografía que el 5 a 10% de los pacientes refieren alergia a la penicilina⁽²⁾, sin embargo, sólo el 1% realmente lo es.

En este estudio encontramos que **el 13% de los pacientes autoreportan alergia a la penicilina**.

El uso de antibióticos de amplio espectro está asociado a complicaciones clínicas, como resistencia a antibióticos, infección por *Clostridium difficile*. En un estudio retrospectivo caso control, Martínez et al⁽¹¹⁾ evaluaron los factores de riesgo para la adquisición de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Encontraron que durante el mes anterior, los pacientes con ERV tenían una probabilidad significativamente mayor de haber sido tratados con vancomicina (*razón de probabilidades, 5.1; P = .02*), cefalosporinas (*en su mayoría de tercera generación; razón de probabilidades, 6.0; P = .03*), y quinolonas (*odds ratio, 8,6; P = .006*).

No hubo asociación significativa entre el uso de penicilina más inhibidores de la β-lactamasa (*que en general eran medicamentos de primera línea utilizados en la unidad de cuidados intensivos médicos*) y el ERV.





Loo et al⁽¹²⁾ realizaron un estudio prospectivo para identificar factores de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales por *C. difficile* en 12 hospitales de Quebec. Los casos fueron significativamente más propensos que los sujetos control emparejados a recibir quinolonas (*cociente de probabilidad*, 3.9; *IC 95%*, 2.3-6.6) y cefalosporinas (*cociente de probabilidad*, 3.8; *IC 95%*, 2.2-6.6) durante las 6 semanas antes del diagnóstico de *C. difficile*. Otros informes en años recientes han relacionado el uso de quinolonas con cepas virulentas de *C. difficile* con mayor morbilidad (*p.e., colectomías*) y mortalidad⁽¹³⁾.

Hay evidencia de que los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina se tratan de manera desproporcionada con antibióticos de amplio espectro, como vancomicina, quinolonas y cefalosporinas de tercera generación.

También está claro que el uso de ciertos antibióticos de amplio espectro están asociados con complicaciones, como ERV y *C. difficile*. Antes del estudio de Macy y Contreras⁽¹⁴⁾, no habían datos publicados sobre la asociación de la alergia a la penicilina con ERV o *C. difficile*.

La etiqueta de alergia a la penicilina también tiene implicancias de costo además de comprometer la atención clínica. Los antibióticos de segunda línea que se usan en lugar de las penicilinas suelen ser más caros. En el estudio mencionado anteriormente por MacLaughlin et al⁽⁸⁾, en pacientes ambulatorios a los que se prescribieron antibióticos para una infección del tracto respiratorio superior o urinario, el costo medio de los antibióticos para los pacientes con alergia a betalactámicos fue significativamente mayor en comparación con el de aquellos sin alergia a betalactámicos (\$ 26.81 vs \$ 16.28, *p* = .004).

Los pacientes con historia de alergia a la penicilina fueron más propensos a recibir fluoroquinolonas (25% vs 14.3%, *P* <.00001), vancomicina (21.2% vs 12.4%, *P* <.0001) y clindamicina (24.4% vs 5.7%, *P* <.0001). El análisis de las complicaciones infecciosas reveló que los casos tenían 30.1% (*IC 95%*, 12.5% a 50%) más ERV, 23.4% (*IC 95%*, 15.6% a 31.7%) más *C. difficile* y (14.1% (*IC 95%*, 7.1). % a 31,7%) más *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina que los sujetos de control. La estancia hospitalaria promedio para pacientes con "alergia" a la penicilina fue de 0.59 días (9.9%; *IC del 95%*, 0.47-0.71 días) más larga que para los sujetos de control.

El estudio de Macy y Contreras⁽¹⁴⁾ no incluyó la prueba cutánea de penicilina, pero se presentaron cálculos sobre los posibles ahorros de costos. Se estimó que el costo de realizar la prueba cutánea con penicilina en 51,582 sujetos con "alergia" a la penicilina sería de aproximadamente \$ 6.8 millones, mientras que se ahorrarían \$ 64.6 millones en virtud de acortar la estadía en el hospital en 0.59 días por paciente. Este análisis asume que el 95% o más de los pacientes tendrán respuestas negativas a la prueba cutánea y que la estadía en el hospital se acortaría debido a la eliminación de la etiqueta de "alergia" a la penicilina.

Conclusión

Las implicancias en salud pública de la alergia a la penicilina son enormes, y está más claro que nunca que las pruebas cutáneas o el test de provocación con penicilina

deben desempeñar un papel importante en la mejora del uso apropiado de la terapia con antibióticos. Hay estudios que afirman que en las reacciones leves y en el grupo categorizado como 3 y 4, es seguro provocarlos con amoxicilina vía oral y desetiquetar a los pacientes⁽¹⁵⁾.

Encontramos que la prevalencia de autoreporte de alergia a la penicilina es de un 13%. Los resultados encontrados son de fundamental importancia para la segunda parte del trabajo que consiste en realizar el test de provocación oral con amoxicilina a los de categoría 3 y 4 en búsqueda del desetiquetado.

Aprobado para publicación: 01/06/2020

Bibliografía

1. OMS. Vigilancia Farmacológica Internacional. Función del Hospital. Series de informes técnicos 425. Ginebra 1969.
2. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital. El farmacéutico y la farmacovigilancia en el Hospital. Barcelona 1984.
3. Basomba A, Planells C. Alergia Medicamentosa. Introducción y delimitación del concepto. En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Ed. Luzán 5 S.A. de Ediciones; 1992. p. 28.
4. Caramasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. JAMA 1974; 228: 713-4.
5. Up-to-date. Werner J Pichler, MD. (fecha de última actualización: agosto 2015). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features?source=search_result&search=alergia+a+drogas&selectedTitle.
6. Solensky, R., Earl, HS y Gruchalla, RS Enfoque clínico para pacientes alérgicos a la penicilina: una encuesta. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000; 84: 329-333.
7. Lee, CE, Zembower, TR, Fotis, MA, Postelnick, MJ, Greenberger, PA, Peterson, LR et al. La incidencia de alergias antimicrobianas en pacientes hospitalizados: implicaciones con respecto a los patrones de prescripción y la resistencia bacteriana emergente. Arch Intern Med. 2000; 160: 2819-2822.
8. MacLaughlin, EJ, Saseen, JJ y Malone, DC Costos de alergias a betalactámicos: selección y costos de antibióticos para pacientes con alergia de betalactámicos notificada. Arch Fam Med. 2000; 9: 722-726.
9. Picard, M., Begin, P., Bouchard, H., Cloutier, J. y Lacombe-Barrios, J. Manejo de pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina en un gran hospital académico de atención terciaria. J Allergy Clin Immunol: En la práctica. 2013; 1: 252-257.
10. Sade, K., Holtzer, I., Levo, Y., y Kivity, S. La carga económica del tratamiento antibiótico de pacientes alérgicos a la penicilina en salas de medicina interna de un hospital de atención terciaria general. Clin Exp Alergia. 2003; 33: 501-506.
11. Martínez, JA, Ruthazer, R., Hansjosten, K., Barefoot, L. y Snyderman, DR. El papel de la contaminación ambiental como factor de riesgo para la adquisición de enterococos resistentes a la vancomicina en pacientes tratados en una unidad de cuidados intensivos médicos. Arch Intern Med. 2003; 163: 1905-1912.
12. Loo, VG, Poirier, L., Miller, MA, Oughton, M., Libman, MD, Michaud, S, y otros. Brote predominantemente multi-institucional de diarrea asociada a Clostridium difficile con alta morbilidad y mortalidad. N Engl J Med. 2005; 353: 2442-2449.
13. Weiss, K. Clostridium difficile y fluoroquinolonas: ¿existe un vínculo? Int J Antimicrob Agents. 2009; 33: S29 - S32.
14. Macy, E. y Contreras, R. La utilización de la atención médica y la prevalencia de infección grave asociada con la "alergia" a la penicilina en pacientes hospitalizados: un estudio de cohorte. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 790-796.
15. Shahzad Mustafa MD, Kelly Conn PhD, Hc Allison Ramsey MD, Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019; 7: 2163-2170.