

Penicillin allergy

Alergia a la penicilina

Margarita Ortega-Cisneros,¹ Victoria Leilani Moras-Villela,¹ Angélica Delgado-Bañuelos,¹ Ileana María Madrigal-Beas,¹ Yoal Aguilar-Chávez,¹ Itzel Vianey Ochoa-García,¹ Miguel Ángel Chávez-Meléndez,¹ Noemí Gómez-Hernández¹

Abstract

Betalactams are the most widely used antimicrobials for their safety and efficacy. These include the penicillins, cephalosporins, carbapenems, and monobactams. Penicillin allergy ranks first in relation to drug allergy. 10 to 20 % of the population is labeled as allergic to it, often wrongly. Cross reaction is reported in 2 to 5 % between penicillins and cephalosporin. There is no cross reaction between penicillins and aztreonam, but there is with ceftazidime. All the mechanisms of the Gell and Coombs classification are included in the pathophysiology of hypersensitivity reactions to penicillin. Stratification according to risk allows us to take the most objective behavior to label the patient as allergic to. In the natural history of penicillin allergy, 80-90 % of patients lose this sensitivity by 10 years. If necessary, the patient can undergo a desensitization protocol. The immuno-allergist is a key piece in the selection of the patient, the elaboration of the challenge and desensitization protocols, in a controlled environment.

Key words: Betalactam; Allergy; Penicillin; Desensitization

Resumen

Los betalactámicos son los antimicrobianos más utilizados por su seguridad y eficacia. En este grupo se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos. La penicilina constituye la primera causa de alergia a medicamentos: 10 a 20 % de la población se etiqueta como alérgica a la misma, en muchas ocasiones erróneamente. Se ha reportado reacción cruzada entre penicilinas y cefalosporina en 2 a 5 %. No hay reacción cruzada entre penicilinas y aztreonam, pero sí con ceftazidima. En la fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad a penicilina se incluyen todos los mecanismos de la clasificación de Gell y Coombs. La estratificación de acuerdo con el riesgo permite tomar la decisión más objetiva para etiquetar al paciente como alérgico. En la evolución natural de la alergia a la penicilina, 80 a 90 % de los pacientes pierde dicha sensibilidad a los 10 años. De ser indispensable, el paciente puede ser sometido a un protocolo de desensibilización. El médico inmunoalergólogo es una pieza clave en la selección del paciente, la elaboración de los protocolos de reto y la desensibilización en un ambiente controlado.

Palabras clave: Betalactámico; Alergia; Penicilina; Desensibilización

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Jalisco, México

Correspondencia: Margarita Ortega-Cisneros.
marorcis@hotmail.com

Recibido: 2021-12-18

Aceptado: 2021-12-26

DOI: 10.29262/ram.v69iSup1.1038

Introducción y clasificación de los betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos son los antimicrobianos con mayor uso desde su descubrimiento en 1928, beneficiando la resolución de muchos padecimientos infecciosos. Actualmente se encuentran entre los más seguros y eficaces.¹ El uso de antibióticos alternativos de espectro más amplio se asocia con un aumento de los costos y la colonización con organismos resistentes.²

La penicilina es el principal representante de los betalactámicos y se utilizó ampliamente por primera vez en la década de 1940. Los reportes de alergia inicialmente incluyeron reacciones similares a la enfermedad del suero y erupciones cutáneas tardías mediadas por células T.³

La alergia a penicilina a menudo es diagnosticada en etapas muy tempranas de la vida y su antecedente permanece en el historial médico durante años sin una correcta verificación.⁴

La realización de pruebas de alergia a la penicilina ha demostrado que aproximadamente 90 % de los pacientes con antecedentes de alergia a la misma realmente no lo son. Esto tiene una importante relevancia clínica ya que la falta de confirmación genera mayores gastos por el uso indiscriminado de otro tipo de antibióticos que favorece la resistencia bacteriana.¹

El anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos y consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno, y según la naturaleza de los radicales, se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad.⁵ Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación) pero también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano.⁶

Los betalactámicos pueden ser clasificados de acuerdo con su estructura bi-cíclica en cuatro grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos.⁷

Penicilinas

Se pueden dividir según su actividad antimicrobiana en las siguientes clases:

1. Penicilinas naturales: penicilina-G, la cual mantiene su buena actividad de forma uniforme frente a *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens* y *Treponema pallidum*.
2. Penicilinas semisintéticas o aminopenicilinas: ampicilina y amoxicilina.
3. Penicilinas resistentes a penicilinasas: meticilina, cloxacilina, carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y ureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) y piperacilina-tazobactam.

Cefalosporinas

Existe una fusión con una dihidrotriazina:

- Primera generación: cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefapirina y cefadroxilo.
- Segunda generación: cefoxitina, cefuroxima, cefaclor, cefotetán y cefonicid.
- Tercera generación: cefminox, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, ceftazidima, ceftibuteno y efeditorem.
- Cuarta generación: cefepima y ceftipirona.
- Quinta generación: ceftarolina y ceftobiprole.

Carbapenémicos

El sistema bicíclico se completa con una pirroina: imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem.

Monobactámicos

Conformados por sistemas monocíclicos: aztreonam.⁷

Los términos determinantes mayor y menor se refieren a la frecuencia con la que aparecen los anticuerpos frente a estos haptenos y no a la intensidad de la reacción.

Bencilpenicilina es la responsable de 95 % de los compuestos de degradación por lo que se denomina determinante antigénico mayor. Recientemente Mata et al. han propuesto a Penamyd como otra molécula con características de determinante antigénico mayor. Entre los determinantes antigénicos menores se encuentran penicilinato, peniloato y peniciloato.⁸

Epidemiología

La penicilina es la alergia a medicamentos más comúnmente identificada en los registros médicos, con una prevalencia que varía de 6 a 25 % en varias regiones y poblaciones de tratamiento, pudiendo ocurrir a cualquier edad.^{1,2,9}

Entre los principales factores de riesgo para alergia a penicilina se han identificado los siguientes: edad avanzada, exposición frecuente, vía de administración parenteral y hospitalización.¹

La urticaria y el exantema maculopapular son las expresiones clínicas más comunes.⁹ Las aminopenicilinas se encuentran entre los fármacos de mayor riesgo que causan exantemas benignos tardíos, que suelen ocurrir en el contexto de una infección aguda por el virus de Epstein-Barr.¹⁰ La anafilaxia inducida por penicilina es relativamente rara, con una tasa de aproximadamente 0.01 a 0.04 % de los pacientes tratados.¹¹

El HLA juega un papel fundamental en la presentación de un autoantígeno a las células T para la inducción de intolerancia.¹²

Recientemente se ha buscado la asociación de genes implicados en la síntesis de IgE, así como su participación en la reacción alérgica a penicilina, los cuales se observan en el Cuadro 1.^{13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23}

Cuadro 1. Variaciones HLA y polimorfismos asociados con susceptibilidad a betalactámicos

HLA descrito	Asociación	Autores	Referencia
HLA B56 HLA B57 01	Falla hepática inducida por flucoxacilina	Daly <i>et al.</i> / Puigs <i>et al.</i>	39,40
HLA-DRB1 15: 01 DQB1 DRB5*0101- DQA1*0102- DQB1*0602	Falla hepática asociada con amoxicilina/ácido clavulánico	Lucena <i>et al.</i> O'Donohue <i>et al.</i>	41,42
HLA-DRB5	Predictores en poblaciones europeas de alergia a penicilina, pero no a cefalosporinas	Guéant <i>et al.</i>	43
Polimorfismo rs11125/lectina galectina 3	Predictor genético asociado con alergia a betalactámicos relacionado con mecanismos de la vía IgE/FcεRI e IL4-IL13.	Cornejo-García <i>et al.</i>	44
HLA-DRB1*10:01 y rs71542416	Asociado con respuesta de hipersensibilidad inmediata pero no en mecanismos de respuesta retardada	Nicoletti <i>et al.</i>	45
HLA-B * 55: 01	Respuesta hipersensibilidad inmediata / retardada.	Krebs <i>et al.</i>	46
HLA-C * 04: 06 y HLA-C * 08: 01	Hipersensibilidad a betalactámicos en población pediátrica.	Singvijarn <i>et al.</i>	47

Fisiopatología de la alergia a las penicilinas

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se clasifican ampliamente en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las reacciones predecibles comprenden 80 % de las RAM, suelen depender de la dosis, están relacionadas con las acciones farmacológicas conocidas del medicamento y ocurren en personas sanas. Las reacciones impredecibles son independientes de la dosis y ocurren solo en individuos susceptibles. Estas se subdividen en intolerancia al fármaco, idiosincrasia, reacción de hipersensibilidad y reacciones pseudoalérgicas.¹³ Por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los fármacos a menudo se dividen en cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs.¹

Se ha documentado que los antibióticos betalactámicos, especialmente las penicilinas, pueden inducir reacciones de hipersensibilidad de los cuatro grupos de la clasificación de Gell y Coombs.¹⁴

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-polilisina.²⁴ El proceso de haptización por unión covalente a grupos carboxilo y tiol conduce a la producción de los determinantes antigénicos menores.²⁵

El Cuadro 2 proporciona un resumen de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por las penicilinas, y generalmente muestra los métodos que apoyan para su diagnóstico.²⁶

Reacciones alérgicas inmediatas

En las reacciones mediadas por IgE, las células dendríticas internalizan las proteínas unidas a la penicilina para presentarlas a las células T CD4+ vírgenes. En presencia de interleucina-4, estas se convierten en células T auxiliares tipo 2 (Th2) específicas de penicilina, que luego producen interleucina-4 e interleucina-13, lo que induce la diferenciación de las células B en células plasmáticas que secretan IgE específica para la penicilina, que se une a los receptores Fc-épsilon en la superficie de basófilos y células cebadas. Cuando existe una reexposición, el entrecruzamiento de penicilina polivalente con los receptores Fc-épsilon unidos a anticuerpos IgE induce la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios solubles como la triptasa, la histamina, las prostaglandinas y los leucotrienos, lo que conduce a las manifestaciones clínicas de la anafilaxia.²⁴

Reacciones tipo II

En estas reacciones el objetivo de los anticuerpos e inmunocomplejos son las estructuras membranales de eritrocitos, leucocitos o plaquetas, llevando a la destrucción celular, incluyendo anemia hemolítica o trombocitopenia.¹³

Cuadro 2. Clasificación de Gell-Coombs

Clasificación Gell-Coombs	Mecanismo	Tiempo de inicio	Ejemplos de reacciones adversas a penicilinas	¿Qué prueba se puede realizar?		
				Prueba cutánea	Desafío de drogas	Prueba de parche
I	Mediada por IgE	Minutos a horas	Anafilaxia, urticaria, angioedema, prurito, hipotensión, distrés respiratorio, broncoespasmo	Sí	Sí*	No
II	Dependiente del complemento IgG/IgM	> 72 horas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, citopenia, proteinuria, hematuria	No	No	No
III	Mediada por inmunocomplejos IgG/IgM	10-21 días	Fiebre, enfermedad del suero, vasculitis, eritema multiforme, nefritis intersticial, linfadenopatía, esplenomegalia, artralgias.	No	No	No
IV	Retardada/hipersensibilidad celular	2-4 (o más) días	Erupciones morbiliformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis de contacto, Erupción medicamentosa fija.	No	Sí**	Sí†

*Precaución con antecedentes de anafilaxia; use una dosis inicial más baja con una tasa de aumento más lenta.

**Solo indicado para erupciones morbiliformes; contraindicado en Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

†La prueba del parche o la provocación con fármacos se pueden realizar en una erupción farmacológica fija.

Reacciones tipo III

Los anticuerpos contra penicilina interactúan con el acarreador proteico de la misma, formando complejos inmunes solubles. La activación del complemento y depósito en los pequeños vasos sanguíneos atrae más neutrófilos y ocasiona liberación de enzimas proteolíticas, daño tisular e inflamación vascular manifestada como vasculitis de pequeños vasos, enfermedad del suero y reacción de Arthus.¹³

Reacciones mediadas por células T

Las reacciones tardías frecuentemente se asocian con modelos que implican unión no covalente. Un modelo es el de interacción farmacológica o también conocido como “concepto pi” en el que existe una estimulación directa del fármaco al receptor HLA o TCR, lo que lleva a la activación y proliferación de células T sin necesidad de un procesamiento previo y sin generación de metabolitos intermediarios.²⁷ Otro modelo, es el de repertorio de péptidos alterados, donde un fármaco se une de forma no covalente al HLA de la célula presentadora de antígeno y existe un cambio conformacional de péptidos que se reconocen como extraños y provocan una respuesta inmune celular.²² Las reacciones retardadas a la penicilina que se presentan después de seis horas de la

administración de una o múltiples dosis, son los exantemas maculopapulares o morbiliformes de forma más común. Las reacciones retardadas mediadas por células y que tienen compromiso sistémico incluyen reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés).³

Manifestaciones clínicas de la alergia a penicilina

La alergia a medicamentos, incluida la alergia a penicilina, puede clasificarse por su temporalidad en reacciones inmediatas y retardadas.²⁸

Una reacción inmediata ocurre en los primeros 60 min hasta las primeras 6 h, tras la ingesta del medicamento problema. Mientras que una reacción retardada superará los 60 minutos, hasta varias semanas.²⁹

Es importante determinar el tiempo de inicio, ya que puede dar pautas para inferir los mecanismos involucrados en el desarrollo del padecimiento; las reacciones inmediatas son mediadas por IgE, y las retardadas pueden ser mediadas por células T.³⁰

Las reacciones inmediatas también pueden estar dadas por los efectos tóxicos del fármaco, sin mecanismo inmunológico de fondo, el cuadro clínico con síntomas aislados como náusea, vómito, diarrea, o cefalea, nos marcará la pauta.²³

Las reacciones inmediatas mediadas por IgE (Gell-Coombs tipo I), tendrán un fenotipo clínico de reacción alérgica, manifestándose por urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, compromiso hemodinámico o incluso anafilaxia. En un estudio realizado en Reino Unido, se mostraron las asociaciones clínicas en porcentajes, siendo para urticaria/angioedema 57 %, compromiso vía aérea superior 36 %, compromiso vía aérea inferior 28 %, compromiso cardiovascular 21 %, síntomas gastrointestinales 7 %.³¹

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II, tras la formación de anticuerpos contra las membranas celulares, se traducen clínicamente como anemia hemolítica, trombocitopenia o petequias. El depósito de inmunocomplejos podrá manifestarse como vasculitis de pequeños vasos. Finalmente, las reacciones, mediadas por células T, pueden tomar de días a semanas en comenzar a manifestarse y generarán un espectro de manifestaciones que pueden ir desde las lesiones no complicadas como los exantemas maculopapulares y la urticaria retardada, hasta presentaciones más severas como Síndrome de DRESS, SSJ, NET, AGEP; las cuales podrían poner en riesgo la vida del paciente.³

Las reacciones graves que se presentan inmediatamente son anafilaxia, compromiso hemodinámico o respiratorio, angioedema, así como la urticaria generalizada. Mientras que, entre las reacciones graves, pero retardadas se incluyen el síndrome de DRESS, SSJ, NET, AGEP. De la misma manera las reacciones no severas, inmediatas incluyen la urticaria leve y el rash cutáneo inmediato; y las retardadas abarcarían el rash maculopapular y el rash benigno de la infancia.²²

Reactividad cruzada entre betalactámicos

Los betalactámicos incluyen las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y los monobactámicos. Todos ellos contienen el anillo β -lactámico, el cual es una amida cíclica con alta tensión anular y reactividad. Un resultado de esta reactividad es la formación de haptenos alergénicos *in vivo*, ya que algunas proteínas forman conjugados covalentes penicilina-proteína que inducen una respuesta alérgica. Las penicilinas poseen como estructura básica el ácido 6-aminopenicilánico, que se compone del anillo β -lactámico y el anillo tiazolidínico.³² La cadena lateral (R) es lo que las diferencia.³³

Las cefalosporinas se sintetizan a partir del anillo 7-aminocefalosporánico, que se conforma del anillo β -lactámico y el anillo dihidrotiazínico. La presencia de un átomo sulfuro en la posición 1 define al grupo de las cefalosporinas.³² Poseen dos cadenas laterales (R1 y R2); las modificaciones en estos grupos químicos resultan en cambios en el espectro de actividad antibiótica y en sus propiedades farmacocinéticas.^{33,34}

Los carbapenémicos, además del anillo β -lactámico, contienen una estructura similar al anillo tiazolidínico, pero con un átomo de carbono en lugar de sulfuro, unido por un enlace doble. Se diferencian de acuerdo con la cadena lateral R.³³ Los monobactámicos poseen un anillo β -lactámico monocíclico, no unido a otra estructura anular.^{1,3}

La reactividad cruzada entre los diferentes grupos de betalactámicos puede deberse tanto al propio anillo β -lactámico, al anillo tiazolidínico, al anillo dihidrotiazínico o a las cadenas laterales (R1 en las penicilinas o R1 y R2 en las cefalosporinas) como se muestra en el Cuadro 3. Las cadenas laterales contribuyen de forma significativa al reconocimiento inmunológico, por lo que son frecuentemente responsables de la verdadera reactividad cruzada.^{33,35}

La reactividad cruzada entre cefalosporinas, carbapenémicos y penicilinas, de acuerdo con diversas revisiones, se ha reportado en tasas tan bajas como 1 %. La reactividad entre cefalosporinas y penicilinas se considera menor a 2 %, excepto en aquellas aminopenicilinas y aminocefalosporinas que comparten grupo, para las cuales se han reportado porcentajes tan altos como 40 %. Entre las penicilinas y los carbapenémicos, la reactividad cruzada parece ser menor a 1 %, como se observa en la Figura 1.³⁴

Se han descrito las penicilinas y cefalosporinas con grupos R1 idénticos o similares. Por ejemplo, la cefalexina y el cefaclor tienen un grupo R1 idéntico al de la ampicilina; y el R1 de la amoxicilina es similar al de la piperacilina. Entre las penicilinas, la VK y la G tienen cadena lateral R similar.^{34,35}

Los datos referidos conciernen primariamente a la hipersensibilidad inmediata, aunque también se han reportado patrones similares en hipersensibilidad retardada no grave. La información respecto a las reacciones retardadas graves es limitada.³⁵

Diagnóstico

Evaluación inicial: ¿qué y cómo preguntar?

Como se ha mencionado antes, la prevalencia de alergia a la penicilina en la población general es 10 % aproximadamente, sin embargo, hasta en 90 % de casos se descarta la misma después de una evaluación adecuada,¹³ es por lo que una evaluación clínica minuciosa resulta indispensable.

El interrogatorio sobre las reacciones presentadas previamente es elemental, siendo importante hacer énfasis en los siguientes aspectos:

- *¿Hace cuánto tiempo presentó la reacción?* En reacciones de hipersensibilidad tipo 1 a penicilina, es común la pérdida de sensibilidad con el tiempo, 50 % a cinco años y hasta 80 % a los 10 años.
- *¿Qué síntomas presentó?* Rash, prurito, sensación de cuerpo extraño en faringe, angioedema, otras lesiones cutáneas, disnea, síncope hipotensión. Orientan sobre la

Cuadro 3. Grupos de betalactámicos que comparten cadenas laterales R1 idénticas

Amoxicilina	Ampicilina	Ceftriaxona			
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefoxitina	Cefamandole	Ceftazidima
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefaloridina	Cefonidic	Aztreonam
Cefatrizina	Cefradina	Cefditoren	Cefalotina		
	Cefaloglicina	Ceftizoxime			
	Loracarbef	Cefmenoxima			

Grupos de betalactámicos que comparten cadenas laterales R2 idénticas

Cefotetan		
Cefamandol	Cefaclor	Ceftibuten
Cefmetazol	Loracarbef	Ceftizoxima
Cefpiramida		

Se muestran agrupados los betalactámicos que comparten cadenas laterales R1 y R2 idénticas.

gravedad y tipo de reacción, en este caso mediada por IgE.

- *¿Dosis y vía de administración?* Se relaciona con el tiempo necesario a transcurrir para la presentación de síntomas de reacciones de tipo 1.
- *¿Tiempo transcurrido desde la administración hasta el inicio de los síntomas?* La reacción de hipersensibilidad tipo 1 se presenta dentro de las primeras dos horas como máximo, dependiendo de la vía de administración.
- *¿Manejo empleado para tratar la reacción?* Si respondió a tratamiento con epinefrina, antihistamínico o corticoides apoya el diagnóstico.
- *¿Cuál fue la indicación para el empleo de penicilina?* Existen reacciones cutáneas resultado de una infección viral o bacteriana subyacente, o bien que pueden desarrollarse tras la exposición a penicilina. (por ejemplo, infección por Epstein-Barr).²⁸

bajo, medio y alto. Con base en esta estadificación se puede determinar la acción a seguir (Cuadro 4).

- *Riesgo bajo:* síntomas no alérgicos aislados, antecedentes familiares de alergia a penicilina, prurito sin rash, reacciones mal caracterizadas, con más de 10 años atrás. La acción sugerida es la realización de una prueba de reto con amoxicilina, bajo vigilancia.
- *Riesgo intermedio:* si se presenta urticaria u otro tipo de rash pruriginoso o reacciones compatibles con hipersensibilidad tipo I, la acción sugerida sería la aplicación de pruebas cutáneas y posteriormente, prueba de reto con amoxicilina si estas son negativas.
- *Riesgo alto:* Si hay antecedente de anafilaxia, pruebas cutáneas positivas, reacciones recurrentes, reacciones a múltiples betalactámicos, síntomas de riesgo moderado, usuarios de oxígeno suplementario, función cardíaca comprometida y embarazadas, entonces el plan de acción para seguir sería buscar un tratamiento alternativo o un protocolo de desensibilización según sea el caso.¹

Estratificación de riesgo

Una vez obtenido el historial de alergia, se debe realizar la estratificación de riesgo, clasificándose en tres grupos: riesgo

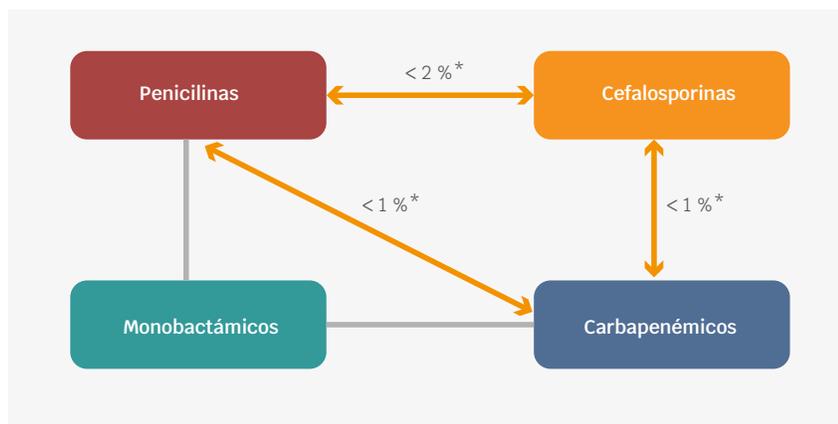


Figura 1. Tasas de reactividad cruzada entre betalactámicos. *Excepto para aminopenicilinas y cefalosporinas que comparten grupo.

Cuadro 4. Estratificación de riesgo. Se muestra cómo clasificar el riesgo de alergia a penicilina y la acción a tomar según sea el caso¹

	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Historial	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas no alérgicos aislados (gastrointestinales, cefalea) • Prurito sin rash. • Reacciones mal caracterizadas más de 10 años atrás 	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria u otro tipo de rash pruriginoso • Otras reacciones compatibles con reacciones mediadas por IgE 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Pruebas cutáneas positivas, reacciones recurrentes • Reacciones a múltiples betalactámicos. • Síntomas de riesgo moderado usuarios de oxígeno suplementario, función cardíaca comprometida y embarazadas.
Acción	Prueba de reto con amoxicilina bajo vigilancia	Pruebas cutáneas seguido de prueba de reto con amoxicilina si estas son negativas	Acción para seguir; tratamiento alternativo o desensibilización según el caso

Pruebas diagnósticas

Pruebas cutáneas

Estas se consideran de primera línea en la evaluación de alergia a penicilina mediada por IgE, con un valor predictivo negativo de 95 %.^{23,29} Pueden ser pruebas percutáneas, y si estas son negativas se procede a realizar pruebas intradérmicas.²⁹

Se recomienda realizarlas poco tiempo después que se produjo la reacción, ya que existe una reducción en la reactividad cutánea con el tiempo, disminuyendo la probabilidad de una respuesta positiva. Únicamente de 20 a 30 % de los pacientes con pruebas cutáneas positivas, siguen siéndolo 10 años después. Se recomienda esperar seis semanas después de la reacción alérgica para su realización, para evitar falsos negativos por un posible periodo refractario. Se pueden realizar si fuera necesario, sin embargo, si son negativas se recomienda volverlas a aplicar.²⁹

Las pruebas cutáneas se consideran seguras sin embargo pueden ocasionar reacciones sistémicas graves y por lo tanto deben realizarse por personal capacitado y contar con instalaciones y suministros necesarios para hacer frente a las complicaciones posibles incluyendo choque anafiláctico.²⁹

Pruebas epicutáneas

Estas deben incluir los determinantes alérgicos mayores y menores disponibles: bencilpenicilina, amoxicilina, así como el fármaco sospechoso. Deben realizarse con el medicamento en presentación líquida, se coloca una gota de este sobre la piel y se realiza una excoriación superficial sobre esta que involucre únicamente epidermis, considerándose un resultado positivo la aparición de una pápula 3 mm mayor al control negativo.²⁹

Pruebas intradérmicas

Esta debe realizarse si la prueba epicutánea fue negativa, inyectando 0.02-0.04 mL del medicamento a estudiar, en la cara volar del brazo para levantar una ampolla de 4 a 6 mm.

En casos con antecedentes de reacciones graves, las pruebas intradérmicas pueden comenzar con una dilución de 1/100 de la concentración del fármaco terapéutico, aumentando 10 veces hasta alcanzar una concentración no irritante. Un aumento en el tamaño de la ampolla de más de 3 mm desde la ampolla inicial con brote se considera positivo.²⁹

Prueba de reto con amoxicilina

Esta es una prueba definitiva para eliminar la sospecha y etiquetado de alergia a penicilina, esta se realiza en los pacientes con pruebas cutáneas negativas, así como en quienes tienen riesgo bajo sin necesidad de pruebas cutáneas previas. La combinación de pruebas cutáneas negativas con reto oral tiene un valor predictivo negativo mayor de 99 % en la exclusión de alergia a penicilina mediada por IgE.²³

Protocolo: Este puede realizarse en un solo paso o puede realizarse escalonadamente, como se muestra en la Figura 2.

Los pacientes que hayan presentado reacciones sistémicas como: Síndrome de DRESS, SEJ, NET, no deben someterse a ninguna prueba con uso de medicamentos, teniendo que buscar opciones diagnósticas mediante pruebas *in vitro*.²³

Las pruebas *in vitro* ofrecen el potencial de realizar el diagnóstico sin poner en riesgo al paciente, ya sea porque existe contraindicación para realizar pruebas *in vivo*, o bien cuando estas no son concluyentes. Al momento de elegir la prueba *in vitro* a realizar, debe tomarse en cuenta si la reacción presentada fue una reacción de hipersensibilidad inmediata o retardada, así como si se encuentra en fase aguda o de resolución.³⁰

Las pruebas *in vitro* para reacción de hipersensibilidad inmediata en fase aguda evalúan la activación de mastocitos y basófilos mediante la medición de mediadores inflamatorios como triptasa e histamina, el resultado depende de la vida media de estas moléculas, requieren una medición basal y no permiten la identificación del fármaco responsable por sí mismas. Durante la fase de resolución, las pruebas per-

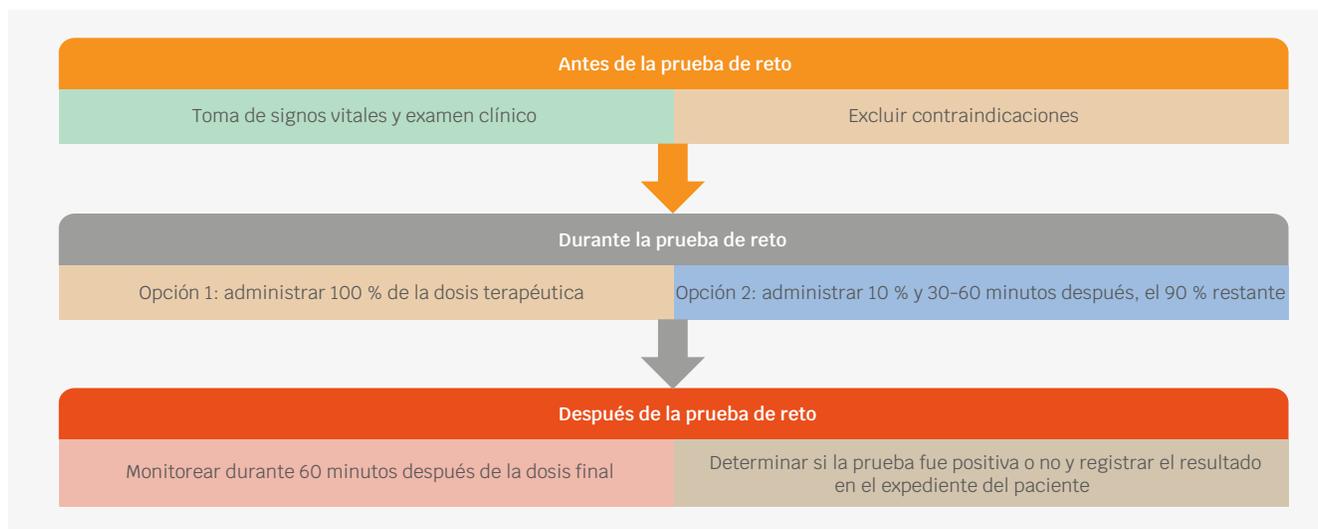


Figura 2. Protocolo prueba de reto: se muestran los pasos a seguir del protocolo propuesto.

miten identificar al fármaco responsable, dentro de estas, se incluye medición de IgE específica y prueba de activación de basófilos (BAT).³⁰

IgE específica

La medición de IgE en suero se realiza tradicionalmente mediante inmunoensayo de fase sólida (Inmuno-Cap), su rendimiento varía según el fármaco utilizado con un rango de positividad promedio de 28 a 85 % para betalactámicos, la inclusión de todos los fármacos sospechosos se ha asociado con aumento de la sensibilidad.³⁰ Mediante Inmuno-CAP, la sensibilidad frente a amoxicilina y bencilpenicilina se estimó en 65 %, mientras que la especificidad fue de hasta 95 %.²⁹

BAT, prueba de activación de basófilos

Mide la respuesta de los basófilos ante el entrecruzamiento de la IgE específica a su antígeno.³¹ Se apoya en la citometría de flujo, identificando y cuantificando la aparición de marcadores específicos de activación en la membrana celular.³² Para reacciones de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos se ha reportado sensibilidad de 22 a 55 % y especificidad de 80 a 97 % y también tiene un buen valor predictivo negativo. Es más sensible que la medición de la IgE específica, pero el uso de ambas pruebas permite diagnosticar a un mayor número de pacientes.^{31,33} La prueba de activación de basófilos es el único ensayo *in vitro* disponible para diagnosticar pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata al ácido clavulánico.³³

Desensibilización

La desensibilización es un procedimiento donde el paciente alérgico a un fármaco recibe una dosis subterapéutica del mismo (generalmente 1/10 000 de la dosis efectiva) bajo

vigilancia médica estrecha, con incremento progresivo de la dosis hasta lograr la administración de dosis efectivas de tratamiento induciendo una tolerancia temporal, generalmente de manera segura.³⁴

La base inmunológica de la desensibilización consiste en lograr una tolerancia temporal al disminuir la reactividad de células efectoras del sistema inmune como las células cebadas y basófilos, e incrementando las células reguladoras evitando la presentación de reacciones inmediatas.

Este método está indicado en los pacientes con alergia confirmada a penicilina dependiente de IgE, reacciones adversas inmediatas, incluida la anafilaxia, pacientes de alto riesgo en quienes no existe otra opción terapéutica, o ante patologías en las cuales la penicilina es el tratamiento de primera línea. La desensibilización está contraindicada en reacciones tardías mediadas por células T con afectación órgano-específica o reacción cutánea o sistémica grave (SJS, NET, AGEP, DRESS).³⁵

La primera desensibilización a la penicilina se atribuyó a O'Donovan durante la Segunda Guerra Mundial, el procedimiento se le hizo a un soldado que presentó anafilaxia con la penicilina intramuscular. La desensibilización fue realizada al añadir incrementos progresivos de penicilina oral a la leche, hasta que la dosis terapéutica se alcanzó sin presentar efectos secundarios. Se han establecido múltiples protocolos distintos para la desensibilización intravenosa y oral a penicilina con gran efectividad ante un éxito hasta de 100 %, permitiendo la administración de la dosis terapéutica del medicamento de primera línea, considerado barato y muy accesible.³

La desensibilización tiene efectos temporales que duran al menos dos vidas medias del medicamento, de manera que en caso de suspensión se pierde este efecto de tolerancia y es necesario repetir el proceso para lograr nuevamente la tole-

rancia al fármaco. La desensibilización empírica sin pruebas cutáneas positivas a penicilina requiere iniciar un abordaje una vez concluido el curso de tratamiento, para confirmar o descartar la alergia.³

Para la administración oral se recomienda ir duplicando la dosis con un intervalo de tiempo de 15 a 30 minutos entre cada una (Cuadro 5), las cuales se administran en miligramos y en su equivalente en unidades. Una unidad de penicilina equivale a 0.0006 mg. En la Figura 3 se muestra la forma de preparación de las soluciones para desensibilización intravenosa. Se preparan tres bolsas con concentraciones de fármaco en diluciones de 1:100, 1:10 y 1:1 en 12 pasos (Cuadro 6). Cada bolsa es administrada durante cuatro pasos, la dosis se va duplicando en cada paso, y la velocidad de infusión se incrementa cada 15 min. En caso de reacción adversa, se debe suspender la infusión hasta la resolución del evento adverso. Con ambos protocolos, 20 % de los pacientes presentan eventos adversos leves que permiten continuar con el procedimiento sin complicaciones importantes. La anafilaxia es rara, ocurriendo en menos de 1 % de los pacientes sometidos a desensibilización, y la dosis terapéutica se alcanza en más de 99 % de los pacientes, incluyendo aquellos con antecedente de anafilaxia.³

Desensibilización en pacientes embarazadas con sífilis
Un grupo candidato a la desensibilización a penicilina son

las pacientes embarazadas y con sífilis, por el alto riesgo de transmisión al producto, sobre todo en las primeras etapas de la infección. La penicilina es el único tratamiento efectivo para la sífilis de la mujer embarazada, debido a que otras opciones terapéuticas para esta enfermedad como las tetraciclinas están contraindicadas en este grupo de pacientes, o no son efectivas para evitar la infección congénita, como el caso de los macrólidos.³⁶

Por lo anterior, aunque la desensibilización expone a un riesgo de anafilaxia a la madre y al feto, está indicada debido a las complicaciones y el aumento en la morbilidad y mortalidad que se asocian con esta enfermedad en caso de no tratarse, dentro de las que se describen el aborto, parto prematuro, retraso en el crecimiento intrauterino, muerte perinatal y sífilis congénita.^{36,37}

La primera serie de desensibilizaciones a penicilina oral en 15 pacientes embarazadas con sífilis se describió en 1985 por Wendel. Un tercio de las pacientes desarrollaron eventos adversos leves durante el procedimiento y todas completaron la desensibilización con éxito.³⁸ Actualmente, la desensibilización oral en estas pacientes se considera segura, sin embargo, es importante el monitoreo estrecho, el diagnóstico y tratamiento inmediato de cualquier reacción adversa para evitar complicaciones materno-fetales.³⁸ En el Cuadro 7, se describe protocolo de desensibilización oral a penicilina en pacientes embarazadas con sífilis.

Cuadro 5. Protocolo de desensibilización oral a penicilina.

Paso	Dilución	Volumen	Dosis administrada		Dosis acumulativa	
1	0.5 mg/mL	0.1 mL	0.05 mg	80 UI	0.05 mg	80 UI
2	0.5 mg/mL	0.2 mL	0.1 mg	160 UI	0.15 mg	240 UI
3	0.5 mg/mL	0.4 mL	0.2 mg	320 UI	0.35 mg	560 UI
4	0.5 mg/mL	0.8 mL	0.4 mg	640 UI	0.75 mg	1200 UI
5	0.5 mg/mL	1.6 mL	0.8 mg	1280 UI	1.55 mg	2480 UI
6	0.5 mg/mL	3.2 mL	1.6 mg	2560 UI	3.15 mg	5040 UI
7	0.5 mg/mL	6.4 mL	3.2 mg	5120 UI	6.35 mg	10 160 UI
8	5 mg/mL	1.2 mL	6.0 mg	9600 UI	12.35 mg	19 760 UI
9	5 mg/mL	2.4 mL	12.0 mg	19 200 UI	24.35 mg	38 960 UI
10	5 mg/mL	4.8 mL	24.0 mg	38 400 UI	48.35 mg	77 360 UI
11	50 mg/mL	1.0 mL	50.0 mg	80 000 UI	98.35 mg	157 360 UI
12	50 mg/mL	2.0 mL	100.0 mg	160 000 UI	198.35 mg	317 360 UI
13	50 mg/mL	4.0 mL	200.0 mg	320 000 UI	398.35 mg	637 360 UI
14	50 mg/mL	8.0 mL	400.0 mg	640 000 UI	798.35 mg	1277 360 UI



Figura 3. Preparación de soluciones para la desensibilización intravenosa a penicilina

Conclusiones

El gremio médico está cada vez más informado en relación con la colocación de la etiqueta de alergia a penicilina a un paciente, sabiendo que no es para siempre. Deben reevaluarse en búsqueda de fenotipos de alergia a penicilina claramente definidos, de forma habitual por el equipo de inmunoalergólogos capacitados, en instalaciones seguras, con protocolos y el equipo necesario para catalogar entre otros, el estatus actual de sensibilización de cada paciente y la reactividad cruzada entre penicilinas. La información se debe consig-

nar en el expediente clínico del paciente y proporcionarle información clara y objetiva de su estado de sensibilización, implementando medidas de evitación y uso de pulseras o tarjetas informativas que pueda portar el paciente y su familia. Es importante trabajar en la estandarización de pruebas de laboratorio y pruebas cutáneas, así como en la obtención y elaboración de protocolos de investigación óptimos. El establecimiento de redes colaborativas entre hospitales de diferentes regiones permitirá ampliar el conocimiento en este tema tan importante.

Cuadro 6. Protocolo de desensibilización intravenoso a penicilina

Paso	Bolsa	Velocidad	Tiempo	Volumen infusión	Dosis administrada	Dosis acumulativa
1	1	2 mL/h	15 minutos	0.5 mL	200 UI	200 UI
2	1	5 mL/h	15 minutos	1.25 mL	500 UI	700 U
3	1	10 mL/h	15 minutos	2.5 mL	1000 UI	1700 U
4	1	20 mL/h	15 minutos	5 mL	2000 UI	3700 U
5	2	5 mL/h	15 minutos	1.25 mL	5000 UI	8700 U
6	2	10 mL/h	15 minutos	2.5 mL	10 000 UI	18 700 U
7	2	20 mL/h	15 minutos	5 mL	20 000 UI	38 700 U
8	2	40 mL/h	15 minutos	10 mL	40 000 UI	78 700 U
9	3	10 mL/h	15 minutos	2.5 mL	98 032.5 UI	176 732.5 U
10	3	20 mL/h	15 minutos	5 mL	196 065 UI	372 797.5 U
11	3	40 mL/h	15 minutos	10 mL	392 130 UI	764 927.5 U
12	3	80 mL/h	61.875 minutos	82.5 mL	3235 072.5 UI	4000 000 U

Cuadro 7. Protocolo de desensibilización oral a penicilina en pacientes embarazadas

Paso	Cantidad (UI/mL)	Volumen	Unidades	Dosis acumulativa
1	1 000	0.1 mL	100	100 UI
2	1 000	0.2 mL	200	300 UI
3	1 000	0.4 mL	400	700 UI
4	1 000	0.8 mL	800	1 500 UI
5	1 000	1.6 mL	1 600	3 100 UI
6	1 000	3.2 mL	3 200	6 300 UI
7	1 000	6.4 mL	6 400	12 700 UI
8	10 000	1.2 mL	12 000	24 700 UI
9	10 000	2.4 mL	24 000	48 700 UI
10	10 000	4.8 mL	48 000	96 700 UI
11	10 000	1.0 mL	80 000	176 700 UI
12	80 000	2.0 mL	160 000	336 700 UI
13	80 000	4.0 mL	320 000	656 700 UI
14	80 000	8.0 mL	640 000	1296 700 UI

Referencias

- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
- Baxter M, Bethune C, Powell R, Morgan M. Point prevalence of penicillin allergy in hospital inpatients. *J Hosp Infect*. 2020;106(1):65-70. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.06.016
- Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2338-51. DOI: 10.1056/NEJMr1807761
- Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA*. 2017;318(1):82-3. DOI: 10.1001/jama.2017.6510
- Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos [Beta-lactam antibiotics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.12.001
- Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. Los betalactámicos en la práctica clínica [Betactams in clinical practice]. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):1-9. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>
- Har D, Solensky R. Penicillin and beta-Lactam hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):643-62. DOI: 10.1016/j.iac.2017.07.001.
- Matas S, Broto M, Corominas M, Lleonart R, Babington R, Marco MP, et al. Immediate hypersensitivity to penicillins. Identification of a new antigenic determinant. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;148:17-23. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.08.024
- Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. 2016;71(9):1305-13. DOI: 10.1111/all.12881
- Shah NS, Ridgway JP, Pettit N, Fahrenbach J, Robicsek A. Documenting Penicillin allergy: the impact of inconsistency. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150514. DOI: 10.1371/journal.pone.0150514
- Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329-36. DOI: 10.1093/cid/cix794.
- Deshpande P, Hertzman RJ, Palubinsky AM, Giles JB, Karnes JH, Gibson A, et al. Immunopharmacogenomics: mechanisms of HLA-associated drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):607-15. DOI: 10.1002/cpt.2343
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002
- Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183-98. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
- Erffmeyer JE. Penicillin allergy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 1992;6(4):243-53. DOI:10.1089/pai.1992.6.243

16. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):537-44. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.459
17. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(1-2):84-97. DOI: 10.1007/s12016-011-8279-6
18. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):219-34; quiz 235. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.050
19. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):66-73. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.030
20. Pongdee T, Li JT. Evaluation and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):101-7. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.09.020.
21. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select.* 2020;4:11-43. DOI: 10.5414/ALX02104E
22. Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr.* 2019;42(6):192-9. DOI: 10.18773/austprescr.2019.065
23. 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):21. DOI: 10.1007/s11882-021-00997-x
24. 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.025
25. Fernandes R, Amador P, Prudêncio C. β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol.* 2013;24(1):7-17. DOI: 10.1097/MRM.0b013e3283587727
26. 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. DOI: 10.2147/JAA.S242061
27. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:72-81.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.027
28. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(5):295-300. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14111
29. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):300-27. DOI: 10.1111/cea.12468
30. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):56-65. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.022
31. Eberlein B, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Ferrer M, Rouzair P, et al. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease - an overview. *Allergo J Int.* 2016;25:106-13. DOI: 10.1007/s40629-016-0116-2
32. Mangodt EA, Van Gasse AL, Bastiaensen A, Decuyper II, Uyttebroek A, Faber M, et al. Flow-assisted basophil activation tests in immediate drug hypersensitivity: two decades of Antwerp experience. *Acta Clin Belg.* 2016;71(1):19-25. DOI: 10.1080/17843286.2015.1122871
33. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. BAT in the diagnosis of drug allergy: a novel tool in clinical daily practice. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):20. DOI: 10.1007/s11882-019-0852-8
34. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy.* 2020;75(2):273-88. DOI: 10.1111/all.13848
35. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):523-9. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.041
36. Fica A, Muñoz D, Rojas T, Sanzana C, Muñoz C. Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Report of two cases. *Rev Med Chil.* 2020;148(3):344-8. DOI: 10.4067/S0034-98872020000300344
37. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V. Penicillin skin testing, challenge, and desensitization in pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(10):1254-61.e3. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.11.067.
38. Pham MN, Ho HE, Desai M. Penicillin desensitization: treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):537-41. DOI: 10.1016/j.anai.2017.03.013
39. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009;41(7):816-9. DOI: 10.1038/ng.379
40. Puig M, Ananthula S, Venna R, Kumar Polumuri S, Mattson E, Walker LM, et al. Alterations in the HLA-B*57:01 immunopeptidome by flucloxacillin and immunogenicity of drug-haptenated peptides. *Front Immunol.* 2021;11:629399. DOI: 10.3389/fimmu.2020.629399
41. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology.* 2011;141(1):338-47. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.001
42. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut.* 2000;47(5):717-20. DOI: 10.1136/gut.47.5.717
43. Guéant JL, Romano A, Cornejo-García JA, Oussalah A, Chery C, Blanca-López N, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):253-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.047
44. Cornejo-García JA, Romano A, Guéant-Rodríguez RM, Oussalah A, Blanca-López N, Gaeta F, et al. A non-synonymous polymorphism

- in galectin-3 lectin domain is associated with allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(1):79-82. DOI: 10.1038/tpj.2015.24
45. Nicoletti P, Carr DF, Barrett S, McEvoy L, Friedmann PS, Shear NH, et al. Beta-lactam-induced immediate hypersensitivity reactions: a genome-wide association study of a deeply phenotyped cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1830-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.004
46. Krebs K, Bovijn J, Zheng N, Lepamets M, Censin JC, Jürgenson T, et al. Genome-wide study identifies association between HLA-B*55:01 and self-reported penicillin allergy. *Am J Hum Genet.* 2020;107(4):612-21. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.08.008
47. Singvijarn P, Manuyakorn W, Mahasirimongkol S, Wattanapokayakit S, Inunchot W, Wichukchinda N, et al. Association of HLA genotypes with beta-lactam antibiotic hypersensitivity in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):197-205. DOI: 10.12932/AP-271118-0449
-

ORCID

Margarita Ortega-Cisneros, 0000-0002-4285-6769; Victoria Leilani Moras-Villela, 0000-0002-0507-5816; Angélica Delgado-Bañuelos, 0000-0003-1096-6549; Ileana María Madrigal-Beas, 0000-0002-8359-3790; Yoal Aguilar-Chávez, 0000-0003-1643-5714; Itzel Vianey Ochoa-García, 0000-0002-5977-3230; Miguel Ángel Chávez-Meléndez, 0000-0002-4383-3665; Noemí Gómez-Hernández, 0000-0003-0802-9927