

Prevalencia de alergia a antibióticos, y asociación con asma y enfermedades alérgicas en niños de La Habana

Prevalence of Antibiotic Allergy and its Association with Asthma and Allergic Diseases in Preschool Children in Havana

Silvia Josefina Venero-Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5661-9043>

Viviam Bringues Menzie² <https://orcid.org/0000-0002-5401-5692>

María Teresa Méndez Ratger² <https://orcid.org/0000-0002-3774-7058>

Ahmed Fernández Casamayor² <https://orcid.org/0000-0002-9015-0023>

Julia Urbina Reinaldo³ <https://orcid.org/0000-0001-7233-1616>

Mirta Álvarez Castelló⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0370-3759>

Raúl Lázaro Castro Almarales⁵ <https://orcid.org/0000-0002-9344-473X>

Ramón Suárez-Medina¹ <https://orcid.org/0000-0002-5311-5237>

Andrew W Fogarty⁶ <https://orcid.org/0000-0001-9426-977X>

¹Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

²Servicio Municipal de Alergia de Arroyo Naranjo. La Habana, Cuba.

³Servicio Municipal de Alergia de La Lisa. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Calixto García, Departamento de Alergia. La Habana, Cuba.

⁵Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), Departamento de Alérgenos. La Habana, Cuba.

⁶Unidad de Investigación Biomédica de la División de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de Nottingham. Reino Unido.

*Autor para la correspondencia: silviavf@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La epidemiología de la alergia a los antibióticos en poblaciones ambulatorias es relativamente escasa.

Objetivo: Identificar la prevalencia de alergia a antibióticos, y su relación con asma y enfermedades alérgicas en niños preescolares de La Habana.

Métodos: Estudio transversal en 1106 niños de cinco a seis años residentes en La Habana, a partir de la base de datos del estudio "Historia natural de las sibilancias en una cohorte de lactantes cubanos". Se aplicó el cuestionario *International Study of Asthma and Allergies*. Se recogieron datos sobre factores sociodemográficos, y antecedentes familiares y personales de alergia. La prueba de hipótesis de asociación basada en la distribución χ^2 se utilizó para las tablas. Se obtuvieron las razones de prevalencia brutas y sus intervalos de confianza del 95 % para cada variable de exposición. Se consideró significación estadística cuando el valor asociado con la prueba fue $p < 0,05$.

Resultados: El 7 % tuvo diagnóstico médico de alergia a algún antibiótico en los últimos 12 meses, con la penicilina como la más frecuente (89,6 %) con respecto al cotrimoxazol, ciprofloxacino, eritromicina, doxiciclina y tetraciclina. En el 2,6 % de casos la alergia fue por la combinación de dos antibióticos. Hubo una discreta mayor prevalencia de alergia a antibióticos en pacientes con historia personal de eccema y asma. No se encontraron diferencias según sexo, uso frecuente de antibióticos, reacción adversa a los alimentos, alergia a insectos ni rinitis alérgica.

Conclusiones: La alergia a los antibióticos en preescolares es reportada por primera vez en La Habana. La alergia a antibióticos se asoció con antecedentes personales de asma y eccema.

Palabras clave: antibiótico; alergia a antibióticos; prevalencia; niños; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: The epidemiology of antibiotic allergy in outpatient populations is relatively scarce.

Objective: To identify the prevalence of antibiotic allergy and its relationship with asthma and allergic diseases in preschool children in Havana.

Methods: A cross-sectional study was conducted on 1106 children aged five to six years residing in Havana, using data from the “Natural History of Wheezing in a Cohort of Cuban Infants” study database. The International Study of Asthma and Allergies questionnaire was administered. Data were collected on sociodemographic factors and family and personal history of allergies. The hypothesis test of association based on the χ^2 distribution was used for the tables. Crude prevalence ratios and their 95% confidence intervals were obtained for each exposure variable. Statistical significance was considered when the p-value associated with the test was < 0.05 .

Results: Seven percent had a medical diagnosis of allergy to an antibiotic in the last 12 months, with penicillin being the most frequent (89.6%) compared to co-trimoxazole, ciprofloxacin, erythromycin, doxycycline, and tetracycline. In 2.6% of cases, the allergy was due to a combination of two antibiotics. There was a slightly higher prevalence of antibiotic allergy in patients with personal history of eczema and asthma. No differences were found according to sex, frequent antibiotic use, adverse food reactions, insect allergy, or allergic rhinitis.

Conclusions: Antibiotic allergy in preschool children is reported for the first time in Havana. Antibiotic allergy was associated with a personal history of asthma and eczema.

Keywords: antibiotic; antibiotic allergy; prevalence; children; Cuba.

Recibido: 18/07/2025

Aceptado: 11/09/2025

Introducción

La prescripción de antibióticos es una práctica médica frecuente y asociada a un elevado autorreporte de alergia, que conlleva a nefastas consecuencias para los individuos y la salud pública. Entre el 5 y 10 % de niños y adultos están etiquetados como alérgicos a los antibióticos (Aa).⁽¹⁾

Es lamentable que los diagnósticos se adquieran debido a las erupciones reportadas por los padres y se desestime, en su mayoría, la evaluación especializada para corroborar el diagnóstico. En aquellos casos donde se realiza las pruebas de confirmación, más del 90 % son capaces de tolerar el antibiótico.⁽²⁾ Aun así, los padres y muchos médicos perpetúan el diagnóstico hasta la adultez, asociado con una selección de antibióticos subóptima, tratamientos costosos, estadía hospitalaria prolongada, mayores tasas de readmisión y mayor prevalencia de organismos resistentes a los antibióticos.^(3,4)

En Cuba, el uso de antibióticos es elevado. Estudios de farmacovigilancia han identificado a los antimicrobianos como la causa más frecuente de reacciones adversas a medicamentos y con tendencia al ascenso.⁽⁵⁾ La prescripción elevada, el 90 % de los niños pequeños, el tipo de antibiótico, la vía utilizada, las infecciones virales frecuentes en esta etapa, que pueden actuar como un cofactor esencial en el desarrollo de reacciones alérgicas no inmediatas a antibióticos, pueden justificar su frecuencia, lo que contrasta con la insuficiencia de publicaciones sobre la prevalencia de alergia a este grupo farmacológico.^(5,6)

Se especula sobre una posible elevada presencia de la Aa, al tenerse en cuenta las altas prevalencias de otras enfermedades alérgicas como asma, eccema y rinitis en las etapas preescolar, escolar y adolescente.^(6,7,8,9,10) A esto se suma todo lo que entraña el tener el diagnóstico médico desde la etapa pediátrica y la presencia de un bloqueo por Estados Unidos de América por más de 60 años, con un impacto negativo tanto económico como

social. Esta situación ensombrece la adquisición de medicamentos sustitutivos, lo que contribuye al secundario aumento de la resistencia antimicrobiana.^(3,4,11) Por estas razones, adquiere importancia la realización de este trabajo que, como objetivo, persiguió identificar la prevalencia de alergia a antibióticos y su relación con asma y enfermedades alérgicas en niños preescolares de La Habana.

Métodos

Estudio epidemiológico transversal en 1106 niños entre cinco a seis años de edad, procedentes de 17 policlínicos de cuatro municipios de La Habana (Arroyo Naranjo, Cerro, Habana del Este y La Lisa). Todos los datos se obtuvieron de cuestionarios realizados entre marzo de 2015 y marzo de 2016, pertenecientes al estudio longitudinal prospectivo de base poblacional “Historia Natural de la Sibilancia en una cohorte de niños de La Habana, Cuba (HINASIC)” con el objetivo de estudiar los factores asociados a las enfermedades alérgicas y el asma.^(6,7) La información sobre el diseño metodológico de la cohorte, incluidos selección muestral, criterios de inclusión y exclusión, forman parte de una publicación previa.⁽⁶⁾

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités científicos del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana, Cuba, y de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nottingham, Reino Unido. El consentimiento oral y escrito se obtuvo desde el inicio del estudio por los guardianes legales de los niños. La investigación siguió las directrices STROBE para la comunicación de estudios observacionales.⁽¹²⁾

Recolección de datos

Se utilizó para la recogida de datos la aplicación del cuestionario ISAAC (*International Study of Asthma and allergies*), administrado por un entrevistador (pediatras o médicos

de familia) a padres o tutores, donde se incluyeron otras variables de interés por los investigadores. Se obtuvieron datos demográficos, síntomas, ambientales, tipo de familia (funcional y disfuncional), estilo de vida y mediciones antropométricas, tomadas al momento de la entrevista por personal entrenado y certificado. El 100 % de los cuestionarios fueron llenados de forma correcta.

La información se introdujo en una base de datos, limpia de errores obvios o no plausibles. Todo el análisis estadístico se realizó con Stata v.12 (StataCorp, Texas, USA) con comandos *Survey*, para permitir el uso del diseño muestral previsto, con las siguientes consideraciones:

- Se consideró la historia de Aa cuando se respondía de forma afirmativa por los padres o tutores: ¿Su niño(a) tuvo diagnóstico médico de alergia a antibiótico en los últimos 12 meses?
- Para explorar tipo de antibiótico causante se respondió: ¿A cuál o cuáles antibióticos hizo alergia? penicilina, cotrimoxazol, ciprofloxacina, eritromicina, doxiciclina y tetraciclina.
- Otros. Interpretando que el elegir al menos uno era motivo de la reacción alérgica. Se utiliza la respuesta afirmativa a Aa como variable dependiente.

Análisis de datos

Se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes como medidas de resumen para variables cualitativas. Bajo la premisa del cumplimiento de los criterios de causalidad para todos los factores considerados, se realizó análisis bivariado con el uso de prueba de hipótesis de asociación basada en distribución χ^2 para tablas 2x2, se obtuvieron razones de prevalencia (RP) crudas y sus intervalos de confianza del 95 % para cada variable de exposición, y se consideró significación estadística cuando el valor p asociado

a la prueba fue $< 0,05$. Se incluyeron como variables de confusión: municipio de residencia y exposición al humo ambiental de tabaco.

Resultados

Se incluyó un total de 1106 niños en el análisis. Las madres emitieron la información en el 91,1 %. Se describen las características de los participantes en la tabla 1. El 50,6 % fueron varones, más del 80 % de las madres presentó un elevado nivel educacional y existió predominio de las familias funcionales (87,6 %).

En el 7 % fue reportado el diagnóstico médico de alergia a antibióticos en los últimos 12 meses. El 89,6 % refirió a la penicilina como la causante de la alergia, lo que significó una prevalencia poblacional de 6,2 %, seguido en orden decreciente por cotrimoxazol, eritromicina (4,0 %) y ciprofloxacino (1,3 %).

Tabla 1 - Característica de la población de estudio

Variables	Categorías	No.	%
Sexo	Masculino	434	50,6
	Femenino	423	49,4
Color de piel	Blanca	399	46,6
	Mestiza	350	40,8
	Negra	108	12,6
Municipio	Habana del Este	253	29,5
	Cerro	111	13,0
	La Lisa	111	13,0
	Arroyo Naranjo	382	44,6
Nivel educacional madre	Primaria/Secundaria	161	18,8
	Preuniversitario	501	58,4
	Universitario	195	22,8

	No	397	46,3
Fumadores en el hogar	Sí	429	50,1
	No	428	49,9
Tipo de familia	Funcional	751	87,6
	Disfuncional	106	12,4

El 2,6 % de los niños presentaron la reacción alérgica a más de un antibiótico. La combinación de penicilina/eritromicina y penicilina/ciprofloxacino fueron las encontradas (1,3 %).

Se presentó un ligero incremento de la prevalencia de Aa en los niños con diagnósticos médicos personales de eccema (1,7 %; 95 % IC: 1,1-2,7) y asma (1,8 %; 95 % IC: 1,1-2,7), pero no con relación al sexo, al uso frecuente de antibiótico, a reacciones adversas a alimentos, a alergia a picadura de insectos, ni rinitis alérgica (tabla 2).

Tabla 2 - Factores asociados a alergia a antibióticos

Factores	Categorías	No. (%)	RP (IC 95 %)	X ² (p)
Antecedentes familiares de enfermedades alérgicas	Sí	51 (7,5)	1,2 (0,8-1,9)	0,70 (0,402)
	No	632 (92,5)	1,00	
Eccema	Sí	39 (9,5)	1,7 (1,1-2,7)	6,36 (0,011)
	No	373 (90,5)	1,00	
Asma	Sí	40 (9,5)	1,8 (1,1-2,7)	6,67 (0,011)
	No	382 (90,5)	1,00	
Alergia a picadura de insectos	Sí	44 (8,5)	1,5 (1,0-2,3)	3,59 (0,05)
	No	473 (91,5)	1,00	

Nota: Variables de confusión: municipio de residencia y exposición al humo ambiental.

Leyenda: RP, razón de prevalencias. IC, intervalo de confianza. X² (p): valor de estadígrafo de la prueba de asociación basada en distribución de probabilidad X² y su valor de significación asociado.

Discusión

La utilización de los datos de la cohorte HINASIC ha permitido obtener por primera vez la prevalencia de la alergia a los antibióticos en escolares de La Habana, donde las causantes más frecuentes son las penicilinas y su presencia se asocia de forma positiva a los antecedentes de enfermedades alérgicas.

Los estudios epidemiológicos en niños con alergia a los antibióticos son escasos y están llenos de incoherencias. Hasta donde se conoce, la mayoría de los datos provienen del análisis de registros de reacciones adversas a medicamentos, de las atenciones médicas de urgencias, de los servicios de alergias u hospitalizaciones. De ahí que resultados comparativos entre diferentes investigaciones, con la base poblacional estudiada, pudieran tener sesgos importantes.

Aun así, las cifras obtenidas se ubican dentro de las estimaciones de prevalencia de Aa a nivel internacional, obtenidos del análisis de los registros de las reacciones adversas a medicamentos donde, según la fuente, los valores oscilan entre el 4 y el 20 % en pacientes ambulatorios, y entre el 3 y el 25 % en hospitalizados; y entre la prevalencia de alergia a medicamentos (AD), según la encuesta de consumo de medicamentos, donde se estima alrededor del 7 y el 14 % entre la población general y los pacientes hospitalizados, respectivamente.^(13,14,15)

En Cuba, varios estudios identifican a los antimicrobianos como la principal causa de reacciones adversas a medicamentos.^(16,17,18) Orta y otros,⁽¹⁶⁾ por ejemplo, al analizar la base de datos nacional de farmacovigilancia, refirieron que los antibióticos representan el 86,5 % de las reacciones adversas a medicamentos, con mayor afectación en las edades pediátricas (27 %) y a la penicilina G (24,1 %), así como una tendencia al incremento del 51,0 % entre 2003 y 2012.

En como Estados Unidos de América, Lovegrove y otros⁽¹⁹⁾ señalaron que, entre 2011 y 2015, el 46 % de las visitas a servicios de urgencia fueron realizadas por eventos adversos a antibióticos en menores de 19 años, con la mayor frecuencia en los menores de dos años, y donde el 86,1 % correspondió a una reacción alérgica. La amoxicilina fue el antibiótico más común implicado entre los niños de ≤ 9 años.

Los antibióticos β -lactámicos representan una de las opciones terapéuticas más importantes en la medicina actual. Desde que comenzaron a utilizarse se han descrito reacciones alérgicas a estos fármacos, se mantienen en la actualidad como la causa más frecuente de reacción alérgica a fármacos mediada por un mecanismo inmunológico.⁽²⁰⁾ Se estima que a nivel global la prevalencia oscila entre el 8 y el 15 %, cifras algo superiores a la obtenidas en este trabajo.^(1,15,16,20,21,22)

Encontrar escolares con alergia a más de un antibiótico fue un hallazgo no esperado. Constituye un tema poco conocido y se plantea que su presencia a estas edades pediátricas es desafiante, en especial frente a un niño con serias complicaciones por su enfermedad y con un uso indispensable de drogas; por ejemplo, en enfermos de fibrosis quística. Según las referencias, este padecimiento se encuentra a edades mayores dado que se necesita una cantidad creciente de exposiciones a los fármacos.⁽²³⁾

En fecha reciente, el desarrollo de un estudio en Ankara, Turquía, dirigido por el Departamento de Alergia e Inmunología, identificó un 8,3 % de niños con hipersensibilidad a dos o más drogas entre los años 2011 y 2016; con una media de edad de 7,8 años, predominio en varones y los antibióticos fueron los medicamentos más frecuentes. Luego de realizar pruebas confirmatorias, solo el 2,7 % presentó verdaderas alergias.⁽²⁴⁾

Según datos analizados de la base de datos de registros médicos en América del Norte y Europa, aproximadamente entre el 2 y el 5 % de la población que solicita atención médica puede tener el síndrome de alergia a múltiples fármacos, y los mayores índices se observaron en pacientes hospitalizados.⁽²⁵⁾ Shenoy y otros⁽²⁵⁾ reportaron que en cerca del 2 % de los casos la reactividad cruzada ocurre entre penicilinas y cefalosporinas.

La asociación entre la presencia de otras alergias y la alergia a antibióticos fue encontrada en este trabajo, lo que apoya el rol de la genética en el desarrollo de estas afecciones.^(26,27,28,29,30)

En un estudio de casos y controles, realizado por Rodríguez-Santos y otros⁽²⁷⁾ en la provincia de Camagüey, Cuba, luego del análisis de la sensibilización a los alérgenos de las penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas, la sensibilización es

encontrada en 24,2 % del total de los pacientes y se asocia de forma positiva con el antecedente referido de alergia al antibiótico (OR de 5,21).

La Aa asociada a la alergia a alimentos no fue encontrada en este trabajo. *Ahmadizar* y otros,⁽²⁸⁾ en el reciente metaanálisis realizado, identificaron un riesgo de asociación de 1,42 veces la probabilidad de desarrollo de la alergia a alimentos. Es probable que la presencia de residuos antibacterianos y antibióticos en los alimentos para los animales, que a su vez son consumidos por los humanos, pudiera actuar como desencadenante de los síntomas atópicos.

El antecedente de familiares con alguna enfermedad atópica es otra asociación negativa identificada en este trabajo y similar a los resultados de varios estudios.^(20,30) *Reza* y otros⁽³⁰⁾ identificaron, en pacientes confirmados con alergia a antibióticos, el 75 % de antecedentes de otras alergias y el 12 % con antecedentes familiares, pero sin diferencias significativas entre los alérgicos y los no alérgicos. Todo lo cual sugiere que es un tema que necesita mayor estudio.

Como principal limitación, este trabajo se basó en respuestas a un cuestionario, donde se recogió el antecedente de diagnóstico dado por un médico, pero que no contó con el uso de pruebas confirmatorias para obtener el diagnóstico de alergia a antibióticos y puede ser refutado de hacerse este procedimiento.⁽²⁰⁾ No obstante, los datos son valiosos dado que fueron obtenidos por un personal médico altamente calificado y constituye, además, el primer estudio poblacional realizado en este medio.

Se concluye que la alergia a antibióticos, y fundamentalmente a las penicilinas, constituye un problema de salud en los niños de La Habana, con una magnitud comparable con la conocida internacionalmente, y se asocia a los antecedentes personales de asma y eccema. La indicación de antibióticos en asmáticos a esta edad deberá realizarse con cautela. Es probable que se necesite una mejor evaluación clínica antes del diagnóstico de la alergia a antibióticos, en tanto no se disponga de pruebas especializadas.

Agradecimientos

Al Grupo de estudio HINASIC (Historia Natural de la Sibilancia en La Habana, Cuba) conformado por los siguientes integrantes:

- Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología: Silvia Josefina Venero-Fernández, Ramón Suárez-Medina, Hermes Fundora-Hernández, Lenina Menocal-Heredia, Yuria Isabel Caraballo-Sánchez, Félix Manuel Rosado-García, Patricia Varona-Pérez, Lourdes Batista-Gutiérrez, María del Carmen Hinojosa-Álvarez.
- Hospital Universitario Pediátrico Docente Centro Habana: Regla N. Rivero, Javier Muñoz-Pérez, Caridad González-Morfa, Gladys Abreu- Suárez, José González-Valdés.
- Municipio Arroyo Naranjo: Esperanza de la Caridad Mora-Faife, Damaris Zaldívar-Ricardo, María Teresa Méndez-Ratger, Amed Fernández-Casamayor, Gisela Álvarez-Valdez, Anadelis Alfonso-Hernández, Roberto Hidalgo-Mederos, Nereida Calderin-Martínez, Jorge Antonio Febles-del Toro, Danay Silva, Violeta Suárez-Angelo, Noelvis Zayas-Mompie, Grisel M. Esquivel-Barrios, Zoe de los Ángeles Figueroa-Barreto, Olga Lidia Negrin-Molina, Odalis Kessell-Díaz, Mariela de la Caridad Hernández-González, Dulcima Casanave-Guarnaluce, Gretel Comas-Fonseca, Vilma Álvarez-Valdez, María Engracia-Báez Rodríguez, Felicia Sánchez-Cardentey, Nieves Sardinias-Báez, Roberto Esteban Márquez-Solís, Marlene Flores-Carballosa, Nagaby Gómez- Baro, Ivette Castillo-Aguilar, Elmis Rita Martínez, Libertad Osorio, Sandra María Arenas-Pérez, Niurka Fernández-Anaya, Damaris Valle-Santiesteban, Saray Hernández-Suzarte.
- Municipio La Lisa: Gladys García-García, María de Lourdes Ortiz-Hernández, María Antonia Betancourt-López, Marlén Batista-Cedeño, Iris Alfonso-Castellanos, Leticia Gómez-García, Ernesto Rafael Gutiérrez-Mendoza, María Luisa Loynaz-González, Nibenia Rodríguez-Trujillo, Yanet Pozo-Herrera, Víctor Manuel Montejo-Guerra, Julia Urbina-Reynaldo, Valentina Gómez-Suliman, Caridad Alicia Rodríguez-Aragón, Regla de la Caridad Coronado-Estévez, Mayra Acosta-Vázquez, Zunilda Verdecia-Pérez, Cecilia Sánchez-Quiala, Bárbara Corona-Tamayo.

- Municipio Cerro: Yanelis de los Ángeles Estrada Rondón, Claudia Matos-Ramos, Beatriz Arzuaga-Tartabull, Marilyn Hernández-Sánchez, Tamara Valdés-Cadena, Aida Damas-Martínez, Marilyn González-Menéndez, Mercedes Peñalver-Pérez, Teresa Boffill-Rovira, Ivette González-Yee, Iris Deivi Fernández-Barallobre, Yudith Hurtado-Navarro, María de los Ángeles Ruiz-Orveira, Margarita Marlene Fernández-Suárez, Leticia Delgado-Mesa, Regla María Romillo-Pérez, Yaimara Ramos-Infante, Yadriana Galán-Rodríguez, Laura Medina-Peña, Annia Silva-Socarrás.
- Municipio Habana del Este: Liem Gómez-Marrero, Sarahí Castillo-Martínez, Ileana Ávila-Rodríguez, Magalys Navarro-Ruiz, Kirenia Díaz-Hernández, Iluska de La Torre-Suárez, Gilberto Roque-Pereira, Yamilet Corona-Carnero, Idania González-Fernández, Fidelia Romeu-Ravelo, Regla Hernández-Ponce, Teresa Serrano-González, Dulce Romeo-Cepero, Caridad González Leiva, Teresa de Jesús Cobas Espino, Nuris-Fajardo, Midiala Pérez-Arcia, Sarahy Díaz-Araujo, Yanet Medina-Lescay, Sandra Collazo-Rodríguez, Julia Amparo Griñán-Ramos, Teresa Serrano-González, Beatriz Lazo-Vázquez, Tania Pupo-Portal, Nidia Leyva-Porra, Odalys Pacheco-Mesa, Martha Rizo-Ramos, Yaneysi Vallafuerte-Pérez, Aliniuska de La Paz-Arias, Yusimí Calzado-Herrera, Martha Nidia Rizo-Ramos, Guillermo Verdecia, Mayté B García-Sotolongo, Juana F Abreu-Quijano, Cristina Armona-Araujo, Norma Fernández-Vidal, Sara B Méndez-Machado, Elizabeth Ojeda-Pacheco.

Gracias también a los familiares y los niños que han participado en el estudio, además de los directores municipales de salud pública y a los trabajadores de laboratorios, quienes han permitido el soporte de esta investigación.

Referencias bibliográficas

1. Li PH, Yeung HHF, Lau CS, Au EYL. Prevalence, incidence, and sensitization profile of beta-lactam antibiotic allergy in Hong Kong. JAMA Netw. Open. 2020;3:e204199. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4199>

2. Prieto A, Muñoz C, Bogas G, Fernández-Santamaría R, Palomares F, Mayorga C, et al. Single-dose prolonged drug provocation test, without previous skin testing, is safe for diagnosing children with mild non-immediate reactions to beta-lactams. *Allergy*. 2021 Aug;76(8):2544-54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14800>
3. 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. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(4):452-62.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.017>
4. Hui-Chih Wu J, Langford BJ, Schwartz KL, Zvonar R, Raybardhan S, Leung V, et al. Potential negative effects of antimicrobial allergy labelling on patient care: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm*. 2018 Jan-Feb [acceso 03/07/2021];71(1):29-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842048/>
5. Alfonso Orta I, Toledo Romaní ME, Coutín Marie G, García Fariñas A, González Cruz R, Jiménez López G. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012). *Rev Salud pública*. 2016 [acceso 09/10/2021];42(2):294-305. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjkrvuzuYH0AhUUTjABHXHyAZ0QFnoECAMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.redalyc.org%2Fpdf%2F214%2F21444932012.pdf&usq=AOvVaw0D7LeKiioMub2zTKe4fOtU>
6. Venero-Fernández SJ, Suárez-Medina R, Mora-Faife EC, García-García G, Valle Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM*. 2013 Nov;106(11):1023-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct143>
7. Suárez-Medina R, Venero-Fernández SJ, de la Mora-Faife E, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for eczema in infants born in Cuba: a population-based cross-sectional study. *BMC Dermatol*. 2014 Mar [acceso 15/09/2021];14(6):14. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-5945/14/6>
8. Venero-Fernández SJ, Varona-Pérez P, Fabre-Ortiz D, Suárez-Medina R, Bonet -Gorbea M, Molina-Esquivel E, et al. Bronchial asthma accesond rhinitis in schoolboys from

Havana City (2001 to 2002). Rev Cub Hig Epid. 2019 [acceso 09/10/2021];47(1). Disponible en: <http://www.inhem.sld.cu/boletin%20infohem/boletin19.htm>

9. Varona Pérez P, Fabré Ortiz DE, Venero Fernández SJ, Suárez Medina R, Molina Esquivel E, Romero Placeres M. Rinitis alérgica, prevalencia y factores de riesgo en adolescentes cubanos. Rev Cub Hig Epid. 2014 [acceso 09/10/2021];52(3):330-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hie/v52n3/hig06314.pdf>

10. Varona Pérez P, Fabré Ortiz D, Águila de la Coba R, Corona B, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R. Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica en niños y adolescentes en La Habana (2002-2003). Rev Cub Med Gen Integ. 2012 [acceso 09/10/2021];28(1):42-51. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v28n1/mgi06112.pdf>

11. Ruiz-González L, Piñera-Castro H, Smith-Groba J. Impacto del bloqueo estadounidense sobre el sistema cubano de salud en la última década. Rev Cub Med Mil. 2023 [acceso 14/04/2023];52(1). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2469>

12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007 [acceso 03/07/2022];335:806-8. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/335/7624/806>

13. World Health Organization (WHO). WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation; 2018 [acceso 03/04/2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>

14. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: How the European Union pharmacovigilance system Works. Drug Saf. 2017 Oct;40(10):855-69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8>

15. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019;393(10167):183-98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)

16. Alfonso Orta I, Toledo Romaní ME, Coutín Marie G, García Fariñas A, González Cruz R, Jiménez López G. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012). Rev

Cubana Salud Pública. 2016 Jun [acceso 05/11/2021];42(2):294-305. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012&lng=es

17. Lara H, Miranda O, Casamayor Z, Nápoles M, Calzadilla V, Sotolongo T. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en servicios de terapia. Rev Cub Med Milit. 2008 [acceso 05/02/2021];37(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-5572008000400007&lng=es&nrm=iso&tIng=es

18. Rodríguez B, Baute M, Fernández DR, Villazón KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Cienfuegos, 2005-2010. Rev Cub Farm. 2012 [acceso 05/04/2021];46(supl.1):1-16. Disponible en: https://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/124_comportamiento_de_ram_cienfuegos_adoptado.pdf

19. Lovegrove MC, Geller AI, Fleming-Dutra KE, Shehab N, Sapiano MRP, Budnitz DS. US emergency department visits for adverse drug events from antibiotics in children, 2011-2015. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2019;8(5):384-91. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy066>

20. Macy EN, Adkinson FJ. The evolution of our understanding of penicillin allergy: 1942 to 2022. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Feb;11(2):405-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.09.006>

21. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. N Engl J Med. 2019;381(24):2338-51. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1807761>

22. Bouguila JB, Fathall N, Tej A, Kebaili R, Ouni B, Ben Salem C, et al. A challenging case of multiple-drug intolerance syndrome in a child. Acta Scientific Paediatrics. 2018 [acceso 03/09/2021];11. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjfhsDlviH0AhV8TDABHYK8DEQQFnoECAYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.actascientific.com%2FASPE%2Fpdf%2FASPE-01-0004.pdf&usg=AOvVaw2Ubeqr-cDpiSG98C8qjEVJ>

23. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Multiple drug intolerance síndrome; 2019 [acceso 03/09/2021]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/multiple-drug-intolerance>
24. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Toyran M. Proven immunologically-mediated drug hypersensitivity in children with a history of multiple drug intolerances. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):73-8.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.09.447>
25. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283>
26. Huang CZ, Yang J, Qiao HL, Jia LJ. Polymorphisms and haplotype analysis of IL-4Ralpha Q576R and I75V in patients with penicillin allergy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:895-902. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0659-y>
27. Rodríguez-Santos O, Olea-Zapata R, Vite-Juárez NE, Gonzales-Saravia CA, Rojas-Galarza RA, Laurrabaquio-Miranda AM. Sensibilización a los alérgenos de las penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas. *Vaccimonitor*. 2018 ene-abr [acceso 03/09/2021];27(1) Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cATcQFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fvaccimonitor.finlay.edu.cu%2Findex.php%2Fvaccimonitor%2Fissue%2Fview%2F30&usg=AOvVaw17IJR0xxH_p93KDE4r3u5z
28. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Lang JE, Garssen J, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. *Allergy*. 2018;73(5):971-86. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13332>
29. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2022;85(3):213-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>
30. Reza Fazlollahi M, Bidad K, Shokouhi R, Dashti R, Nabavi M, Movahedi M, et al. Frequency and risk factors of penicillin and amoxicillin allergy in suspected patients with

drug allergy. Arch Iran Med. 2017 [acceso 03/09/2021];20(1):34-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112529/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Silvia Josefina Venero Fernández.

Curación de datos: Ramón Suárez Medina.

Análisis formal: Ramón Suárez Medina.

Investigación: Viviam Bringues Menzie, María Teresa Méndez Ratger, Amed Fernández Casamayor y Julia Urbina Reinaldo.

Metodología: Silvia Josefina Venero Fernández, Viviam Bringues Menzie, María Teresa Méndez Ratger, Amed Fernández Casamayor y Julia Urbina Reinaldo.

Administración del proyecto: Silvia Josefina Venero Fernández.

Redacción-borrador original: Silvia Josefina Venero Fernández, Ramón Suárez Medina, Viviam Bringues Menzie, María Teresa Méndez Ratger, Amed Fernández Casamayor, Julia Urbina Reinaldo, Mirtha Álvarez Castelló, Raúl Lázaro Castro Almarales y Andrew Fogarty.

Redacción-revisión y edición: Silvia Josefina Venero Fernández, Ramón Suárez Medina, Viviam Bringues Menzie, María Teresa Méndez Ratger, Amed Fernández Casamayor, Julia Urbina Reinaldo, Mirtha Álvarez Castelló, Raúl Lázaro Castro Almarales y Andrew Fogarty.

Financiación

La Wellcome Trust (código de financiación otorgada 090375); Fundación Caritativa del Hospital Universitario de Nottingham; la Unidad de Investigaciones Biomédicas

Respiratorias de Nottingham y el Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana (Cuba) financiaron esta investigación.