

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL



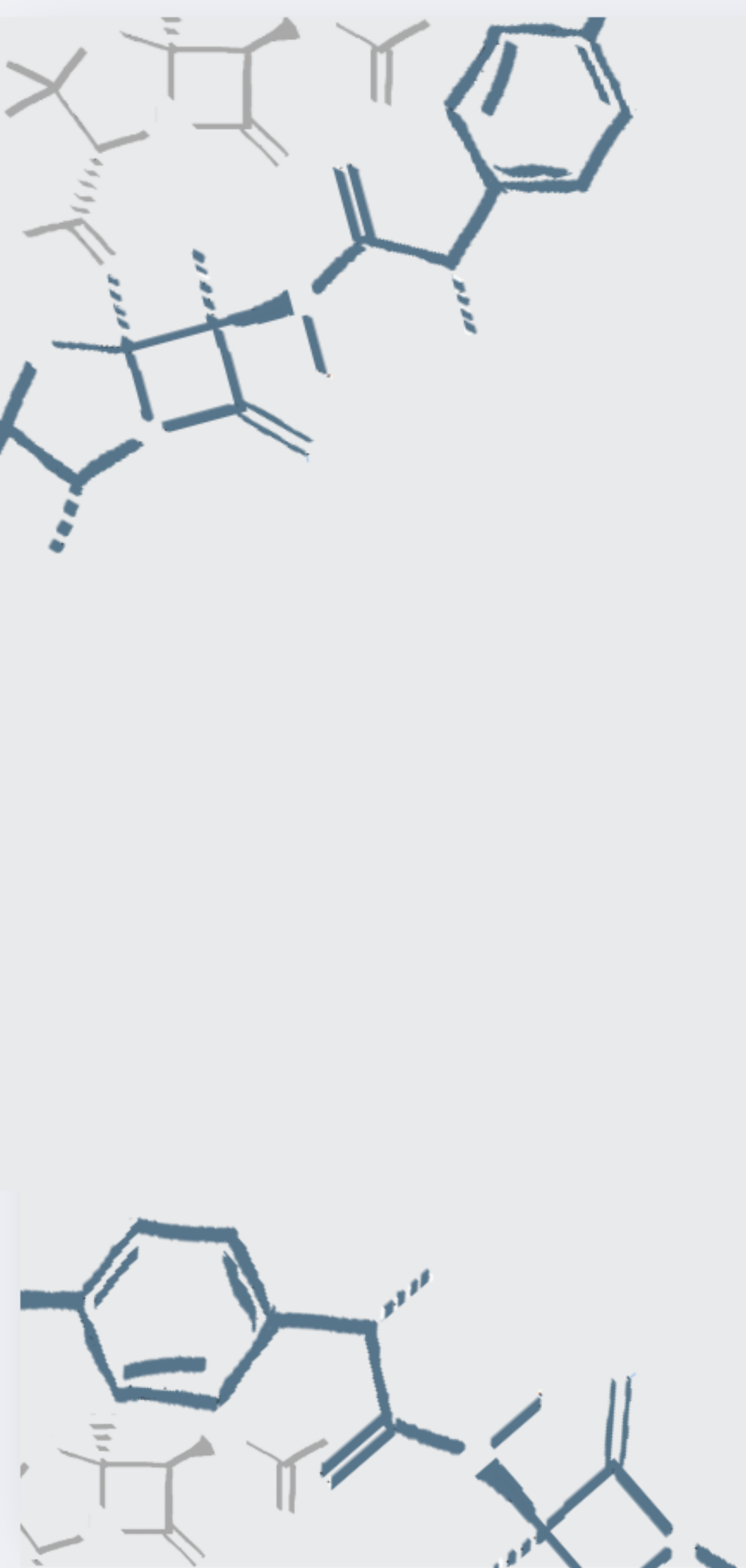
**Detección de falsos positivos en pacientes
con alertas electrónicas de alergia a
betalactámicos en las historias clínicas**



GUSTAVO J. MOLINA MOLINA
MARZO 2025

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona





*Detección de falsos positivos en pacientes con alertas
electrónicas de alergia a betalactámicos en las historias clínicas*

GUSTAVO J.
MOLINA MOLINA

Gustavo Jorge Molina Molina

**Detección de falsos positivos en pacientes con alertas
electrónicas de alergia a betalactámicos en las historias
clínicas**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por la Dra. M Antonieta Agustí Escasany y la Dra. Victòria Cardona Dahl

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia



Barcelona

2025



Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

La Dra. Victòria Cardona Dahl, jefa del Servicio de Alergología del Hospital Vall d'Hebron y la Dra.M. Antonieta Agustí Escasany, profesora titular del Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, presentada per Gustavo Jorge Molina Molina, con título: “Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a betalactámicos en las historias clínicas” ha sido realizada bajo su dirección.

Y para que conste a efectos oportunos, firman el presente certificado en Barcelona a 17 de marzo de 2025.



Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Memoria presentada por Gustavo Jorge Molina Molina para optar al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

El trabajo “Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a betalactámicos en las historias clínicas” ha sido realizado en el Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia y en el Servicio de Alergolología, Unitat Docent de la Vall d’Hebron bajo la dirección de las Dras. M Antonieta Agustí Escasany y Victòria Cardona Dahl.

Barcelona, 17 de marzo de 2025

Doctorando

A los que creyeron en mí

¿Por qué nos caemos?,

Para aprender a levantarnos—Thomas Wayne

Ocupar-se,

no preocupar-se—Anna Vidal Cals

Cuando realmente lo necesites,

encontrarás dentro de ti un gigante que no esperabas—Antonio Molina Sánchez

AGRADECIMIENTOS

Aunque pudiera parecer que estas páginas son el final del camino, no me siento así en absoluto. Siento que una etapa termina, pero otra comienza, una puerta que se cierra y otras tantas que se abren.

Aunque la satisfacción me invade al concluir este trabajo, creo que es necesario aprovechar este espacio para darles las gracias a las personas que me han acompañado a lo largo de este camino.

En primer lugar, quería darles las gracias a mis directoras, Antònia y Vicky por ser mis guías en este proceso. Por compartir conmigo el entusiasmo por la investigación, por ayudarme a ser riguroso, paciente y ayudarme a dar un paso atrás para poner los problemas en perspectiva cuando el caos parecía abundar. También daros las gracias por tener la mano siempre tendida, listas para una reunión extra para comentar dudas siempre que hiciera falta, así como por vuestro apoyo inestimable pues seis ojos ven más que dos.

A Xavi Vidal, por su paciencia cuando la estadística se me resistía. Por esos emails detallados punto por punto con todas las preguntas que te hacía. Sin ti, este proyecto no sería lo que es.

Darles las gracias a mis mentores, las personas que me sumergieron en el mundo de la Alergología y me contagiaron su amor e interés por esta especialidad con firmeza y afecto. Olga, Mar, Anna, Moisés, Alba, Teresa y Blanca, también formáis parte de esto; gracias de corazón.

Mención honorífica a mi tándem, mi antigua R4. Paula, por muy oscuro que fuera el camino, tortuoso y lleno de espinas, nuestras risas cómplices, el humor negro, los memes a horas intempestivas y los cócteles a medianoche han creado una amistad y un apoyo que siempre he tenido presente. En parte, por ti, soy el médico y compañero que aspiraba a ser; gracias.

Manuel, tras mucho trabajo con arepas y hamburguesas después de que Pau se durmiera, pudimos hacer sesiones de trabajo nocturnas muy productivas, con festivo resultado. Gracias también a ti por tu paciencia, ánimo y consuelo cuando me hizo falta.

Todo esto habría sido imposible, sin la intervención de aquellas personas que ayudaron a forjarme para llegar hasta aquí, mi familia.

Dar las gracias a mi madre, cuyo apoyo siempre estuvo de fondo cuando hubo altibajos, aunque no comprendiera demasiado bien los pormenores, nunca se apartó de mi vista.

A mi padre, aquel que siempre tuvo fe en mí, en mis capacidades y en que podía lograr todo cuanto me propusiese. Gracias por estar a mi lado y auparme para volar más alto.

A mi hermano Daniel. El mejor hermano menor que uno pudiera desear. Siempre has estado conmigo desde que tengo memoria, poniendo a prueba mi paciencia, límites y capacidad para reír o usar la ironía. Siempre nos tendremos el uno al otro, aunque nos pinchemos mutuamente, los abrazos y la mano tendida estará ahí. Gracias, hermano.

A mi tío Antonio, que desde que soy un niño me ha inculcado el valor de la observación silenciosa, el análisis reflexivo y la elaboración de conclusiones cuando todo a mi alrededor señalase en direcciones contradictorias. Fuiste la primera piedra de mi pensamiento crítico. Para ti, gracias también.

Al resto de la familia y amigos, que, aunque no tuvieron demasiado claro qué implicaba una tesis doctoral en profundidad, me animaron a seguir adelante y no desfallecer por el camino, independientemente del sentido de la pendiente.

Y, por último, darte las gracias a ti, Anna. Mi mujer, mi compañera de viaje en todas las historias que estoy viviendo desde hace 15 años. Estas últimas líneas son para ti, pues es la que más de cerca ha vivido todo este proceso. Las tardes enclaustrado, las idas y venidas para resolver dudas, la frustración, la alegría y la satisfacción también las has compartido conmigo, como colaboradora en la sombra de este proyecto. Tu apoyo incondicional ha sido la piedra angular durante estos 4 años. Muchas gracias por estar siempre a mi lado, en las buenas y en las malas.

ABREVIACIONES

- ABL: Antibióticos betalactámicos.
- AGEp: pustulosis exantemática aguda generalizada.
- DRESS: erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.
- eIgE: inmunoglobulina E específica
- ENDA: European Network for Drug Allergy.
- FcεRI: Receptor de alta afinidad para IgE.
- HCE: Historia clínica electrónica
- IC: Intervalo de confianza.
- IDT: Intradermoreacción.
- IgE: Inmunoglobulina E.
- ILCs: *innate lymphoid cells*
- OR: Odds ratio.
- PEC: Prueba de exposición controlada.
- PEC-EV: Prueba de exposición controlada endovenosa.
- PEC-OR: Prueba de exposición controlada oral.
- PT: Prick test.
- RHM: Reacción de hipersensibilidad medicamentosa.
- SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
- SCARs: *severe cutaneous adverse reactions*.
- SJS/NET: Síndrome de Steven-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica.
- TAB: Test de activación de basófilos.

LISTADO DE PUBLICACIONES

- Molina-Molina GJ, Garnica Velandia DR, Andrés-López B, Perales C, Marin-Asensio L, Jurgens Y, Estes O, Escobar C, Vidal X, Vendrell L, Gómez-Ganda L, Rodríguez D, Montané E, Cardona V, Agustí A. Delabelling beta-lactam allergy. *Front Pharmacol.* 2024 Jun 27; 15:1423719. doi: 10.3389/fphar.2024.1423719. PMID: 38994200; PMCID: PMC11237397.
- Molina-Molina GJ, Gómez-Duque M, Vidal Guitart X, Agustí Escasany A, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Sala-Cunill A, Galvan-Blasco P, Guilarte M, Cardona V. Challenging dogmas: Intravenous versus oral beta-lactam antibiotic provocation tests. *World Allergy Organ J.* 2024 May 24;17(6):100914. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100914. PMID: 38855082; PMCID: PMC11153252.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	13
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.	13
1.1.2. TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD	14
1.1.2.1 CONCEPTO Y NOMENCLATURA DE LA HIPERSENSIBILIDAD.....	14
1.1.2.2 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I	16
1.1.2.3 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV.....	17
1.1.3. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	20
1.1.3.1. HISTORIA CLÍNICA.....	20
1.1.3.2. PRUEBAS CUTÁNEAS	21
1.1.3.3. PRUEBAS IN VITRO	23
1.1.3.4. PRUEBA DE EXPOSICIÓN CONTROLADA	24
1.1.3.5. REVALORACIÓN DE CASOS.....	27
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	29
2. HIPÓTESIS	32
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. ESTUDIO 1. DETECCIÓN DE FALSOS POSITIVOS EN PACIENTES CON ALERTAS ELECTRÓNICAS DE ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	33
3.2. ESTUDIO 2. COMPARACIÓN DE LA TOLERANCIA ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA ORAL Y ENDOVENOSA EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	34
4. MÉTODOS	36
4.1. ESTUDIO 1. DETECCIÓN DE FALSOS POSITIVOS EN PACIENTES CON ALERTAS ELECTRÓNICAS DE ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	36
4.2. ESTUDIO 2. COMPARACIÓN DE LA TOLERANCIA ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA ORAL Y ENDOVENOSA EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	40

5. ESTUDIO 1. DETECCIÓN DE FALSOS POSITIVOS EN PACIENTES CON ALERTAS ELECTRÓNICAS DE ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.	44
6. ESTUDIO 2. COMPARACIÓN DE LA TOLERANCIA ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA ORAL Y ENDOVENOSA EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.	58
7. DISCUSIÓN	75
7.1. ESTUDIO 1. DETECCIÓN DE FALSOS POSITIVOS EN PACIENTES CON ALERTAS ELECTRÓNICAS DE ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.	76
7.1.1. ETIQUETAS DE ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS ELECTRÓNICAS.	76
7.1.2. DESETIQUETADO DE ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	79
7.1.3. COMPARACIÓN ENTRE DATOS DISPONIBLES EN LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA Y LA ANAMNESIS.....	87
7.1.4. FACTORES PREDICTORES DE POSITIVIDAD O NEGATIVIDAD DEL ESTUDIO ALERGOLÓGICO.	89
7.2. ESTUDIO 2. COMPARACIÓN DE LA TOLERANCIA ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA ORAL Y ENDOVENOSA EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	97
7.2.1. PROTOCOLOS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA ORAL Y ENDOVENOSA	97
7.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	102
7.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE TUVIERON REACCIÓN DURANTE LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN CONTROLADA	104
7.2.4. COMPARACIÓN ENTRE AMBAS RUTAS DE ADMINISTRACIÓN.	105
7.3. LIMITACIONES DEL PROYECTO	110
7.4. FORTALEZAS DEL PROYECTO	111
7.5. REFLEXIONES FINALES DEL PROYECTO.....	112
7.6. PROPUESTAS DE MEJORA	115
8. CONCLUSIONES.....	119
9. BIBLIOGRAFÍA.....	122

TABLAS Y FIGURAS

- Tabla 1. Concentraciones máximas recomendadas para la realización tanto de prick test como de intradermoreacción con antibióticos betalactámicos.
- Tabla 2: Dosis recomendadas para la prueba de exposición controlada en pacientes con reacciones inmediatas.
- Figura 1. Número de pacientes alérgicos de acuerdo a la edad que tenían en el momento de la RHM índice.
- Figura 2. Reducción de la proporción de pacientes alérgicos en función del fármaco causante desde la reacción de hipersensibilidad.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos

1.1.1 Epidemiología.

Los antibióticos betalactámicos (ABL) son la primera línea para el tratamiento de la mayoría de infecciones bacterianas¹⁻⁴. Sin embargo, también son los desencadenantes más frecuentes de reacciones de hipersensibilidad medicamentosa (RHM)⁵.

Se estima que entre el 5-10% de la población general y en torno al 19% de la población hospitalizada está etiquetada de alergia a los ABL^{6,7}. Sin embargo, es conocido que la mayoría de pacientes con historia de hipersensibilidad a ABL en realidad no la presentan. Cuando dichos pacientes son sometidos a un estudio alergológico riguroso, en menos de un 20% de los etiquetados como alérgicos a estos fármacos, se confirma la hipersensibilidad⁸. Estos porcentajes, varían según el diseño del estudio y la población que se haya valorado.

No es infrecuente orientar una erupción cutánea como una RHM en niños que han recibido ABL durante una infección, si bien, en muchas ocasiones es debida a la propia enfermedad. En la mayoría de casos, alcanzan la edad adulta con este antecedente sin haber sido evaluados adecuadamente en su momento.^{9,10}

Muchos de estos pacientes reportan su supuesta alergia a los ABL en la infancia sin recordar claramente el evento, produciéndose el etiquetado en los registros médicos electrónicos sin disponer de información detallada al respecto.

Los pacientes con estas etiquetas no suelen recibir ABL en el futuro, lo que conlleva el uso de antibióticos de segunda línea¹¹. Los pacientes con etiquetas de alergia a los ABL no solamente reciben antibióticos inapropiados y menos efectivos, sino también de más amplio espectro; además de experimentar demoras en el inicio de la antibioterapia con un aumento del riesgo de presentar complicaciones adicionales como infecciones de las heridas quirúrgicas^{2,6,7,11,12}.

El uso de antibióticos no betalactámicos como alternativas, resulta en un incremento de los costes sanitarios, estancias hospitalarias más largas, tasas de reingreso hospitalario más altas y una mayor prevalencia de las bacterias resistentes a antibióticos en comparación a los pacientes sin la etiqueta de alergia a los ABL^{2,6,13,14}.

Los programas de optimización del uso de los antibióticos cada vez tienen más importancia en la política sanitaria, siendo su objetivo mejorar los resultados de los tratamientos así como prevenir el aumento y la diseminación de los gérmenes multiresistentes. Para abordar esta situación, se han llevado a cabo acciones desde instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como por parte de organismos nacionales. En España se ha implantado el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) que tiene entre sus objetivos la implantación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) tanto en el ámbito hospitalario como en el de Atención Primaria.

Por este motivo, es necesario valorar estas etiquetas de alergia a betalactámicos con el fin último de prevenir las consecuencias derivadas del uso de antimicrobianos alternativos de forma injustificada que puede conllevar efectos perniciosos tanto para la salud del individuo y la comunidad como para la economía sanitaria.

Para poder valorar adecuadamente las etiquetas de alergia a los ABL es necesario distinguir la hipersensibilidad medicamentosa de otras reacciones adversas a fármacos.

1.1.2 Tipos de hipersensibilidad

1.1.2.1 Concepto y nomenclatura de la hipersensibilidad

El término “hipersensibilidad” se postuló en 1951 por parte de Phillip Gell e Isabel Hinde, refiriéndose a la reacción de la tuberculina. Posteriormente, en 1963, Gell junto a Robin Coombs definieron la hipersensibilidad como una respuesta perniciosa, indeseable e incómoda fruto de una reacción exagerada de la inmunidad adaptativa. Esta definición abarcaba tanto a la “alergia”, desencadenada en respuesta a un estímulo externo como a la autoinmunidad, desencadenada por un estímulo interno.

Clásicamente, las reacciones de hipersensibilidad se clasificaban en cuatro tipos: tipo I (inmediatas mediadas por IgE), tipo II (citotóxicas mediadas por anticuerpos preformados), tipo III (mediadas por inmunocomplejos), tipo IV (no inmediatas mediadas por células T)¹⁵.

Esta clasificación, que sirve como marco de referencia, ha ido sufriendo modificaciones a raíz de los avances en el campo de la inmunología. Werner Pichler propuso la subdivisión de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV en subtipos (IVa-IVc) en función de las células clave implicadas en el proceso, así como en función de las citoquinas y quimiocinas implicadas¹⁶. Asimismo, en el año 2001, el grupo de trabajo de la Academia Europea de

Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó la que sería la nomenclatura para la alergia. En ese documento se dividían las reacciones de hipersensibilidad siguiendo las siguientes categorías: reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) incluyendo tanto las enfermedades atópicas como no atópicas (picaduras de insectos, alergias alimentarias, alergias a fármacos o helmintos) así como las reacciones no mediadas por IgE; aquellas que involucraban a los linfocitos T, mediadas por inmunoglobulina G y a otras células inmunitarias como eosinófilos y las reacciones no alérgicas que no tienen implicación inmunológica de base^{17,18}.

Con los avances tecnológicos en diagnóstico molecular, técnicas ómicas, genética, epigenética así como nano-tecnología, se ha podido profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad, pudiéndose realizar descripciones más detalladas. Se ha cambiado el enfoque, pasando de un abordaje mecanístico, con la disfunción orgánica como eje central, a uno que integrase las relaciones entre las vías inmunológicas y metabólicas con apoyo de la determinación de biomarcadores. Esto ha permitido la descripción de nuevos mecanismos fisiopatológicos, con la categorización de las reacciones de hipersensibilidad en endotipos.

A raíz de esto, en el año 2023, la EAACI publicó un documento de posicionamiento con la finalidad de proveer una nueva nomenclatura para las reacciones de hipersensibilidad que respondiera a los nuevos avances¹⁹.

Las reacciones de hipersensibilidad originalmente descritas por Gell y Coombs se han extendido hasta nueve tipos distintos, comprendiendo las que tienen anticuerpos implicados (I-III), las mediadas por células (IVa-c), las mediadas por tejidos (V-VI) y las causadas por respuesta directa a químicos (VII). Los tipos I-III están ligados a los fenotipos clínicos clásicos, aunque comprenden también nuevas situaciones clínicas descritas. El tipo IVa-c se subdivide en base a la comprensión del tipo de respuesta inmunológica celular (tipo 1, tipo 2 o tipo 3). Los tipos V-VI incluyen tanto defectos de la barrera epitelial como disregulaciones inmunológicas de origen metabólico. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo VII incluirían aquellas respuestas inflamatorias a químicos que producen daño celular directo.

En el caso los ABL, pueden producir las RHM a través de los 4 tipos clásicos de Gell i Coombs, aunque las de tipo I y IV son las más frecuentes²⁰.

Además de por su mecanismo fisiopatológico, las reacciones de hipersensibilidad de origen inmunológico pueden clasificarse atendiendo a su temporalidad. De esta manera, se consideran reacciones de hipersensibilidad inmediatas aquellas que tienen lugar entre una hora desde la administración del fármaco hasta las seis horas posteriores, asociándose habitualmente con un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I mediado por IgE²¹.

Por otro lado, las RHM de tipo IV se consideran no inmediatas, manifestándose habitualmente sus síntomas pasadas las 6 primeras horas desde la última administración del fármaco hasta varios días más tarde.

Para clasificar correctamente las RHM a los ABL es necesario tener en cuenta el criterio temporal, así como las características clínicas y fisiopatológicas de la reacción sospechosa.

1.1.2.2 Reacciones de hipersensibilidad de tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I a los ABL constan de dos fases diferenciadas:

- Fase de sensibilización:

La fase de sensibilización es asintomática y depende de la respuesta inmunológica de tipo 2, presentando una interrelación estrecha entre los distintos componentes celulares y humorales de la inmunidad innata y adaptativa que regulan en última instancia la producción de inmunoglobulina E específica (eIgE).

El proceso comienza cuando el individuo se expone a un antígeno que habitualmente no presenta interacciones con el sistema inmunitario, comportándose como un alérgeno en un individuo predispuesto. Dicho alérgeno, es captado por las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B) que lo procesan, presentando sus péptidos en la superficie celular ligados a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II a los linfocitos vírgenes. Las citocinas secretadas por las células presentadoras de antígeno pueden variar dependiendo de cuáles sean las implicadas, así como de otros factores como el tipo de antígeno implicado, el microambiente celular en el que se produzca la respuesta inmunológica o el estado de activación previo de las células presentadoras de antígeno. Otras células intervienen en esta fase mediante la secreción de citocinas (predominantemente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) tales como mastocitos, basófilos y las células linfocitarias innatas de tipo 2 (ILC2)²².

Esta conjunción de factores polariza la respuesta inmunológica hacia el tipo 2, produciendo la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en los subtipos T2 helper y T2 citotóxicos. Posteriormente, la diferenciación de linfocitos T2 en células plasmáticas llevará a cabo el cambio de isotipo pasando de la producción de IgG a eIgE.

- Fase efectora:

En esta segunda fase, las células efectoras (mastocitos y basófilos) expresan en su superficie el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI). La IgE contra los ABL se une de forma irreversible al FcεRI en la superficie de mastocitos y basófilos, dejando estas células sensibilizadas al alérgeno.

En caso de un nuevo contacto con el alérgeno al que han sido sensibilizadas, en las células efectoras se produce un enlace cruzado entre dos complejos IgE-ABL, produciendo la degranulación de la célula efectora. Este proceso produce la liberación de mediadores preformados tales como histamina, heparina y proteasas como la triptasa así como otras citocinas. Asimismo, se estimula la síntesis de mediadores de nueva formación como prostaglandinas, leucotrienos y nucleótidos de adenosina.

La liberación de los mediadores preformados de las células efectoras produce los síntomas característicos de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Son reacciones rápidas que generalmente se presentan en menos de una hora desde el contacto con el alérgeno en forma de urticaria, angioedema, prurito, incremento en la producción de moco, broncoespasmo, dolor abdominal, diarreas, náuseas, vómitos, así como reducción de la resistencia vascular periférica con hipotensión asociada que puede suponer un riesgo vital.

1.1.2.3 Reacciones de hipersensibilidad tipo IV

Las RHM de tipo IV a los ABL se han llamado tradicionalmente no inmediatas en función de un criterio temporal basado en la observación de la latencia de inicio de los síntomas, generalmente más de 6 horas tras la exposición al alérgeno o durante el mismo curso de tratamiento tras múltiples exposiciones. En el caso de las reacciones de tipo IV, los linfocitos T tienen un papel central, así como su interacción con células *natural killer T*, células *natural killer*, macrófagos, eosinófilos e *innate lymphoid cells* (ILCs). Al haber tantos tipos de células implicadas, según el mecanismo fisiopatológico de base preponderante puede producirse heterogeneidad en los síntomas y su patocronia¹⁹. Los ABL pueden producir los 3 subtipos de RHM de tipo IV²³.

De forma similar a las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, el alérgeno es captado por las células presentadoras de antígeno que lo procesaran y presentaran en la superficie celular. Posteriormente, las células presentadoras de antígeno migrarán al ganglio linfático donde presentarán el antígeno procesado al linfocito T virgen, produciéndose su activación que conllevará la liberación de citocinas y quimiocinas.

Las RHM tipo IV pueden producir múltiples fenotipos clínicos. Según la literatura, el exantema maculopapular es la RHM no inmediata más frecuente asociada al uso de penicilinas y cefalosporinas²⁴⁻²⁶.

En estudios realizados antes del año 2000 se valoraron muestras amplias tanto de adultos²⁷⁻³⁰ como de niños³¹⁻³³ con RHM no inmediatas a los ABL mediante estudios alergológicos, demostrándose que el exantema maculopapular y la urticaria tardía eran las manifestaciones más frecuentes que explicaban los pacientes.

De forma menos frecuente, los ABL, especialmente penicilinas y cefalosporinas pueden provocar otros síndromes clínicos no inmediatos como el exantema fijo medicamentoso, el exantema flexural intertriginoso simétrico, el exantema palmar exfoliativo, así como otras reacciones más graves como el exantema bulloso, el daño orgánico específico o el eritema multiforme.

Existen RHM no inmediatas que se consideran muy graves por su rápida progresión y morbimortalidad. Son tres síndromes clínicos englobados dentro del término reacciones adversas cutáneas graves o SCARs (*severe cutaneous adverse reactions*) por su acrónimo en inglés. Estos síndromes son la necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Steven-Johnson (SJS/NET), la erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP).

Dentro de las SCARs, se considera que el SJS/NET correspondería a una RHM tipo Iva¹⁹ caracterizada por una erupción ampollosa dolorosa que tiene lugar entre 4-28 días tras la administración del fármaco²³. Característicamente, esta reacción se basa en la actuación de una respuesta inmune de tipo 1, produciendo diferenciación en linfocitos T helper 1, T citotóxicos 1 y T helper 17 tras la exposición a citocinas como IL-12, IL-23 e interferón- γ en el microambiente celular³⁴.

Los linfocitos T helper 1 producen grandes cantidades de interferón- γ , linfoxina y factor de necrosis tumoral alfa que participan en la formación de granulomas, la síntesis de IgG1 e

IgG3 por parte de las células B y en la activación de la citotoxicidad mediada por células T³⁵ que redundará en la secreción de granzimas y perforinas que producirán la muerte de los queratinocitos.

En el síndrome de DRESS se produce una RHM tipo Ivb^{19,36} que se desarrolla entre las 2-8 semanas tras la administración del ABL, presentando habitualmente, fiebre, linfadenopatías, eosinofilia periférica, linfocitosis atípica, así como infiltración de órganos produciendo daño celular específico en forma de hepatitis, nefritis, neumonitis o miocarditis entre otros. En este caso, la respuesta inmunológica de tipo 2 produce la liberación de citoquinas y quimiocinas específicas como IL-4, IL-5 e IL-13 que activan y reclutan eosinófilos³⁷. Asimismo, se reclutan linfocitos T helper 2 que pueden producir inflamación local en tejidos periféricos. La IL-33 producida por los macrófagos en los pacientes con síndrome de DRESS atrae también a las ILC2 formando parte del sistema de retroalimentación de la respuesta inmunológica mediante la secreción de interleucinas que mantendrán la activación y reclutamiento de los eosinófilos³⁸, permitiendo que produzcan el daño orgánico específico, así como la lesión cutánea.

La AGEP ocurre habitualmente entre las primeras 24-72 horas desde la exposición a aminopenicilinas, caracterizándose por la aparición de fiebre, leucocitosis neutrofílica y pústulas estériles no foliculares de predominio en zonas flexurales²³. La respuesta inmunológica de base del síndrome de AGEP es considerada a día de hoy una combinación de la 1 y la 3. Tras el procesamiento antigénico y activación de los linfocitos T vírgenes, éstos proliferan y migran a la dermis y la epidermis³⁹. Mediante la secreción de perforinas y granzimas B, el linaje citotóxico de estos linfocitos T activados producen apoptosis en los queratinocitos, induciendo la destrucción de los mismos y la formación de vesículas. Asimismo, los linfocitos T activados segregan IL-8 que actúa como quimiotáctico para los neutrófilos y contribuye a la naturaleza de las pústulas ricas en neutrófilos del AGEP³⁹. Los linfocitos T helper 1 también predominan en el AGEP. Estos linfocitos segregan interferón- γ y factor estimulador de las colonias de granulocitos/macrófagos, promoviendo la supervivencia de los neutrófilos. Asimismo, los linfocitos T helper 17 pueden ser relevantes ya que la secreción de IL-17 e IL-22 producida por estas células de forma sinérgica promueven la secreción de IL-8 por parte de los queratinocitos, pudiendo inducir la acumulación de más neutrófilos en la piel⁴⁰.

1.1.3 Abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos

A raíz de la baja prevalencia de la verdadera hipersensibilidad a los ABL y las consecuencias negativas para la salud propia y comunitaria del uso de tratamientos antibióticos alternativos, aquellos individuos con historias clínicas sospechosas de hipersensibilidad a los ABL deberían someterse al estudio alergológico con la finalidad de poder confirmar o descartar dicho diagnóstico^{41,42}.

Idealmente, el abordaje diagnóstico-terapéutico habría de ser el más seguro, preciso y coste-efectivo para confirmar o descartar las sospechas de hipersensibilidad a los ABL⁴³.

El último artículo de posicionamiento de la EAACI sobre el abordaje de precisión de la hipersensibilidad a los ABL publicado en el año 2020⁴⁴ busca lidiar con la necesidad del abordaje más seguro posible, con los recursos estrictamente necesarios, con la mayor precisión y la mejor calidad de evidencia científica disponible.

Este documento de posicionamiento, mantiene vigentes la combinación de intervenciones que la guía de la *European Network for Drug Allergy* (ENDA) consideraba como necesarias para el estudio de la hipersensibilidad a los ABL: realizar una historia clínica detallada, valorar posteriormente el uso de pruebas cutáneas, pruebas *in vitro* si son necesarias y en último lugar las pruebas de exposición controlada (PEC)⁴⁵.

1.1.3.1. Historia clínica

La historia clínica de forma aislada no se considera a día de hoy una herramienta diagnóstica fiable⁴⁶⁻⁴⁸. Aun así, es la intervención menos invasiva en la valoración de los pacientes etiquetados de hipersensibilidad a los ABL.

Es importante que la historia clínica contenga la máxima información en relación al ABL que provocó la RHM sospechosa, la vía de administración que se utilizó, cuántas tomas de la tanda de antibiótico había tolerado antes de la reacción, los síntomas de la reacción, si por la reacción se suspendió el antibiótico o no, el tratamiento que se instauró para tratar la reacción, así como la evolución posterior de la clínica del paciente^{45,49}. Al valorar los signos y síntomas presentados en contexto de la supuesta RHM, habrá que tomar en consideración la posibilidad de diagnósticos alternativos, como las erupciones de origen infeccioso⁵⁰.

Es importante en este análisis, establecer la cronología de inicio de los síntomas de la RHM de debut para distinguir entre una reacción inmediata (mediada por IgE) o no inmediata (mediada por linfocitos T)^{21,51}. Las inmediatas suelen ocurrir en la primera hora tras la última toma del fármaco mientras que las no inmediatas suelen iniciarse o presentarse al menos 6 horas más tarde tras la última toma.

Hay que tener en cuenta que los efectos adversos aislados propios de los ABL (náuseas, vómitos, diarrea) pueden ser catalogados como “hipersensibilidad o alergia” por los propios pacientes u otro personal sanitario no especializado y que no motivarían un estudio alergológico. Asimismo, en aquellos pacientes con una etiqueta de hipersensibilidad a los ABL que hayan tolerado el mismo fármaco con posterioridad, tampoco estaría indicado realizar el estudio alergológico y podría retirarse la etiqueta directamente.

1.1.3.2. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas como el *prick test* (PT), las pruebas de intradermoreacción (IDT) y las pruebas epicutáneas son útiles para valorar la hipersensibilidad a los ABL y nos orientaran hacia el mecanismo fisiopatológico subyacente.

En el caso del PT y las IDT, su positividad inmediata (20 minutos tras su realización) nos orienta hacia RHM de tipo I, mientras que si ésta ocurre de forma tardía (24-48h tras la realización) nos orienta hacia RHM no inmediatas⁵².

Las pruebas epicutáneas, pueden ser utilizar en caso de sospecha de RHM no inmediata, aunque su sensibilidad es limitada.

Las pruebas cutáneas deben realizarse tras un intervalo de al menos 3-6 semanas tras la RHM. En las RHM inmediatas, es preferible realizar las pruebas cutáneas lo más próximas al fin del mencionado intervalo ya que la reactividad cutánea disminuye con el tiempo y pueden obtenerse resultados falsamente negativos⁵². En el caso de las RHM no inmediatas, se recomienda realizar las pruebas cutáneas al menos 4 semanas tras la desaparición de los síntomas cutáneos y la suspensión de los corticoides o fármacos inmunosupresores utilizados para tratar la reacción. En caso de sospecha de síndrome de DRESS se recomienda valorar la realización de las pruebas cutáneas al menos 6 meses tras la reacción.

Las pruebas cutáneas (PT e IDT) se llevarán a cabo con los determinantes antigénicos de la penicilina (Benzilpeniciloil-polilisina (PPL)), el *Minor Determinant* (MD), penicilina G,

amoxicilina y con los ABL sospechosos de haber producido la RHM. Puede valorarse la realización de pruebas cutáneas a otros ABL alternativos que se prevea que puedan ser tolerados posteriormente por el paciente de cara a valorar una PEC al mismo.

Las concentraciones habituales de las pruebas cutáneas tanto para PT como IDT pueden apreciarse en la **Tabla 1**⁴⁴.

Tabla 1. Concentraciones máximas recomendadas para la realización tanto de prick test como de intradermorreacción con antibióticos betalactámicos

Hapten	Concentration
Benzympenicilloyl-poly-L-lysine	6.0×10^{-5} mol/L
Benzympenicilloyl-octa-L-lysine	8.64×10^{-5} mol/L
Sodium benzympenilloate	1.5×10^{-3} mol/L
Benzympenicillin	10 000 IU/mL
Amoxicillin and other semi-synthetic penicillins	20 mg/mL*
Cefepime	2 mg/mL
Other cephalosporins	20 mg/mL
Clavulanic acid	20 mg/mL
Aztreonam	2 mg/mL
Imipenem-cilastatin	0.5 mg/mL-0.5 mg/mL
Meropenem and ertapenem	1 mg/mL

Hay que tener en cuenta que existe el riesgo de inducir RHM sistémicas con el uso de las pruebas cutáneas, aunque éste sea bajo. Por este motivo se recomienda que en pacientes con reacciones de debut moderadas-graves se realicen partiendo desde concentraciones menores a las habituales hasta llegar a la concentración máxima no irritante⁵³.

En el caso de las reacciones inmediatas, la sensibilidad de las pruebas cutáneas es del 70%, mientras que en las no inmediatas es más baja⁵⁴. Debe tenerse en cuenta la necesidad de utilizar las concentraciones adecuadas que no resulten irritantes para evitar tanto falsos positivos como falsos negativos⁵².

En primer lugar, se realizará el PT. Se considerará que la prueba es positiva cuando el diámetro del habón sea de al menos 3mm comparado con el control negativo y esté rodeado de eritema. En caso de positividad interpretaríamos que el paciente puede estar sensibilizado al ABL correspondiente y no sería necesario realizar nuevas pruebas cutáneas.

En caso de negatividad del PT, se procederá con las IDT. Debe medirse el diámetro de inyección de la pápula de forma inmediata. A los 20 minutos se medirá de nuevo el diámetro y se considerará la prueba como positiva si éste se ha incrementado al menos 3mm respecto a la pápula inicial y está rodeada de eritema⁵².

En el caso de los pacientes con reacciones no inmediatas, la IDT puede ser positiva en las 24-72h posteriores. En caso de positividad tardía, debe medirse el diámetro de la pápula y describirse su morfología (presencia de eritema, hinchazón, presencia de vesículas, eccema). Cualquier eritema con un diámetro superior a 5mm se consideraría positivo y nos orientaría hacia una hipersensibilidad tipo IV al ABL sospechoso.

Las pruebas epicutáneas pueden utilizarse como herramienta para valorar la sensibilización a los ABL en caso de reacciones no inmediatas. En el estudio de las SCARs se consideran la primera opción por parte de las guías europeas^{55,56}. En caso de positividad de las pruebas epicutáneas, ya no se realizarían IDT. En caso de negatividad, valorando si la sospecha diagnóstica de la RHM de debut es una SCAR o no, se podría valorar el uso de las IDT.

Para realizar las pruebas epicutáneas, se aplicarán los parches con fármaco de forma general en la parte alta de la espalda de forma similar a como se realizar en la dermatitis de contacto. Se realizará una primera valoración del resultado a las 48h de la colocación, describiendo las lesiones cutáneas que aparezcan. Posteriormente se dejará al descubierto la zona donde se ha aplicado el parche hasta la lectura final a las 96h. Los criterios de lectura serán los mismos que se utilizan en la dermatitis de contacto (negativo, irritante, positivo con descripción de la lesión cutánea)⁵⁵.

1.1.3.3. Pruebas *in vitro*

Las principales pruebas *in vitro* para el abordaje diagnóstico de las RHM a los ABL son las determinaciones de IgE específicas (eIgE) y el test de activación de basófilos (TAB)^{57,58}.

Estas pruebas se consideran complementarias a las pruebas cutáneas y una opción aceptable en aquellos pacientes con historias clínicas sugestivas de RHM tipo I, pero con pruebas cutáneas negativas.

Se recomienda, al igual que en las pruebas cutáneas, realizar las pruebas *in vitro* lo más precozmente posible desde el debut de la reacción ya que ambas pierden sensibilidad con el tiempo^{59,60}.

La determinación de eIgE contra los ABL es la técnica *in vitro* que más se utiliza. El método comercial es el fluoroinmunoensayo (ImmunoCAP®, Thermo-Fisher) pero solamente está disponible para bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y cefaclor. La sensibilidad de esta técnica es baja y variable (0-50%)^{61,62}, y su especificidad tampoco es óptima especialmente en pacientes con IgE total superior a 200 KU/L⁵⁸.

El TAB puede utilizarse para valorar la hipersensibilidad a los ABL, especialmente para aquellos que no tienen inmunoensayos comercializados. Sin embargo, es una técnica no estandarizada, con una sensibilidad baja (30-55%) pero con una especificidad alta (80-100%)^{63,64}.

En la valoración de las RHM no inmediatas, existen técnicas *in vitro* como el test de transformación de linfocitos, así como el enzyme-linked immunosorbent spot, o las pruebas de marcaje celular o de liberación de citocinas^{58,65}. Estas técnicas son complejas, requiriendo de personal cualificado para llevarse a cabo, no se encuentran de forma comercial y no están estandarizadas; por este motivo no se usan de rutina y tampoco se han validado en grandes cohortes de pacientes^{58,66}.

1.1.3.4. Prueba de exposición controlada

La PEC es la única prueba que permite confirmar o descartar la hipersensibilidad a un fármaco y se considera el *gold standard* en el abordaje diagnóstico de la RHM⁶⁷. Este procedimiento se ha recomendado tanto en las guías clínicas Europeas⁶⁷ como en los documentos de práctica en EE.UU⁶⁸.

Esta prueba consiste en la administración de dosis crecientes de un fármaco sospechoso de producir una RHM para confirmarla o descartarla. También puede utilizarse para asegurar la correcta tolerancia a un medicamento alternativo dentro del mismo grupo farmacológico una vez se ha decidido no exponer al paciente al ABL sospechoso de producir la RHM.

Es un procedimiento de riesgo que debe llevarse a cabo por personal experimentado en instalaciones que dispongan de recursos suficientes como para monitorizar al paciente (tensiómetro, espirómetro) así como para poder asumir una posible RHM ya que pueden ser graves y potencialmente letales.

Las indicaciones para realizar este procedimiento son⁶⁷:

1. Excluir la RHM al ABL cuando la historia clínica no es específica y se considera que es poco probable una auténtica hipersensibilidad con la consecuente retirada de la etiqueta
2. Valoración de la reactividad cruzada con otros ABL en aquellos casos en que el resto de las pruebas complementarias del estudio alergológico apuntan a una auténtica hipersensibilidad; se realizará una PEC a un ABL alternativo que el paciente tenga probabilidad de tolerar.
3. Establecer un diagnóstico preciso de una RHM a un ABL cuando el resto de la valoración alergológica es dudosa o no es posible contrastarla.
4. Cuando hay más de un fármaco implicado, y se requiere asegurar la tolerancia a los que no se identifican como causantes.

Por otro lado, como contraindicaciones encontraríamos las siguientes⁶⁷:

1. En casos con una historia clínica clara de RHM con pruebas diagnósticas que sustentan este diagnóstico.
2. Con el ABL sospechoso, se contraindica en casos de anafilaxia grave, excepto en caso de disponer de personal experto, con los medios necesarios para llevar a cabo PECs de alto riesgo.
3. Con el ABL sospechoso en las SCARs, exantema fijo bulloso generalizado, vasculitis leucocitoclástica.
4. En las situaciones de daño orgánico específico inducido por fármacos: citopenia, hepatitis, nefritis y neumonitis.
5. En las enfermedades autoinmunes inducidas por fármacos.
6. En casos de comorbilidades graves como asma no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o cardiopatía isquémica grave.
7. Embarazo: Se reserva para casos de infecciones con indicación absoluta de un ABL valorando el beneficio-riesgo de la PEC.

En relación con los protocolos de PEC en el abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a los ABL, varían entre los distintos estudios en número de pasos, intervalos de tiempo entre dosis, en los incrementos de dosis entre pasos, así como los días que tiene que durar la PEC⁴⁴. Los factores principales que contribuyen a esta heterogeneidad son la cronología de la RHM, la gravedad de la reacción, la población de estudio (niños o adultos) así como la experiencia y los recursos disponibles de los clínicos.

Sigue faltando consenso en relación con cómo se deberían llevar a cabo las PECs a ABL, si con dosis escalonadas o bien con una dosis única o si la PEC debería durar un único día o más de uno. De acuerdo al último documento de posicionamiento de la EAACI⁴⁴, la PEC se puede llevar a cabo en 3 pasos o menos en las RHM inmediatas leves y en las no inmediatas o incluso con una dosis única. Por otro lado, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo con RHM estratificadas como moderadas o graves pueden requerir PECs en 4 o 5 pasos tal y como se muestra en la **Tabla 2**⁴⁴.

Tabla 2: Dosis recomendadas para la prueba de exposición controlada en pacientes con reacciones inmediatas.

Low-risk subjects	High-risk subjects
10% → 40% → 50% of the maximum single unit dose	1% → 10% → 40% → 49% of the maximum single unit dose [or 1% → 5% → 15% → 30% → 49% of the maximum single unit dose]
Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)	Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)

En relación con la vía de administración para realizar la PEC, generalmente se aboga por llevarla a cabo por la misma vía de administración que provocó la RHM⁶⁷. Sin embargo, tradicionalmente se ha sugerido la vía oral por considerarse más segura por la lenta absorción, mientras que la endovenosa se ha asociado con un riesgo de RHM de mayor rapidez de instauración⁶⁷.

Antes de realizar la PEC debería llevarse a cabo una estratificación del riesgo de presentar una nueva RHM durante el procedimiento. Dicha estratificación deberá tener en cuenta el tipo de RHM (inmediata o no inmediata), su gravedad, los resultados de las pruebas cutáneas o *in vitro* y las características clínicas basales del paciente. Las recomendaciones de estratificación del riesgo en la PEC a los ABL no están validadas o estandarizadas y se basan en la experiencia de los grupos clínicos que las llevan a cabo por lo que puede haber variabilidad a la hora de estratificar a los pacientes^{67,69-71}.

Una vez los pacientes están estratificados en función de su riesgo basal de presentar una RHM durante la PEC, tomaremos las decisiones en relación a la dosis inicial, el número de pasos de la PEC, cómo realizaremos los incrementos de dosis, así como el tiempo de observación entre dosis (mínimo 30 minutos entre dosis) y al finalizar la PEC.

La dosis mínima que se debe alcanzar en la PEC es una dosis terapéutica del ABL. En caso de realizar el estudio con amoxicilina, siendo la pauta habitual 500mg cada 8 horas, podría realizarse una PEC alcanzando una dosis total de 500mg.

El grupo de trabajo de la ENDA recomienda que si la RHM de debut fue inmediata pero no fue grave, con síntomas cutáneos aislados, puede iniciarse la PEC como máximo con una décima parte de la dosis objetivo. En caso de anafilaxia, el mismo grupo sugiere empezar con una dosis cien veces menor a la dosis objetivo. En el caso de las reacciones no inmediatas se recomienda empezar con dosis diez veces menores. En relación al tiempo de observación tras finalizar las dosis, se recomienda que abarque entre 1-2h según el riesgo basal del paciente.

La PEC se interpretará como positiva si durante la exposición al ABL el paciente presenta sintomatología compatible con una RHM, sea inmediata o no inmediata (en las siguientes horas o días). En caso de sospecha de RHM inmediatas con una PEC negativa, se considerará descartada la hipersensibilidad medicamentosa a los ABL.

En el caso de las RHM no inmediatas, la necesidad de realizar PECs prolongadas con más de una dosis durante los días siguientes sigue siendo objeto de debate^{72,73}. En el documento de la ENDA⁶⁷ recomiendan que se administre al menos una dosis única completa y que haya un periodo de lavado entre las siguientes dosis. Para asegurar el cumplimiento, algunos grupos realizaban las PECs prolongadas durante 2-4 días⁶⁹ con un periodo de lavado en torno a 16-18h. Por otro lado, el documento de la ENDA no recomienda que la PEC prolongada tenga la duración de una tanda completa de antibioterapia⁶⁷.

1.1.3.5. Revaloración de casos

Es importante valorar adecuadamente la pérdida de sensibilización con el tiempo que se puede producir con las RHM inmediatas mediadas por IgE a los ABL. Algunos estudios apuntan que hasta el 30% de los pacientes con esta hipersensibilidad, pierden la sensibilización, presentando pruebas cutáneas negativas al año desde la reacción inicial llegando al 60% a los 5 años^{74,75}.

En otros estudios con pacientes con sospecha de RHM a los ABL por mecanismo IgE con estudio alergológico negativo incluyendo PEC, se ha repetido el estudio observándose resensibilización (conversión de prueba cutánea a positiva) que oscila entre un 2-27% de casos^{76,77}.

En consecuencia, en el último documento de posicionamiento de la EAACI⁴⁴ se recomienda que en aquellos pacientes que hayan tenido una RHM grave inmediata más allá de 6 meses desde el estudio alérgico inicial negativo, se repita al cabo de 2-4 semanas.

1.2. Justificación del proyecto

Actualmente los ABL son la primera línea terapéutica para la mayoría de infecciones y el etiquetado de hipersensibilidad a los mismos constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en relación a RHM en el campo de la Alergología.

Los distintos estudios epidemiológicos cifran el etiquetado de hipersensibilidad a los ABL en torno al 20% de la población general con sólo un 20% de casos confirmados tras un estudio diagnóstico adecuado. Esto implica que es probable que haya una amplia cantidad de falsas etiquetas en pacientes que están evitando los ABL en favor de alternativas terapéuticas que pueden ser menos eficaces, más costosas económicamente y con peores perfiles de efectos adversos.

En Cataluña no se dispone de datos locales sobre la situación en relación al etiquetado de hipersensibilidad a los ABL. El *Institut Català de la Salut*, el mayor proveedor público de salud con más del 80% de la atención primaria de salud en Cataluña y 8 hospitales públicos, dispone de historia clínica electrónica (HCE) desde el año 2008 y desde hace unos años también se cuenta con la posibilidad de anotar todas las sospechas de alergia a fármacos u otros productos.

Cuando un profesional registra alguna información en el apartado de alergias/efectos adversos, genera una alerta que de forma permanente aparece al abrir la historia clínica electrónica de los pacientes.

La mayoría de estas alertas se basan en el relato de los pacientes al ser interrogados sobre sus antecedentes alergológicos. La mayoría de estas alertas se basan en el relato de los pacientes al ser interrogados sobre sus antecedentes alergológicos. De esto se deduce que en la mayoría de casos, nunca se han valorado estas etiquetas por parte de un especialista. Para evitar la exposición innecesaria a alternativas antibióticas, es crucial valorar la veracidad o falsedad de estas etiquetas de alergia.

Este hecho cobra especial relevancia en la actualidad con la preocupación creciente sobre el incremento de las resistencias microbianas a los antibióticos y a la escasez de nuevas moléculas.

Por lo tanto, la finalidad principal del proyecto es poder valorar estas etiquetas electrónicas de alergia a los ABL, detectar los falsos positivos y cuantificar cuantas se pueden retirar.

Asimismo, se busca poder describir la información que consta en las historias clínicas sobre estas alergias, la gravedad y los antibióticos más implicados y los factores predictores de que la alergia no se confirme.

Otra finalidad crucial del proyecto es describir si durante el estudio alergológico, durante los procedimientos de PEC para confirmación o descarte de la verdadera hipersensibilidad, el uso de la vía oral en comparación con la endovenosa, es similar en términos de seguridad y tolerancia.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS

Las hipótesis que se plantearon para el desarrollo de esta tesis doctoral son las siguientes:

- De acuerdo con estudios previos, las mujeres predominarán entre los pacientes con etiqueta electrónica de alergia a los ABLs, la información contenida en la historia clínica electrónica permitirá caracterizar el tipo de reacción alérgica y el ABL en un bajo porcentaje de casos.
- Cuando se disponga de información sobre los ABLs causantes de las reacciones alérgicas, éstos serán la amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico.
- En relación a estudios previos, hipotetizamos que un porcentaje muy significativo de los pacientes con alertas electrónicas de alergia a ABL en las historias clínicas no son realmente alérgicos.
- En la mayoría de casos se precisará la prueba de exposición oral para determinar si un paciente es alérgico o no a ABLs

3. OBJETIVOS

Para analizar las hipótesis planteadas y con la finalidad de tener datos locales sobre el problema creciente global de las falsas etiquetas de alergia a los ABL, se diseñaron dos estudios con los siguientes objetivos.

3.1. Estudio 1. Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a los antibióticos betalactámicos

Objetivo principal:

El objetivo principal de este estudio es detectar los falsos positivos en las alertas electrónicas de alergia a ABLs de pacientes que las presentan en sus historias clínicas y cuantificar cuántas se pueden retirar tras el estudio alergológico reglado.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con alertas de alergia a antibióticos betalactámicos y los antibióticos causantes.
2. Describir las características, el tipo y la gravedad de la reacción alérgica presentada y en cuántos pacientes se puede tipificar la reacción alérgica a partir de la información de la historia clínica electrónica y/o la anamnesis a los pacientes.
3. Comprobar los casos de alergia mediante la realización de pruebas cutáneas, provocaciones orales y describir el porcentaje de pacientes positivos y negativos a cada prueba.
4. Identificar factores predictores de alergia negativa a las pruebas de alergia (cutáneas y provocación oral).

3.2. Estudio 2. Comparación de la tolerancia entre los procedimientos de exposición controlada oral y endovenosa en el abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Objetivo principal:

Comparar en términos de tolerancia y seguridad las pruebas de exposición orales y endovenosas realizadas para aquellos fármacos que tienen ambas formulaciones.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características demográficas de los pacientes que han sido sometidos a pruebas de exposición a ABLs.
2. Describir las características, el tipo y la gravedad de la reacción alérgica presentada a partir de la información de la historia clínica así como ABL causante si se conoce y qué alternativa se utilizó si no se conocía.
3. Registrar las pruebas de exposición realizadas, la vía de administración, el protocolo de dosificación seguido, si el paciente ha presentado reacción durante la prueba, con qué dosis de medicamento, la gravedad de la misma y si finalmente toleró el fármaco.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

Para analizar las hipótesis planteadas tanto en relación a las etiquetas de alergia a los ABL en las historias clínicas electrónicas como la comparativa entre las vías oral y endovenosa en los procedimientos de PEC del diagnóstico alergológico habitual se han realizado un estudio prospectivo y retrospectivo respectivamente.

El primer estudio es multicéntrico con participación de 7 hospitales del *Institut Català de la Salut* y multidisciplinar con colaboración entre los servicios de Alergología, Farmacología Clínica y Farmacia de dichos hospitales.

El segundo estudio es unicéntrico y se ha llevado a cabo en el Hospital Vall d'Hebron por parte del servicio de Alergología y de Farmacología Clínica.

A continuación, se resume el diseño y la metodología de ambos estudios.

4.1. Estudio 1. Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a los antibióticos betalactámicos

Para este primer trabajo, se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico y multidisciplinar para confirmar o descartar alergia a los ABL. El estudio se llevó a cabo entre 2020-2022 e incluyó pacientes etiquetados de alergia a los ABL en la HCE entre 2014-2018 a partir de una cohorte del *Institut Català de la Salut*. Siete hospitales, aquellos que disponían de una unidad de Alergología, de las 4 provincias de Cataluña participaron en el estudio.

Se incluyeron pacientes que firmaron el consentimiento informado, entre 18-80 años y que tenían una alerta a cualquier ABL comercializado en España. Se calculó que haría falta incluir una muestra de 250 pacientes con la etiqueta electrónica de alergia a ABL. Así, de la lista inicial, se obtuvo un resultado aleatorio y se asignó un número de pacientes a analizar por cada centro de manera proporcional al número de etiquetas de alergia a los ABL registradas en cada hospital.

De la lista de pacientes se extrajo información en relación a la fecha del etiquetado de alergia a los ABL, en qué hospital se registró, el código numérico de cada paciente, su fecha de nacimiento y qué ABL recibió.

Asimismo, se registraron variables demográficas de los pacientes, antecedentes patológicos y antecedentes de enfermedades atópicas. En relación a la RHM con el ABL, se registró: el ABL causante, la vía de administración, la indicación, el número de dosis previas toleradas antes de la reacción, la fecha de la RHM, el intervalo entre la última administración y el inicio de la reacción, el tipo de RHM y su gravedad, la duración hasta la resolución, la necesidad de tratamiento farmacológico, la historia alergológica previa a otros ABL u otros fármacos y si habían tolerado previa y posteriormente a la RHM el ABL sospechoso. También se recogió información sobre los antibióticos no ABL tolerados posteriormente.

Una vez la muestra de pacientes se distribuyó entre los hospitales, investigadores de los servicios de Farmacia y Farmacología Clínica contactaron con los pacientes para explicarles el objetivo del estudio y solicitar su colaboración. En aquellos que aceptaron, mediante consentimiento oral, se revisó la HCE en busca de información sobre la RHM: descripción de la reacción, información del ABL culpable y sobre las acciones posteriores que se llevaron a cabo (indicaciones a los pacientes, derivación para estudio, etc.).

Posteriormente, los pacientes fueron visitados por los especialistas en alergología, requiriéndoles el consentimiento informado por escrito. A continuación, se llevó a cabo el estudio diagnóstico para confirmar o descartar la alergia mediante el abordaje alergológico habitual basado en la anamnesis y el uso de pruebas cutáneas y/o de exposición controlada.

La gravedad de la reacción inicial se dividió en 4 grados: leve, moderado, grave o muy grave.

Se consideró una posible RHM leve si su curso fue autolimitado, sin requerir tratamiento o con un tratamiento sintomático mínimo. Se consideró moderada si requirió una consulta en urgencias o en el centro de atención primaria (si el paciente estaba hospitalizado, la reacción no alargaba la hospitalización) requiriendo tratamiento farmacológico. Se clasificó como grave si requirió ingreso y tratamiento (en caso de RHM intrahospitalaria fue motivo de alargar la hospitalización). Los casos muy graves fueron aquellos en que la RHM requirió tratamiento intensivo, amenazaba la vida o dejó secuelas importantes.

Los pacientes se consideraron como no alérgicos cuando toleraron el antibiótico sospechoso después de la fecha estimada de la RHM original sin necesidad de pruebas complementarias o bien tras un estudio alergológico negativo.

Por otro lado, se consideró al paciente como verdaderamente alérgico tras someterse a un estudio confirmatorio correcto con positividad en las pruebas diagnósticas (cutáneas y/o PEC).

Antes del procedimiento de PEC, se llevó a cabo una estratificación del riesgo de presentar una nueva RHM. En los pacientes de bajo riesgo (reacciones no inmediatas, >1h de inicio de síntomas tras la última ingesta o con síntomas limitados a piel), se llevó a cabo una PEC directa con el ABL sospechoso si éste era conocido o con amoxicilina-ácido clavulánico en caso de no ser conocido.

En el resto de pacientes se llevaron a cabo las pruebas cutáneas siguiendo los protocolos previamente publicados⁷⁸.

Los pacientes con RHM no inmediatas que implicaban daño orgánico directo o bien SCARs no se sometieron a pruebas cutáneas ni PEC.

En el caso de las PEC se realizaron con el ABL sospechoso si era conocido o con amoxicilina-ácido clavulánico si era desconocido hasta alcanzar una dosis terapéutica siempre y cuando las pruebas cutáneas fueran negativas.

En caso de pruebas cutáneas selectivamente positivas para amoxicilina o cefuroxima, se llevó a cabo la PEC con penicilina V.

En última instancia, si las pruebas cutáneas eran positivas a PPL o MD o en aquellos con una PEC positiva a penicilina V o amoxicilina, se llevó a cabo una PEC con cefuroxima para descartar una alergia a los ABL de amplio espectro.

En el caso de las reacciones no inmediatas, la toma del ABL se repitió en casa una vez cada 24h durante 3 días más.

En caso de una historia clínica altamente sugestiva de hipersensibilidad, pero con un primer estudio negativo, el investigador tuvo la opción de repetir el estudio diagnóstico tras 2-4 semanas.

El resultado principal fue la proporción de etiquetas verdaderas/falsas de alergia a los ABL. Como análisis secundarios se describieron características demográficas y clínicas de los portadores de etiquetas de alergia a los ABL, el ABL más frecuentemente reportado como causante de RHM, así como características de la RHM inicial, su gravedad y la proporción

de pacientes en que se pudo clasificar la RHM a partir de la información en la HCE. También se valoró la proporción de pacientes que fueron diagnosticados de alergia a los ABL utilizando pruebas cutáneas o mediante la PEC. Finalmente se valoraron posibles factores predictivos de negatividad para el estudio alérgico.

El análisis estadístico de las variables continuas se expresó mediante la mediana y los cuartiles primero (Q1) y tercero (Q3). Las variables categóricas se describieron mediante su frecuencia y porcentaje. El análisis principal fue la estimación de la proporción de resultados verdaderos positivos, con el intervalo de confianza (IC) al 95%. Para las comparaciones de variables continuas entre los grupos positivo y negativo se utilizó la prueba de Mann-Whitney; para las comparaciones de las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o el test de tendencia cuando una de ellas era ordinal. Para examinar la asociación entre las pruebas cutáneas positivas y los factores predictivos, se realizó un análisis de regresión logística multivariable donde la positividad de las pruebas era la variable dependiente y donde las variables demográficas de los pacientes, las características de la RHM presentada y el ABL causante eran las variables independientes.

Las mismas variables se usaron para examinar la asociación entre la positividad de cada prueba de provocación y los potenciales factores predisponentes. Se calculó el odds ratio (OR) e IC al 95%. Se consideró significación estadística cuando el valor de la p fue <0.05 . El análisis estadístico se realizó utilizando el programa/paquete estadístico SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.).

Para simplificar el análisis, los casos se agruparon en cuatro categorías principales (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos).

4.2. Estudio 2. Comparación de la tolerancia entre los procedimientos de exposición controlada oral y endovenosa en el abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Para el segundo trabajo se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes adultos que se habían sometido a PEC por vía oral o endovenosa en contexto de un estudio alergológico para descartar o confirmar una RHM a ABL. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y se incluyeron pacientes que se habían sometido a dicho estudio entre los años 2018-2021.

Se revisó la historia clínica de los pacientes para valorar si la RHM podía ser catalogada como inmediata o no inmediata siguiendo los criterios publicados por las guías clínicas de la EAACI⁴⁴.

Se clasificaron las RHM inmediatas utilizando la escala de gravedad de Brown⁷⁹, mientras que las no inmediatas se clasificaron en función de si por sus características clínicas podían corresponder a una SCAR o no.

En el caso de aquellos pacientes que describían síntomas que no eran clínicamente sugestivos de hipersensibilidad no se consideraron candidatos a PEC por lo que fueron descartados del estudio.

En relación al diagnóstico alergológico, cuando se solicitó el estudio in vitro se llevó a cabo mediante la detección de eIgE a amoxicilina, penicilina G y penicilina V.

Las pruebas cutáneas se realizaron siguiendo las recomendaciones de la ENDA⁸⁰. La batería de ABL probados fue: PPL, MD, penicilina G, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima. En caso de haber otro ABL sospechoso distinto de la batería habitual también se incluyó.

Posteriormente y de forma previa a la PEC, se realizó una estratificación del riesgo basal de los pacientes en función de distintos factores: la probabilidad de que la RHM fuera verdaderamente inmunomediada, la gravedad de la RHM, los resultados de las pruebas in vitro y cutáneas, las comorbilidades de base del paciente, la toma de betabloqueantes o IECAS y el juicio clínico del médico tratante. La combinación de estos factores permitió estratificar el riesgo basal de los pacientes en leve, moderado/alto.

La decisión de realizar la PEC al ABL sospechoso de producir la reacción original dependía del resultado del estudio *in vitro* y de las pruebas cutáneas. Si alguna de estas pruebas era positiva, se confirmaba la alergia al fármaco y se optaba por una PEC a un ABL alternativo siempre que no se sospechase una alergia de amplio espectro a los ABL. En caso de negatividad, se realizó la PEC al ABL implicado.

Cuando la RHM se consideraba de riesgo leve, no sugestiva de alergia o bien se sospechaba una RHM no inmediata leve, se procedía con una PEC directa. En aquellos casos de sospecha de SCAR, se realizaba siempre una PEC a un ABL alternativo.

En las RHM no inmediatas, los pacientes debían realizar una toma al día durante 5 días más en domicilio y se les explicó cómo ponerse en contacto con el centro para reportar si presentaban alguna reacción.

La administración del ABL durante la PEC se realizó mediante dos protocolos de exposición, uno por vía endovenosa y el otro por vía oral. Ambos procedimientos se llevaron a cabo en el Hospital de día de Alergología.

El criterio para utilizar uno u otro protocolo se basaba tanto en las recomendaciones de las sociedades científicas^{81,82} como en la estratificación del riesgo basal del paciente.

Asimismo, se tuvo en cuenta si la RHM índice fue inmediata o no inmediata así como su gravedad.

La PEC oral se dividió en dos pasos, en cada uno de ellos se administraba un 50% de la dosis total, con un intervalo de 30 minutos entre dosis y un tiempo total de observación de 120 minutos.

Por otro lado, la PEC endovenosa se realizó siguiendo un protocolo de infusión continua mediante el uso de una bomba de infusión de alta precisión. Dicho protocolo consistía en la administración del ABL a una velocidad de infusión inicial de 10ml/h hasta completar el 1% de la dosis final. Posteriormente se incrementaba la velocidad a 50ml/h hasta alcanzar el 10% de la dosis final y finalmente se aumentaba la velocidad de infusión hasta la máxima permitida según ficha técnica. El procedimiento duraba en torno a 40-50 minutos y se reservó prioritariamente para pacientes considerados de alto riesgo tras la estratificación.

En el centro no había un protocolo establecido para escoger una vía de administración u otra. En general los pacientes de bajo riesgo se sometían a la PEC por vía oral y en caso de riesgo moderado o alto, se realizaba la PEC por vía endovenosa.

Se monitorizaba a los pacientes antes, durante y tras el procedimiento para realizarlo en las mejores condiciones de seguridad posible. Se realizaban tomas de constantes vitales de forma recurrente así como en caso de reacción disruptiva.

En caso de considerarse que la RHM era altamente sugestiva de hipersensibilidad, pero con un primer estudio negativo, éste se repetía a las 4 semanas.

Las reacciones durante la PEC se trataron según su gravedad de acuerdo a las guías clínicas⁸³.

Se consideró la PEC como positiva si se reproducían los síntomas de la RHM o bien si los que se desencadenaban eran sugestivos de hipersensibilidad, tanto de manera inmediata como no inmediata. Si se confirmaba la hipersensibilidad al ABL, se prohibía y se entregaba un informe con las recomendaciones pertinentes.

El análisis estadístico de las variables continuas se expresó mediante media aritmética y desviación estándar mientras que las variables categóricas se expresaron con frecuencias y porcentajes. La comparación de variables continuas se realizó mediante t-test y la de variables categóricas mediante chi-cuadrado. Para las variables de tipo ordinal se realizó un trend-test.

El análisis principal fue el cálculo del riesgo relativo de desencadenar una RHM durante la PEC endovenosa versus la PEC oral con un IC95%. Este análisis se realizó sin ajustar y posteriormente, ajustándolo por las diferencias en las características de ambos grupos.

Al haber un número pequeño de RHM durante los procedimientos de PEC, se calculó un “propensity score” basado en variables como la edad, sexo, año del estudio, año de la RHM, la sintomatología presentada y el ABL implicado. Se aplicó en este caso un método de “inverse probability treatment weighting”.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa/paquete estadístico SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.).

ESTUDIO 1

Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a los antibióticos betalactámicos

Molina-Molina GJ, Garnica Velandia DR, Andrés-López B, Perales C, Marin-Asensio L, Jurgens Y, Estes O, Escobar C, Vidal X, Vendrell L, Gómez-Ganda L, Rodríguez D, Montané E, Cardona V, Agustí A.
Delabelling beta-lactam allergy. Front Pharmacol. 2024 Jun 27;15:1423719

5. Estudio 1. Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a los antibióticos betalactámicos.

Gustavo-Jorge Molina-Molina, Diana Rocío Garnica Velandia, Blanca Andrés-López, Carolina Perales, Laura Marin-Asensio, Yanina Jurgens, Olga Estesio, Carolina Escobar, Xavier Vidal, Lourdes Vendrell, Laura Gómez-Ganda, Dolores Rodríguez, Eva Montané, Victoria Cardona, Antònia Agustí.

Front Pharmacol. 2024 Jun 27;15:1423719

DOI: 10.3389/fphar.2024.1423719

Antecedentes: La hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (ABL) es una de las alergias farmacológicas que más se consultan. En nuestra población, es frecuente encontrar etiquetas de alergia a los ABL en las historias clínicas electrónicas (HCE) que no han sido valoradas.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue identificar a aquellos pacientes con etiquetas de alergia a los ABL en sus HCE y determinar cuántas de estas eran falsas tras un abordaje diagnóstico adecuado.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico en pacientes etiquetados como alérgicos a los ABL en sus HCE en los últimos 5 años. Se registraron tanto datos demográficos como clínicos e información sobre la etiqueta de alergia a los ABL y las características de la reacción inicia según la anamnesis y las HCE. Posteriormente, se llevó a cabo el abordaje diagnóstico, incluyendo la realización de la historia clínica, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada para confirmar o descartar la alergia al ABL.

Resultados: Un total de 249 pacientes completaron el estudio, de los cuales 160 (64,3%) fueron mujeres con una mediana de edad de 57 años (rango intercuartil [IQR]: 45–68). Las etiquetas de alergia a ABL más frecuentes fueron a penicilina (124), amoxicilina-ácido clavulánico (61) y amoxicilina (54). De los 204 pacientes que se sometieron a pruebas cutáneas, el 20,1% mostró positividad. Se realizaron pruebas de exposición controlada en 224 pacientes, con buena tolerancia en el 87,1% de los casos. Tras el abordaje diagnóstico, 186 pacientes (74,7%) fueron diagnosticados como no alérgicos a los ABL.

Conclusión: En nuestra población de estudio, la cantidad de pacientes etiquetados de alergia a los ABL en sus HCE fue similar a las presentadas en estudios previos con proporciones en torno al 75%- 80% de casos falsamente etiquetados como alérgicos.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Tahia Diana Fernández,
University of Malaga, Spain

REVIEWED BY

Adriana Ariza,
Regional University Hospital of Malaga, Malaga
Tracy Sandritter,
Children's Mercy Kansas City, United States
Javier Fernández,
Miguel Hernández University of Elche, Spain

*CORRESPONDENCE

Victoria Cardona,
✉ victoria.cardona@vallhebron.cat

RECEIVED 26 April 2024

ACCEPTED 30 May 2024

PUBLISHED 27 June 2024

CITATION

Molina-Molina G-J, Garnica Velandia DR,
Andrés-López B, Perales C, Marin-Asensio L,
Jurgens Y, Esteso O, Escobar C, Vidal X,
Vendrell L, Gómez-Ganda L, Rodríguez D,
Montané E, Cardona V and Agustí A (2024),
Delabelling beta-lactam allergy.
Front. Pharmacol. 15:1423719.
doi: 10.3389/fphar.2024.1423719

COPYRIGHT

© 2024 Molina-Molina, Garnica Velandia,
Andrés-López, Perales, Marin-Asensio, Jurgens,
Esteso, Escobar, Vidal, Vendrell, Gómez-Ganda,
Rodríguez, Montané, Cardona and Agustí. This
is an open-access article distributed under
the terms of the Creative Commons
Attribution License (CC BY). The use,
distribution or reproduction in other forums
is permitted, provided the original author(s)
and the copyright owner(s) are credited and
that the original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

Delabelling beta-lactam allergy

Gustavo-Jorge Molina-Molina¹, Diana Rocío Garnica Velandia^{2,3},
Blanca Andrés-López¹, Carolina Perales⁴, Laura Marin-Asensio⁴,
Yanina Jurgens⁵, Olga Esteso⁶, Carolina Escobar⁷, Xavier Vidal^{8,9},
Lourdes Vendrell^{8,9,10}, Laura Gómez-Ganda¹¹,
Dolores Rodríguez¹², Eva Montané^{9,13}, Victoria Cardona^{10,14*} and
Antònia Agustí^{8,9}

¹Allergy Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain, ²Allergology Department, Hospital Universitari Santa Maria, Lleida, Spain, ³Institut de Recerca Biomèdica de Lleida-Fundació Dr. Pifarré (IRB Lleida), Lleida, Spain, ⁴Allergology Section, Hospital de Tortosa Verge de La Cinta, Institut D'Investigació Sanitària Pere I Virgili, Tortosa, Spain, ⁵Allergy Section, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, ⁶Allergy Section, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, Spain, ⁷Allergy Department, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Spain, ⁸Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain, ⁹Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ¹⁰Vall D'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain, ¹¹Pharmacy Department, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain, ¹²Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain, ¹³Clinical Pharmacology Service, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, ¹⁴Department of Allergy, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain

Background: Hypersensitivity to beta-lactam (BL) antibiotics is one of the most frequent reported drug allergies. In our population, it is common to find labels of BL allergy in electronic medical records (EMRs) that have not been assessed. The objective of our study was to detect patients with beta-lactam allergy labels in their EMRs and to assess how many of them are false after a correct diagnostic evaluation.

Methods: A multicentre prospective study was performed with patients labelled as allergic to BLs in their EMRs in the previous 5 years. Demographical and clinical data, as well as variables regarding the BL allergy label and the characteristics of the index reaction from clinical history and EMRs, were recorded. Then, diagnostic assessments including clinical history, skin tests (STs), and drug provocation tests (DPTs) were conducted in order to confirm or exclude the diagnosis of BL allergy.

Results: A total of 249 patients completed the study, of which 160 (64.3%) were women with a median age of 57 years (interquartile range [IQR], 45–68). The most frequent BL allergy labels detected were for penicillin (124), amoxicillin/clavulanic acid (61), and amoxicillin (54). Of the 204 patients who underwent STs, 20.1% were positive. DPTs were performed in 224 patients, showing good tolerance in 87.1% of cases. After the allergy diagnosis work-up, 186 patients (74.7%) were diagnosed as non-allergic to BL antibiotics.

Abbreviations: ATC, anatomical therapeutic chemical; BL, beta-lactam; CL, confidence limit; MD, sodium benzylpenicillin; DPT, drug provocation test; EMR, electronic medical record; IDT, intradermal test; OR, odds ratio; PPL, benzylpenicilloyl-poly-L-lysine; ST, skin test; SPT, skin prick test.

Conclusion: In our study population, the number of patients labelled as allergic to BLs in their EMRs was similar to that in previously published studies, with proportions near to 75%–80% being falsely labelled as allergic to BLs.

KEYWORDS

beta-lactam, delabelling, drug provocation test, electronic medical records, skin test, penicillin

1 Introduction

Up to 10% of the global population has been labelled as allergic to beta-lactam (BL) antibiotics, mainly penicillin (Trubiano et al., 2017). Despite this fact, in the majority of cases after an allergy assessment, labels can be removed in more than 70%–80% of cases in adults and more than 90% of cases in children (Doña et al., 2012; Zambonino et al., 2014). However, these percentages vary depending on the population and the study design. In hospitalized patients, the percentage of BL allergy labels range from 5% to 16% (van Dijk et al., 2016).

Generally, it is advisable to assess patients with BL allergy labels in order to confirm or rule them out, as well as to determine the alternative antibiotics for each patient (Mirakian et al., 2015; Marín et al., 2023). Overdiagnosis of BL allergy leads to use of alternative antibiotics. This translates into patients receiving broad-spectrum antibiotics that may be associated with increased rates of surgical site infections, antibiotic resistance, and higher rates of adverse effects and healthcare-associated infections (Blumenthal et al., 2016). Subsequently, this entails the need for longer hospitalizations, causing deleterious effects on the patient and community health and higher healthcare costs (Pépin et al., 2005; LeBlanc et al., 2006; Loo et al., 2006; Sastre et al., 2012; Macy and Ngor, 2013; Picard et al., 2013; Macy and Contreras, 2014; McDanel et al., 2015; Blumenthal et al., 2016; MacFadden et al., 2016; Wong et al., 2016; Blumenthal et al., 2018; Mattingly et al., 2018; Doña et al., 2022).

The *Institut Català de la Salut*, the main public healthcare provider in Catalonia, is responsible for 80% of primary care centres, with eight public hospitals under its commandment. Since 2008, it has adopted the use of electronic medical records (EMRs), and shortly after, the possibility of labelling drug allergies was enabled. Thus, every time the clinical history is consulted, it triggers a notification.

This study aimed to detect patients with BL allergy labels in their EMRs and to assess how many of them were false after a correct diagnostic evaluation. Furthermore, factors that could lead to a study of negative allergy were assessed. This information could provide us with local data on the true burden of BL allergy in order to take specific actions in a situation of increasing rates of development of multi-resistant bacteria.

2 Materials and methods

2.1 Study population and design

A multicentre and multidisciplinary prospective study to confirm or rule out BL allergy was performed between 2020 and 2022 in patients labelled during the previous 5 years as allergic to BLs in their EMR using a cohort from the *Institut Català de la Salut*.

Seven hospitals from the four districts of Catalonia were a part of the study.

2.2 Inclusion/exclusion criteria

Patients, aged 18–80 years, were included from a list of patients with at least one BL allergy label to a commercialized BL antibiotic in Spain. The list was extracted from the EMR in the SAP® (IBM, United States) database system provided to the Area of Information System from the *Institut Català de la Salut*. In order to detect 20% of true BL allergic patients with a $\pm 5\%$ precision, a sample of 250 patients with at least one BL allergy label was required. Thus, from the initial list, a randomized sample of patients for each centre was obtained, proportional to the number of BL allergy labels recorded in each hospital.

Patients not capable of providing their consent due to cognitive or physical impairment, as well as those in end-of-life situations or institutionalized, were excluded.

2.3 Data collection

The list of patients with BL allergy labels provided information about the date of the BL allergy label recording, the hospital where the recording was made, patient coding number, birthdate, and the beta-lactam antibiotic recorded.

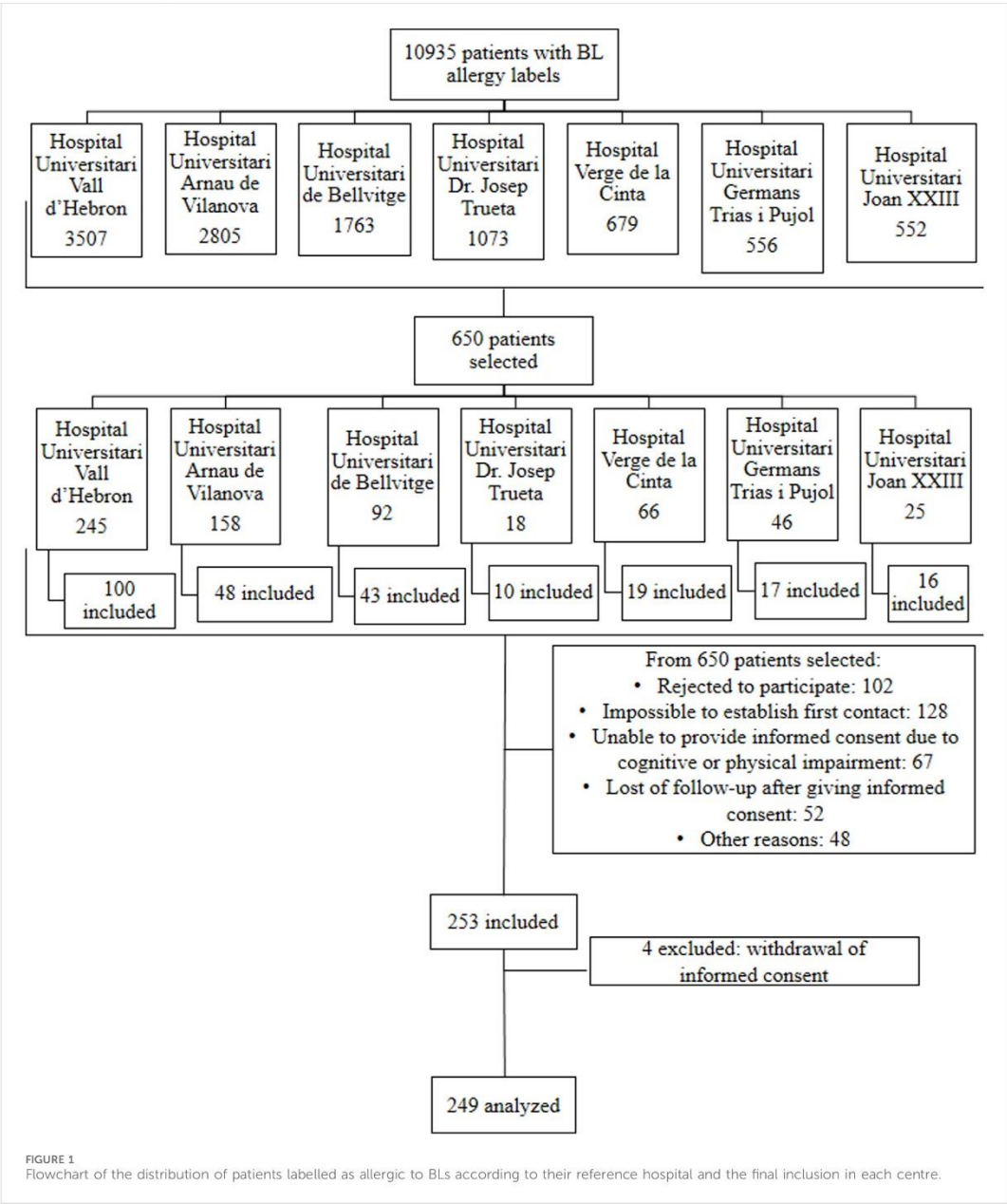
Data on the demographic characteristics of patients, toxic habits, medical history (hypertension, diabetes, immunodeficiency, and other conditions that could require a frequent use of antibiotics), and atopic diseases were also collected.

Regarding the BL allergy reaction, the following information was recorded: the BL administered, route of administration, indication, number of tolerated doses before the reaction, date of the reaction, time interval between the last administration and the onset of the reaction, the type of reaction and its severity, duration until resolution, need of pharmacological treatment, and previous history of allergy to other BLs or other drugs. Moreover, information about the tolerance before and after the reaction to the BLs under study or to other antibiotics was also collected.

Antibiotics were classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (ATC/DDD Index, 2019). To classify the adverse reactions and medical conditions, the dictionary of medical terminology MedDRA was used (MedDRA, 2022).

2.4 Procedures

Once the sample of patients was assigned to each hospital, researchers from the Clinical Pharmacology and Pharmacy



services called the patients to explain the scope of the study. For those who accepted to participate and gave their oral consent, researchers reviewed their EMRs looking for information on the drug reaction: description of the reaction, information on the culprit BL, and information on the actions taken (indication to the patient, referral for study, etc.).

Subsequently, patients were visited by the allergists, who requested their written consent, reviewed the information, and carried out the clinical history and allergy work-up.

The severity of the original reaction was classified as mild (self-limited, no treatment or minimum treatment required), moderate (needs medical attention and required treatment/in-hospitalized patients do not extend hospitalization), severe (required hospital

admission/in-hospitalized patients extend the hospitalization), or very severe (requires intensive treatment, life-threatening, and leaves medical sequels).

Patients were considered non-allergic when they had tolerated the culprit antibiotic after the original report of the reaction, without the need for further testing, or after a negative allergy work-up. These patients were also included in the study. Their EMRs were reviewed, and a thorough clinical history was obtained concerning the index reaction, ensuring their subsequent tolerance to the culprit BL.

Proven allergy was considered if patients had already undergone a correct confirmatory study or if they tested positive in the following diagnostic protocol (Bourke et al., 2015).

- Low-risk patients (non-immediate reactions, >1 h of latency, and limited to skin symptoms): A direct drug provocation test (DPT) was performed with the suspicious BL if known or otherwise with amoxicillin–clavulanic acid.
- Other patients: Skin tests (STs) were performed following previously published protocols, followed by a DPT guided by the ST results (Broyles et al., 2020).
- Patients with non-immediate reactions involving severe mucocutaneous symptoms or direct organ damage were not tested with STs or DPTs. In the case of severe anaphylaxis, the risk was assessed individually, and the study was adapted accordingly (dilution of STs, initiation of exposure tests at lower doses, establishing intravenous access, etc.).

Skin prick tests (SPTs) and intradermal tests (IDTs) were performed with benzylpenicilloyl-poly-L-lysine (PPL) and sodium benzylpenicillin (MD) (Diater Laboratory, Madrid), benzylpenicillin (SPT 10,000 U/mL; IDT 1,000 U/mL and 10,000 U/mL), amoxicillin (20 mg/mL), clavulanic acid (20 mg/mL), and cefuroxime (2 mg/mL). When indicated, other BL STs were performed using intravenous standard formulations. The results were read following standardised interpretation (Brockow et al., 2002).

DPTs were carried out as follows.

- With the culprit antibiotic, or with amoxicillin–clavulanic acid if the culprit was unknown, until a target therapeutic dose was reached if the SPTs/IDTs were negative.
- With penicillin V in patients with SPTs/IDTs selectively positive to amoxicillin or cefuroxime.
- With cefuroxime in patients with SPTs/IDTs positive to PPL or MD or in those who had a positive DPT to penicillin V or amoxicillin in order to rule out a broad-spectrum allergy to BL.

In the case of non-immediate reactions, the antibiotic dose was repeated at home for 3 days. If the history was highly suggestive of allergy, and the study result was negative, the investigator may repeat the study after 2–4 weeks. A DPT was considered positive when the patient experienced symptoms and signs consistent with an allergic reaction. Reactions were considered immediate if they occurred within 60 min after the antibiotic intake with clinical symptoms like urticaria, pruritus, angioedema, or anaphylaxis and non-immediate when they occurred after 60 min and up to several days after exposure to

the antibiotic, leading to the onset of morbilliform/maculopapular or urticarial rashes.

2.5 Outcomes

The primary endpoint was to assess the proportion of false/true BL allergy labels. Secondary endpoints were to describe the demographic and clinical characteristics of the bearers of BL allergy labels, the most frequent BL reported as the cause of hypersensitivity reactions, as well as the most frequent antibiotic alternatives used in these patients. Moreover, we examined the characteristics of the index reaction, severity, and proportion of patients in which this information in EMRs allowed the classification of the reaction.

Furthermore, we assessed the proportion of patients who were diagnosed as allergic to BL using STs and/or after a DPT.

Finally, predictive factors of a negative allergy test were explored.

2.6 Statistical analysis

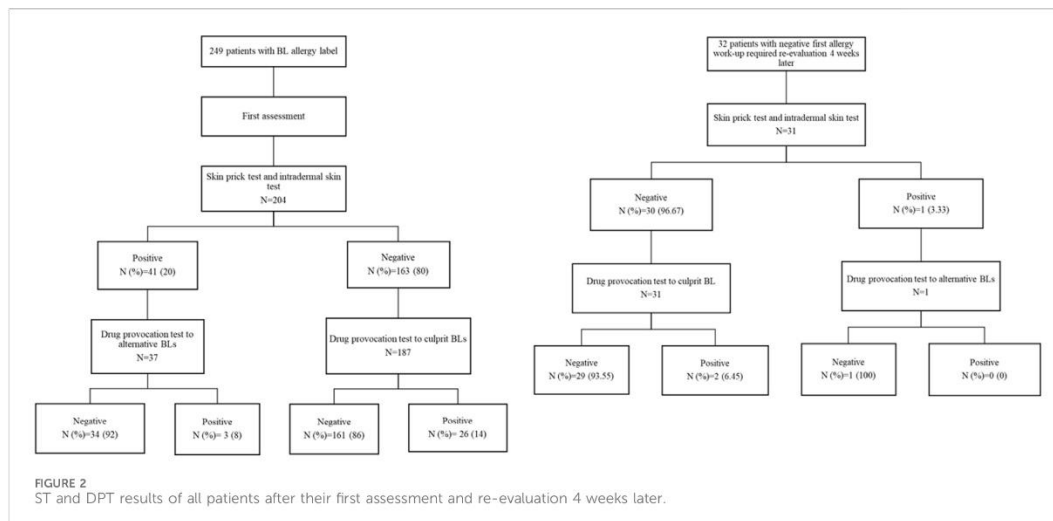
The descriptive results of the continuous variables are expressed by means of the median and the first (Q1) and third (Q3) quartiles. The categorical variables are described with their frequency and percentage.

The primary analysis is the estimate of the proportion of true positive results, with Wilson confidence limits (CLs) at 95%. For the comparisons of continuous variables between the positive and negative groups, the Mann–Whitney test was used; for comparisons of categorical variables, the chi-square was used, or the trend test was used when one of them was ordinal. To examine the association between positive skin and/or IDTs and predictive factors, a multivariable logistic regression analysis was performed, where the positivity of the tests is the dependent variable and the demographic variables of the patients, the characteristics of the allergic reaction presented, and the causative BLs are independent variables. The same variables were used to examine the association between the positivity of each DPT and potential predisposing factors. The odds ratio (OR) and the 95% CL were calculated. Statistical significance was considered when the *p*-value < 0.05. Statistical analysis was performed using SAS® 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, United States).

In order to simplify the analysis, cases were grouped into four main categories (penicillins, cephalosporins, monobactams, and carbapenems).

3 Results

In the previous 5 years, a total of 10,935 labels of BL allergy were recorded in the EMRs of patients aged 18–80 years from the seven hospitals participating in the study. As shown in Figure 1, 650 patients were randomly selected for the initial list and distributed proportionally based on the number of labels in each reference hospital. From this list, a sample of 253 patients was included in the study. A total of 397 patients were excluded, primarily due to the inability to establish initial contact to explain the study and because of



refusal to participate. Four patients were excluded from the final analysis due to withdrawal of consent before the end of the procedures or due to refusal to be challenged to the suspected BL after negative STs. At that point, the recruitment phase of the study was closed. The final sample included 249 patients [women 64.3%, median age 57 years (interquartile range [IQR], 45–68)].

The most frequent BL allergy labels detected in the EMRs were for penicillin (124), amoxicillin/clavulanic acid (61), and amoxicillin (54).

3.1 BL allergy delabelling

Of the 249 patients, 74.7% (186) were delabelled (95% CL, 68.9%–79.7%) after the allergy work-up. Of the 63 patients diagnosed as allergic to BLs, 54 had an immediate hypersensitivity reaction, and 9 had a non-immediate reaction.

Nine patients (3.61%) were delabelled through their clinical history as they had received the same BL after the index reaction without any reaction.

Regarding the results of STs, DPTs, and re-evaluations, of the 204 patients who underwent STs, 41 (20.1%) tested positive. The DPT to the culprit drug was not carried out in the case of a positive ST. The distribution of DPTs to culprit drugs and alternative BLs is shown in Figure 2.

DPTs were performed in 224 patients, showing good tolerance in 195 (87.1%) of cases.

Re-evaluation after 4 weeks of the first assessment was required in 32 patients due to the high clinical suspicion of true BL allergy. STs were performed in 31 patients, with one positive case (3.33%). Of the 32 DPTs, two cases (6.67%) were positive (Figure 2). From these 32 patients, 25 had the index reaction for more than 2 years before their first allergy work-up. On the other hand, a total of 217 patients did not undergo re-evaluation due to low suspicion and non-severe reactions. Of these 217 patients, 169 cases had experienced the index reaction more than 2 years before their first allergy work-up.

Regarding the 186 delabelled patients, 160 were not re-evaluated. Of those 160 patients, 125 experienced the reaction for more than 2 years before their first allergy assessment.

Table 1 presents the demographic and basal clinical characteristics of patients, showing no relevant statistical differences between the allergic and non-allergic groups, except for diabetes.

The highest percentages of delabelling according to the original labels in the EMR were for penicillin (91.1%), amoxicillin/clavulanic acid (63.9%), and amoxicillin (55.5%). It should be noted that in the cohort of patients finally diagnosed as allergic, the most frequent BLs that induced the index reaction were amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid. Regarding the 22 patients whose initial reactions were induced by amoxicillin/clavulanic acid, it was confirmed in 12 cases that the elicitor was clavulanic acid. The frequency of BL allergy labels according to the cohorts of allergic and non-allergic patients and the delabelling percentage are shown in Table 2.

3.2 Severity of reactions

The severity of the initial reaction was stratified in 232 patients by the allergist through their clinical history, but was missing for 17. On the other hand, this information was available in the EMR in only 50 cases. The non-allergy cohort of patients reported mostly mild reactions, whereas truly allergic patients reported more severe reactions, as shown by the results of the significant trend test ($p = 0.002$) (Table 3).

3.3 Comparison between data available in EMRs and clinical history

There was a notable consistency between the BL allergy labels reported in the EMR and the clinical history in the majority of cases. Nevertheless, in 30 (12%) cases labelled as penicillin allergic, the patient

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the patients with allergy labels to BLs.

	Total (n = 249)	Non-allergic (n = 186)	Allergic (n = 63)>	p
Age (median, IQR)	57 (45–68)	57.5 (44–70)	57 (46–64)	0.521
Sex	–	–	–	0.652
Women	160 (64.3)	121 (65.1)	39 (61.9)	–
Men	89 (35.7)	65 (34.9)	24 (38.1)	–
Medical history	–	–	–	–
Hypertension	91 (36.7)	72 (38.7)	19 (30.6)	0.254
Dyslipidemia	88 (35.3)	67 (36.0)	21 (33.3)	0.700
Diabetes	31 (12.5)	28 (15.1)	3 (4.8)	0.035
Asthma	25 (10.1)	17 (9.1)	8 (13.1)	0.372
COPD	22 (8.9)	17 (9.1)	5 (8.1)	0.797
Stroke	9 (3.6)	8 (4.3)	1 (1.6)	0.457
Coronary artery disease	22 (8.9)	20 (10.8)	2 (3.2)	0.071
Kidney failure	16 (6.5)	13 (7.0)	3 (4.8)	0.767
Immunodeficiency	16 (6.5)	9 (4.8)	7 (11.3)	0.130
Other antibiotic administration	15 (6.0)	12 (6.5)	3 (4.8)	0.768
Other conditions	104 (41.8)	77 (41.4)	27 (42.9)	0.839
Atopy history				
Familiar history	42 (17.4)	32 (17.5)	10 (17.2)	0.966
Atopic dermatitis	13 (5.2)	9 (4.8)	4 (6.5)	0.742
Allergic rhinitis	31 (12.6)	24 (13.0)	7 (11.1)	0.690
Allergic asthma	20 (8.1)	13 (7.1)	7 (11.1)	0.310
Food allergy	12 (4.8)	7 (3.8)	5 (7.9)	0.188
Chronic spontaneous urticaria	7 (2.8)	4 (2.2)	3 (4.8)	0.374
Other drug allergy	38 (15.3)	26 (14.0)	12 (19.0)	0.334

*BL, beta-lactam; IQR, interquartile range.

TABLE 2 Distribution of the frequency of BL allergy labels detected according to the final diagnosis of drug allergy.

Suspected drug	Allergic N = 63 (%)	Non-allergic N = 186 (%)	% delabelled (95% CL)	Total N = 249
Amoxicillin	24 (38.09)	30 (16.15)	55.56 (42.38–68.00)	54
Amoxicillin/clavulanic acid	22 (34.92)	39 (20.96)	63.93 (51.39–74.83)	61
Cephalosporin	4 (6.34)	2 (1.07)	33.33 (9.68–70.00)	6
Penicillin	11 (17.46)	113 (60.75)	91.13 (84.81–94.97)	124
Unknown	2 (3.19)	2 (1.07)	50.00 (15.00–85.00)	4

*BL, beta-lactam; CL, confidence limit.

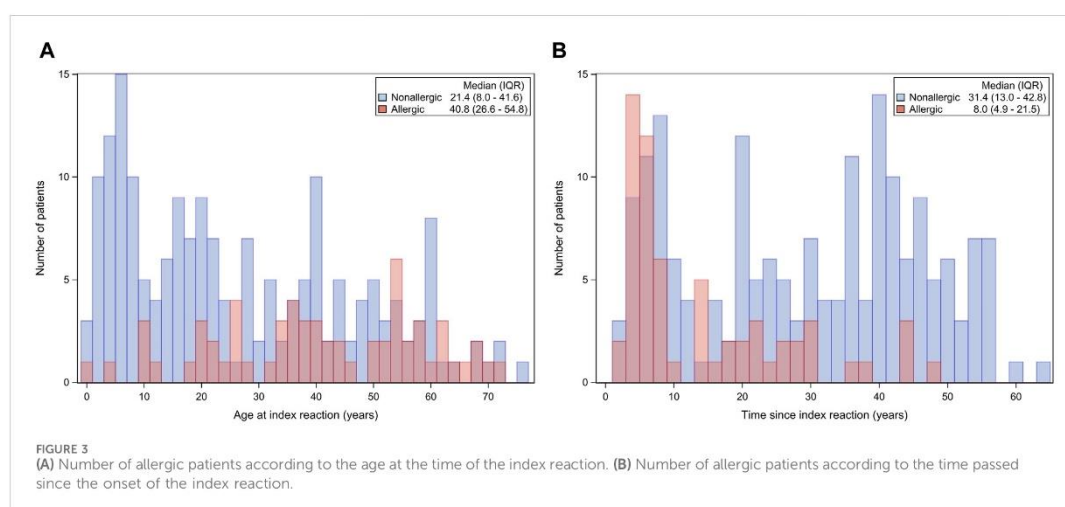
was unable to recall the exact drug involved in the reaction, while in four cases, the drug recalled by the patient was a different one.

The date of the index reaction was not recorded in the EMRs in 178 (71.48%) cases, whereas by clinical history, six (2.4%) patients did not have their index reaction date recorded. In the EMR,

information on the number of doses of BL ingested before the index reaction was absent in 207 (83.13%) of the cases and was classified as unknown in four cases. On the other hand, by clinical history, the aforementioned information was unknown in 109 cases, but registered in every case.

TABLE 3 Severity of onset reactions according to non-allergic and allergic groups of patients.

Severity	Non-allergic N = 171 (% of non-allergic)	Allergic N = 61 (% allergic)	Total N = 232
Mild	109 (63.74)	25 (40.98)	134
Moderate	57 (33.33)	32 (52.46)	89
Severe	4 (2.34)	2 (3.28)	6
Very severe	1 (0.58)	2 (3.28)	232



The time interval between the intake of BL and the onset of the index reaction was missing in the EMR in 210 cases (84.33%). By clinical history, this item was registered in every patient, despite it being unknown in 120 (48.19%) cases.

3.4 Age at the time of the reaction and time since the onset of symptoms

On one hand, as shown in Figure 3A, the number of allergic patients increases with age at the time of the reaction, showing the lowest proportions before the age of 20.

On the other hand, as shown in Figure 3B, the number of allergic patients tends to decrease with increase in the time since the index reaction. The highest proportion of allergic patients tends to aggregate in the first 10 years since the intake of the drug.

3.5 Predictive factors of positive/negative allergy tests

Regarding the predictive factors for positive or negative allergy tests, the OR of being allergic having an allergy label to

amoxicillin was 7.79 (95% CL, 2.99–20.28) compared with being labelled allergic to penicillin (Table 4). In the case of being labelled allergic to cephalosporin, the OR was 44.97 (95% CL, 4.03–501.8) compared to being labelled allergic to penicillin.

Figure 4A shows the reduction in the predicted probability of being diagnosed as a true allergic after each decade since the index reaction, with an estimated OR of 0.56 (95% CL, 0.39–0.80). Figure 4B shows the reduction in the proportion of patients diagnosed as allergic taking into account the time since the index reaction. Figures 4A,B are related due to the fact that Figure 4B is a modification of Figure 4A to represent the mean observed value over time in each interval with a decrease in the predicted probability of being allergic and the proportion of patients diagnosed as allergic by approximately 44%. It can be observed that the fit of values is adequate between both figures.

Differences in the reduction in the number of allergic patients according to drugs, especially with penicillin, are shown in Figure 4C.

Taking into account the severity of the original reaction in patients having suffered a non-mild hypersensitivity reaction (moderate to severe), the probability of being truly allergic was 3.42 (95% CL, 1.56–7.48) times higher (Table 5).

TABLE 4 Estimation of the probability of being allergic comparing penicillin allergy labels to other BL allergy labels.

Drugs	OR (95% CL)
Penicillin	1 (reference)
Amoxicillin	7.79 (2.99–20.28)
Amoxicillin–clavulanic acid	5.83 (2.29–14.84)
Cephalosporins	44.97 (4.03–501.8)

*BL, beta-lactam; OR, odds ratio; CL, confidence limit.

Based on the symptoms of the allergic reaction, the presence of urticaria increased the probability of being allergic to BL antibiotics by 2.36 (95% CL, 1.06–5.24) times (Table 6).

The multivariate analysis revealed that being labelled as allergic to amoxicillin, amoxicillin–clavulanic acid, and to cephalosporin increases the probability (raw OR) of being truly allergic by 3.33 (95% CL, 1.75–6.35), 2.10 (95% CL, 1.12–3.94), and 6.38 times (95% CL, 1.14–35.76), respectively, compared to being labelled as allergic to a different BL antibiotic (see Table 7).

When the adjusted OR was calculated, taking into account the severity of the index reactions and the presence of urticaria, angioedema, syncope, or maculopapular exanthema, we observed that allergy labels to amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, and cephalosporin played a role as risk factors for being truly allergic.

4 Discussion

We present a large multicentre prospective study in which the primary endpoint was to establish the true/false positive ratio of patients labelled allergic to BLs in their EMRs.

We found that the percentage of patients falsely labelled as allergic in their EMRs was 74.3%.

Although this is not the first epidemiological study that assesses the rate of false positive labels of BL allergy in EMRs, it is the first epidemiological study that provides data with a relevant representation of the different healthcare districts of Catalonia.

Other studies on this topic have been performed in Spain. In paediatric populations, the prevalence of true BL allergy was lower, ranging from 6% to 7.92% (Zambonino et al., 2014; Ferré-Ybarz et al., 2015; Sobrino et al., 2020). In adult patients, the results differ, while Moreno et al. (2016) reported in a large retrospective cohort that 28.6% of patients were allergic to BLs after the assessment, which is similar to the results of the current study, Ibáñez et al. (2018) showed that only 4.8% of 732 patients were finally confirmed to be allergic.

Studies in Spain are in line with those performed in other countries. In the United States, approximately 10% of all patients carry a label of penicillin allergy, yet less than 10% of these are confirmed after testing (Gadde et al., 1993; Trubiano et al., 2017; Blumenthal et al., 2019). Similarly, in Australia, Bourke et al. (2015) showed that 90% of patients labelled as allergic tolerated BLs. Abrams et al. (2016), in Canada, found an overall rate of false positive reports of 96.1% in their cohort of paediatric patients.

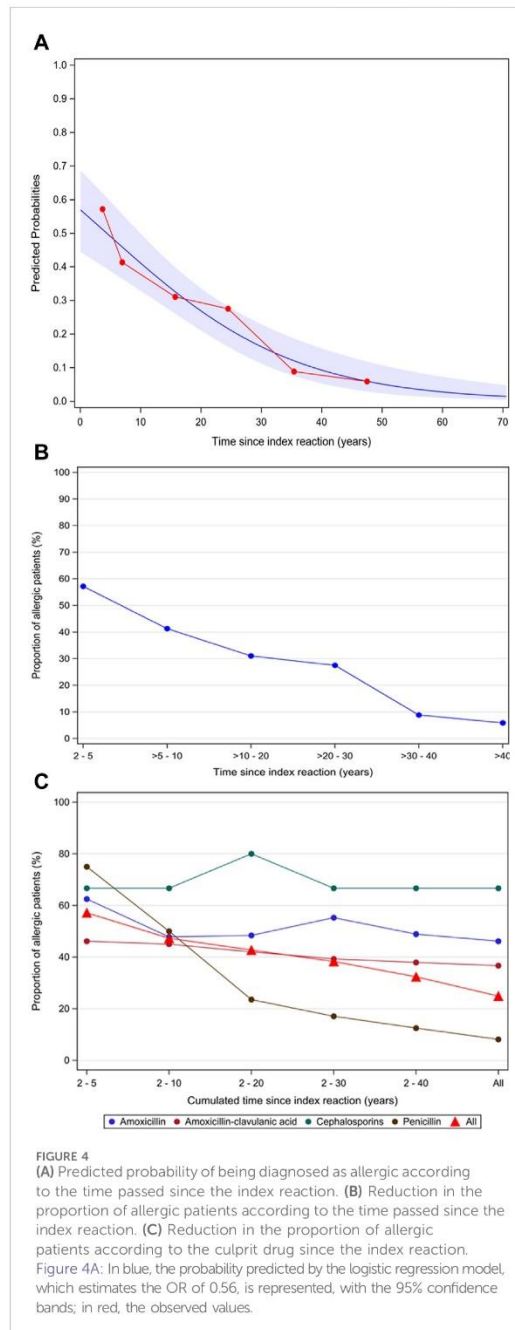


FIGURE 4
(A) Predicted probability of being diagnosed as allergic according to the time passed since the index reaction. (B) Reduction in the proportion of allergic patients according to the time passed since the index reaction. (C) Reduction in the proportion of allergic patients according to the culprit drug since the index reaction. Figure 4A: In blue, the probability predicted by the logistic regression model, which estimates the OR of 0.56, is represented, with the 95% confidence bands; in red, the observed values.

Regarding the basal characteristics of both allergic and non-allergic cohorts and their medical conditions, diabetes was the only item that showed statistical differences. One could hypothesize that diabetic patients, being at a higher risk of infections than the general

TABLE 5 Estimation of the probability of being allergic based on the severity of the initial reaction.

Severity	
Mild	1 (references)
Non-mild	3.42 (1.56–7.48)

TABLE 6 Estimation of the probability of being allergic based on the symptoms of the index reaction.

Symptom	
Urticaria	2.36 (1.06–5.24)
Angioedema	0.76 (0.30–1.91)
Syncope	1.39 (0.36–5.31)
Maculopapular exanthema	1.77 (0.68–4.63)

population (Carey et al., 2018), might receive more antibiotics, including BLs. This increased antibiotic exposure could potentially elevate the risk of allergic reactions over time.

The most frequent BL allergy labels were for penicillin, amoxicillin/clavulanic acid, and amoxicillin. This is probably related to the frequency of use of BL antibiotics since it is consistent with the last report of the Spanish Agency for Medicines and Health Products, which reported in 2020 that the most frequent BLs used were amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid (Agencia española del medicamento y de productos sanitarios, 2020). Since the EMR system allows the registration of an allergy alert to a specific antibiotic or a generic category like penicillin or BLs, many clinicians may choose wider categories in order to protect patients from accidental prescriptions. Thus, it is possible that the category of penicillin is being overestimated, a similar fact shown in previous studies (Ringwald et al., 2024). Furthermore, over the years, there may have been a trend change in the type of BLs used. Something similar occurs with the category “unknown.” It should be noted that in our EMR, it is not possible to label patients as allergic to clavulanic acid specifically, a fact that could lead to an underestimation of clavulanic acid hypersensitivity if not tested separately from amoxicillin. Even after a thorough clinical history, some patients are unable to recall the antibiotic they had received.

The lack of information registered regarding drug allergic reactions in the EMR is astonishing. Data on the specific BL that induced the index reaction are barely reported, preferring a label that encompasses the broader family of antibiotics. It is also important to note that the missing information about the date of the index

reaction, the number of doses previously tolerated before the onset of the reaction, and the time interval since the last intake makes it impossible to classify the severity for adequate risk assessment. Therefore, completion of the information by means of a thorough clinical history is mandatory when assessing drug allergy.

The study shows the value of STs since they were positive in 20% of tested patients, while 12.9% of the challenges confirmed BL allergy. The rate of positivity in patients who underwent re-assessment was low (3.33% in STs and 6.66% in DPTs). Nevertheless, it stresses the relevance of re-evaluating patients with a highly probable clinical history.

These data were consistent with those in previous studies (Zambonino et al., 2014; Moreno et al., 2016; Solensky et al., 2019; Sousa-Pinto et al., 2021) that assessed the sensitivity and specificity of STs, finding a similar percentage of 30% of sensitivity and approximately 97% of specificity when they tested their patients during the allergy work-up. Our study began in 2020, and our allergy assessments were aligned with the position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology at that time (Romano et al., 2020). We determined that patients who had experienced severe immediate reactions to BLs more than 6 months prior to initial assessment and showed negative results in the allergy work-up should undergo re-testing.

Recent studies suggest that if the index reaction to BLs occurred more than 2 years ago and the initial assessment was negative, the cases should be re-evaluated, regardless of the severity of the index reaction (Doña et al., 2023; Freundt-Serpa et al., 2023). These studies found the highest rates of re-sensitization in patients who had moderate-to-severe reactions. In our study, the criterion of the occurrence of the index reaction more than 2 years ago was not considered when deciding whether to perform a re-assessment.

Multivariate analysis showed that the label in the EMRs to amoxicillin or cephalosporins, as well as non-mild severity of the index reaction, sustained by the OR and the tendency trend test, was associated with a true BL allergy. Furthermore, the presence or absence of urticaria and a short time since the last intake of a BL are variables that strongly affect the probability of being truly allergic. The strongest predictor of positivity was the time since the index reaction, showing reductions of 44% in positivity for every decade. There were differences in rate reduction in the proportions of allergic patients since the index reaction, taking into account the drug recorded in the allergy label. Penicillin showed the most notable rate reduction, followed by amoxicillin with clavulanic acid and amoxicillin alone. This may be related to the loss of hypersensitivity over time, as proposed by other researchers (Blanca et al., 1999; García Núñez et al., 2012; Romano et al., 2014; Torres et al., 2019). Regarding the relevance of specific antibiotic

TABLE 7 Multivariate analysis of the probability of true BL allergy.

	Raw OR (95% CL)	Adjusted OR (95% CL)
Amoxicillin	3.33 (1.75–6.35)	2.89 (1.37–6.11)
Amoxicillin-clavulanic acid	2.10 (1.12–3.94)	2.05 (0.99–4.25)
Cephalosporin	6.38 (1.14–35.76)	13.1 (1.29–133.5)
Penicillin	0.14 (0.07–0.28)	0.14 (0.06–0.32)

*BL, beta-lactam; OR, odds ratio; CL, confidence limit.

versus generic “penicillin” allergy labelling, we postulate that registering the specific name implies having a better source of information to check which BL was prescribed, better knowledge about the reaction, and probably a more recent event, in contrast with the tendency to use the generic label of penicillin allergy when information is scarce.

There are several limitations in this study. First, since this study was multicentric, and despite the study protocol being common for all, the individual criteria of the researchers could have resulted in some variations in the allergy assessment or the completion of the dataset. Recall biases of patients may have altered the description of the original reactions, which could have led to performing fewer re-assessments with the possibility of producing re-sensitizations to BLs even in small proportions. Furthermore, the study cohort was extracted from a public hospital database. Furthermore, as given in the Methods, we fell short by one patient to reach the chosen sample size of 250 patients, potentially impacting the statistical analysis power. Although unlikely, the results may not be applicable to patients managed by other healthcare providers or to the general population.

In conclusion, in our study population, the number of patients falsely labelled as allergic to BLs in their EMRs was similar to that in previously published studies, with proportions near 75%–80%. In a context of increasing global burden of bacterial antimicrobial resistance, proactive delabelling of false BL allergy is of major importance.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusion of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Institutional Ethics Committee Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) Vall d’Hebron Institut de Recerca ceic@vhir.org, [IRB number: EPA (AG) 05/2020 (5586)]. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. All participants provided their written informed consent, and patient anonymity was preserved using methods approved by the ethics committee.

Author contributions

GM: investigation, supervision, writing–original draft, and writing–review and editing. DG: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. BA-L: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. CC: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. LM-A: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing.

References

Abrams, E. M., Wakeman, A., Gerstner, T. V., Warrington, R. J., and Singer, A. G. (2016). Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 12, 59. doi:10.1186/s13223-016-0165-6

editing. YJ: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. OE: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. CE: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. XV: data curation, formal analysis, methodology, writing–original draft, and writing–review and editing. LV: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. LG: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. DR: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. EM: investigation, writing–original draft, and writing–review and editing. VC: conceptualization, funding acquisition, investigation, project administration, supervision, writing–original draft, and writing–review and editing. AA: conceptualization, data curation, investigation, supervision, writing–original draft, and writing–review and editing.

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This study was funded by Instituto de Salud Carlos III through the project “PI19/01656” (co-funded by the European Regional Development Fund “A way to make Europe”). This payment was received by Hospital Universitari Vall d’Hebron and was used to provide the material to the other participating centres, as well as to support data management, statistical analysis, and international diffusion in congresses and symposia of the results of the present study.

Acknowledgments

The authors acknowledge the active collaboration of Olga Hladun from the Clinical Pharmacology Service of University Hospital Germans Trias i Pujol.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher’s note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors, and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

humana-y-un-136-las-ventas-de-antibioticos-veterinarios-en-2019 (Accessed February 24, 2024).

ATC/DDD Index (2019). Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed august 2, 2019).

Blanca, M., Torres, M. J., García, J. J., Romano, A., Mayorga, C., de Ramon, E., et al. (1999). Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103 (5 Pt 1), 918–924. doi:10.1016/s0091-6749(99)70439-2

Blumenthal, K. G., Lu, N., Zhang, Y., Li, Y., Walensky, R. P., and Choi, H. K. (2018). Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 361, k2400. doi:10.1136/bmj.k2400

Blumenthal, K. G., Peter, J. G., Trubiano, J. A., and Phillips, E. J. (2019). Antibiotic allergy. *Lancet* 393 (10167), 183–198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9

Blumenthal, K. G., Shenoy, E. S., Huang, M., Kuhlén, J. L., Ware, W. A., Parker, R. A., et al. (2016). The impact of reporting a prior penicillin allergy on the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia. *PLoS One* 11 (7), e0159406. doi:10.1371/journal.pone.0159406

Bourke, J., Pavlos, R., James, I., and Phillips, E. (2015). Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 3 (3), 365–334. doi:10.1016/j.jaip.2014.11.002

Brockow, K., Romano, A., Blanca, M., Ring, J., Pichler, W., and Demoly, P. (2002). General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 57 (1), 45–51. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.13027.x

Broyles, A. D., Banerji, A., Barmettler, S., Biggs, C. M., Blumenthal, K., Brennan, P. J., et al. (2020). Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 8 (9S), S16–S116. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006

Carey, I. M., Critchley, J. A., DeWilde, S., Harris, T., Hosking, F. J., and Cook, D. G. (2018). Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care* 41 (3), 513–521. doi:10.2337/dc17-2131

Doña, I., Blanca-López, N., Torres, M. J., García-Campos, J., García-Núñez, I., Gómez, F., et al. (2012). Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 22 (5), 363–371.

Doña, I., Guidolin, L., Bogas, G., Olivieri, E., Labella, M., Schiappoli, M., et al. (2023). Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy* 78 (1), 214–224. doi:10.1111/all.15508

Doña, I., Labella, M., Bogas, G., Sáenz de Santa María, R., Salas, M., Ariza, A., et al. (2022). Antibiotic allergy de-labeling: a pathway against antibiotic resistance. *Antibiot. (Basel)* 11 (8), 1055. doi:10.3390/antibiotics11081055

Ferré-Ybarz, L., Salinas Argente, R., Gómez Galán, C., Duocastella Selvas, P., and Nevot Falcó, S. (2015). Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergol. Immunopathol. Madr.* 43 (4), 369–375. doi:10.1016/j.aller.2014.04.009

Freundt-Serpa, N. P., Salas-Cassinello, M., Gonzalo-Fernández, A., Marchán-Pinedo, N., Doña, I., Serrano-García, I., et al. (2023). Deconstructing adverse reactions to Amoxicillin-Clavulanic Acid: the importance of time of onset. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 21, 0. doi:10.18176/jiaci.0896

Gadde, J., Spence, M., Wheeler, B., and Adkinson, N. F., Jr (1993). Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 270 (20), 2456–2463. doi:10.1001/jama.270.20.2456

García Núñez, I., Barasona Villarejo, M. J., Algaba Mármol, M. A., Moreno Aguilar, C., and Guerra, P. F. (2012). Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 22 (1), 41–47.

Ibáñez, M. D., Rodríguez Del Río, P., Lasa, E. M., Joral, A., Ruiz-Hornillos, J., Muñoz, C., et al. (2018). Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: from clinical history to challenge tests. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 121 (2), 235–244.e3. doi:10.1016/j.anai.2018.05.013

LeBlanc, L., Pépin, J., Toulouse, K., Ouellette, M. F., Coulombe, M. A., Corriveau, M. P., et al. (2006). Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 12 (9), 1398–1405. doi:10.3201/eid1209.060397

Loo, V. G., Poirier, L., Miller, M. A., Oughton, M., Libman, M. D., Michaud, S., et al. (2006). A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 354 (20), 2200. doi:10.1056/NEJMoa051639

MacFadden, D. R., LaDelfa, A., Leen, J., Gold, W. L., Daneman, N., Weber, E., et al. (2016). Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 63 (7), 904–910. doi:10.1093/cid/ciw462

Macy, E., and Contreras, R. (2014). Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133 (3), 790–796. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.021

Macy, E., and Ngor, E. W. (2013). Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1 (3), 258–263. doi:10.1016/j.jaip.2013.02.002

Marín, L., Moya, B., Peñalver, M. J., Cabanillas, B., Barranco, R., García-Moguel, I., et al. (2023). Meropenem allergy testing performed at the bedside of hospitalized patients labelled with a penicillin allergy. *Allergol. Int.* 72 (4), 588–593. doi:10.1016/j.alit.2023.02.008

Mattingly, T. J. 2nd, Fulton, A., Lumish, R. A., Williams, A. M. C., Yoon, S., Yuen, M., et al. (2018). The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6 (5), 1649–1654. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.033

McDaniel, J. S., Perencevich, E. N., Diekema, D. J., Herwaldt, L. A., Smith, T. C., Chrischilles, E. A., et al. (2015). Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin. Infect. Dis.* 61 (3), 361–367. doi:10.1093/cid/civ308

MedDRA (2022). Available at: <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish> (Accessed august 2, 2019).

Mirakian, R., Leech, S. C., Krishna, M. T., Richter, A. G., Huber, P. A., Farooque, S., et al. (2015). Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin. Exp. Allergy* 45 (2), 300–327. doi:10.1111/cea.12468

Moreno, E., Laffond, E., Muñoz-Bellido, F., Gracia, M. T., Macías, E., Moreno, A., et al. (2016). Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 71 (12), 1787–1790. doi:10.1111/all.13032

Pépin, J., Saheb, N., Coulombe, M. A., Alary, M. E., Corriveau, M. P., Authier, S., et al. (2005). Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin. Infect. Dis.* 41 (9), 1254–1260. doi:10.1086/496986

Picard, M., Bégin, P., Bouchard, H., Cloutier, J., Lacombe-Barrios, J., Paradis, J., et al. (2013). Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1 (3), 252–257. doi:10.1016/j.jaip.2013.01.006

Ringwald, M., Moi, L., Wetzel, A., Comte, D., Muller, Y. D., and Ribi, C. (2024). Risk factors for allergy documentation in electronic health record: a retrospective study in a tertiary health center in Switzerland. *Allergol. Int.* 73 (1), 143–150. doi:10.1016/j.alit.2023.06.006

Romano, A., Atanaskovic-Markovic, M., Barbaud, A., Bircher, A. J., Brockow, K., Caubet, J. C., et al. (2020). Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 75 (6), 1300–1315. doi:10.1111/all.14122

Romano, A., Gaeta, F., Valluzzi, R. L., Zaffiro, A., Caruso, C., and Quarantino, D. (2014). Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 69 (6), 806–809. doi:10.1111/all.12390

Sastre, J., Manso, L., Sanchez-Garcia, S., and Fernández-Nieto, M. (2012). Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129 (2), 566–567. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.028

Sobrinho, M., Muñoz-Bellido, F. J., Macías, E., Lázaro-Sastre, M., de Arriba-Méndez, S., and Dávila, I. (2020). A prospective study of costs associated with the evaluation of β -lactam allergy in children. *J. Pediatr.* 223, 108–113. doi:10.1016/j.jpeds.2020.04.018

Solensky, R., Jacobs, J., Lester, M., Lieberman, P., McCafferty, F., Nilsson, T., et al. (2019). Penicillin allergy evaluation: a prospective, multicenter, open-label evaluation of a comprehensive penicillin skin test kit. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7 (6), 1876–1885. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.040

Sousa-Pinto, B., Tarrio, I., Blumenthal, K. G., Araújo, L., Azevedo, L. F., Delgado, L., et al. (2021). Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 147 (1), 296–308. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.058

Torres, M. J., Adkinson, N. F., Jr, Caubet, J. C., Khan, D. A., Kidon, M. I., Mendelson, L., et al. (2019). Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7 (1), 40–45. doi:10.1016/j.jaip.2018.07.051

Trubiano, J. A., Adkinson, N. F., and Phillips, E. J. (2017). Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA* 318 (1), 82–83. doi:10.1001/jama.2017.6510

van Dijk, S. M., Gardarsdóttir, H., Wassenberg, M. W., Oosterheert, J. J., de Groot, M. C., and Rockmann, H. (2016). The high impact of penicillin allergy registration in hospitalized patients. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 4 (5), 926–931. doi:10.1016/j.jaip.2016.03.009

Wong, D., Wong, T., Romney, M., and Leung, V. (2016). Comparison of outcomes in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia who are treated with β -lactam vs vancomycin empiric therapy: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 16, 224. doi:10.1186/s12879-016-1564-5

Zambonino, M. A., Corzo, J. L., Muñoz, C., Requena, G., Ariza, A., Mayorga, C., et al. (2014). Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 25 (1), 80–87. doi:10.1111/pai.12155

ESTUDIO 2

Comparación de la tolerancia entre los procedimientos de exposición controlada oral y endovenosa en el abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Molina-Molina GJ, Gómez-Duque M, Vidal Guitart X, Agustí Escasany A, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Sala-Cunill A, Galvan-Blasco P, Guilarte M, Cardona V. Challenging dogmas: Intravenous versus oral beta-lactam antibiotic provocation tests. World Allergy Organ J. 2024 May 24;17(6):100914..

6. Estudio 2. Comparación de la tolerancia entre los procedimientos de exposición controlada oral y endovenosa en el abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Molina-Molina GJ, Gómez-Duque M, Vidal Guitart X, Agustí Escasany A, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Sala-Cunill A, Galvan-Blasco P, Guilarte M, Cardona V.

World Allergy Organ J. 2024 May 24; 17(6):100914.

DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100914

Antecedentes: La prueba de exposición controlada a fármacos se considera el *gold standard* para confirmar el diagnóstico de alergia a los ABL. En cuanto a la vía de administración, las recomendaciones actuales priorizan la vía oral, ya que se considera más segura, relegando la vía endovenosa a aquellos medicamentos que solo están disponibles en esta presentación.

Objetivo: Comparar la tolerancia y seguridad de dos protocolos de pruebas de exposición controlada con ABL, uno por vía oral (PEC-OR) y otro por vía endovenosa (PEC-EV).

Métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes adultos que se sometieron a una PEC-EV o PEC-OR por una sospecha de RHM inmediata o no inmediata a ABL durante un período de 4 años (entre Enero de 2018-Diciembre de 2021). Se registraron datos demográficos, características de la RHM original inicial y la tolerancia a las pruebas de exposición controlada.

Resultados: En total, 1036 pacientes se sometieron a una prueba de exposición controlada, con una edad media de 56,8 años (Desviación estándar: 17,8). De estos, 655 (63,2%) fueron mujeres. En 564 pacientes (54,4%), se sospechó una RHM inmediata. Se realizaron PEC-OR en 439 pacientes (42,4%) y PEC-EV en 597 (57,6%). La frecuencia de RHM durante la prueba de exposición, independientemente de la vía utilizada, fue baja (3,6%): 16 casos (3,6%) en PEC-OR y 21 casos (3,5%) en PEC-EV. En el grupo de PEC-EV, 16 de las 21 RHM fueron inmediatas, en comparación con 4 de 16 en el grupo de PEC-OR. El riesgo relativo ajustado de presentar una RHM durante PEC-EV frente a la PEC-OR fue de 1.13 (intervalo de confianza del 95%: 0.57–2.22).

Conclusión: Los resultados sugieren que tanto la PEC-OR como la PEC-EV son procedimientos seguros cuando se realizan correctamente. Sin embargo, las PEC-EV

mostraron una mayor frecuencia de reacciones inmediatas, probablemente debido a que los pacientes asignados a esta vía de administración tenían un riesgo basal más alto. En conclusión, la PEC-EV puede considerarse una opción válida en los estudios de alergia a fármacos que precisen de una prueba de exposición controlada, ofreciendo una administración más precisa.



Challenging dogmas: Intravenous versus oral beta-lactam antibiotic provocation tests

Gustavo-Jorge Molina-Molina, MD^{a,1}, Manuel Gómez-Duque, MD^{b,1},
 Xavier Vidal Guitart, MD, PhD^{c,d}, Antònia Agustí Escasany, MD, PhD^{c,d,g},
 Moisés Labrador-Horrillo, MD, PhD^{e,f,g}, Olga Luengo, MD, PhD^{e,f,g}, Anna Sala-Cunill^{e,f},
 Paula Galvan-Blasco, MD^{e,f}, Mar Guilarte, MD, PhD^{e,f,g} and Victoria Cardona, MD, PhD^{e,f,*}

ABSTRACT

Background: Drug provocation tests (DPT) are considered the gold standard procedure to ascertain the diagnosis of beta-lactam (BL) allergy. Regarding route of administration, current recommendations prioritize oral challenges, considering them safer, and reserving the intravenous route for drugs for which this is the only formulation.

Objective: To compare in terms of tolerance and safety two protocols of BL DPT, using an oral protocol (OR-DPT) and an intravenous protocol (IV-DPT).

Methods: A descriptive, retrospective study was performed, including adult patients who underwent IV-DPT or OR-DPT for suspected immediate or delayed hypersensitivity to BL antibiotics, over a period of 4 years (between January 2018 and December 2021). Demographical data, index hypersensitivity reactions' characteristics and tolerance to DPT were reviewed.

Results: A total of 1036 patients underwent DPT, mean age of 56.8 (standard deviation, SD, 17.8) years, 655 were women (63.2%). Immediate drug hypersensitivity reactions (DHR) had occurred in 564 of patients (54.4%). OR-DPT were performed in 439 (42.4%) and IV-DPT in 597 (57.6%). The frequency of reactions during DPT, regardless of the route used, was low (3.6%): only 16 (3.6%) in OR-DPT and 21 (3.5%) in IV-DPT. From IV-DPT, 16 out 21 DHR during DPT were immediate compared with 4 out of 16 in OR-DPT. Adjusted relative risk of developing a hypersensitivity reaction during IV-DPT versus OR-DPT was 1.13 (95% confidence interval (CI) 0.57–2.22).

Conclusion: The results suggest that OR-DPT and IV-DPT are both safe procedures when adequately performed. However, IV-DPT protocols showed a higher rate of immediate DHR during DPT probably due to the selection of basal high-risk patients to undergo IV-DPT. In conclusion, IV-DPT may be considered as an option for challenges in drug-allergy studies, entailing a precise administration.

Keywords: Drug provocation test, Beta-lactam, Intravenous drug provocation test, Oral drug provocation test, Drug hypersensitivity reaction

^aAllergy Department, Hospital Universitari Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain

^{*}Corresponding author. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. E-mail: victoria.cardona@vallhebron.cat

¹ These two authors contributed equally to this work.

Full list of author information is available at the end of the article

<http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100914>

Received 27 September 2023; Received in revised form 26 April 2024; Accepted 30 April 2024

Online publication date xxx

1939-4551/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of World Allergy Organization. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

A drug provocation test (DPT) consists of the controlled administration of a suspected drug with the aim of confirming or ruling out hypersensitivity.^{1,2} Currently, DPT is considered the “gold standard” for the diagnosis of drug allergy.³ The European Network of Drug Allergy (ENDA) guidelines of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)^{4,5} emphasize the importance of DPT in the establishment of a correct diagnosis in case of suspicion of beta-lactam (BL) hypersensitivity due to the risk of false positives with limited sensitivity and specificity with skin⁶⁻⁸ and *in vitro*⁹⁻¹¹ testing. BL-allergy de-labelling is a cornerstone approach to avoid the unnecessary use of wide-spectrum antibiotics which is a major cause of antibiotic resistance.¹²

Protocols for DPT in BL allergy workup vary widely among studies in terms of steps, intervals between doses, increments and days of dosing as well as criteria for a positive result. In fact, a recent European survey¹³ showed significant heterogeneity in current practice, especially regarding DPT. Several factors have contributed to these differences: severity of the reaction, immediate or non-immediate reaction, population involved (adults or children) and the experience and resources available in clinics. Consensus is still lacking on whether DPT in BL hypersensitivity should be performed with escalating doses or a single dose or if the DPT should last one day or longer.¹⁴

According to the latest EAACI position paper,⁵ dosage for DPT ranges from 3 steps or fewer in mild immediate hypersensitivity reactions and non-immediate reactions,¹⁵⁻¹⁸ or even a single dose,¹⁹ to schedules with dose escalating (4 or 5 steps) at the beginning with lower doses for high-risk patients with moderate to severe hypersensitivity reactions.²⁰

Described intravenous DPT protocols (IV-DPT) usually follow the general published recommendations for oral DPT protocols (OR-DPT) in terms of number of steps, dosing escalating between steps and time interval between them, especially in severe hypersensitivity reactions, with variations in case of mild reactions.^{3,15-20}

Regarding the route of administration in DPT protocols, some authors recommend using the same route that elicited the index reaction. Moreover, in case of availability of an oral formulation of the drug, this route is sometimes recommended over the original route of administration.^{20,21} Taking into account these studies,^{5,20,21} the oral route has been the most accepted in DPTs, recommended in many guidelines.

Nevertheless, due to the risk during a DPT, the continuous intravenous administration using a high-precision pump could bring safety in terms of delivery control during such procedures, a reduction in the time required to complete DPT and could show a similar safety profile compared to the oral route. The aim of our study was to pose the possibility of using IV-DPT in selected situations, based on a retrospective comparison between patients that underwent OR-DPT and IV-DPT with different BL antibiotics.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A descriptive, retrospective study was carried out, including all adult patients who underwent DPT (IV-DPT or OR-DPT) for suspected immediate or delayed hypersensitivity to BL antibiotics, over a period of 4 years (between January 2018 and December 2021) in our Allergy Section. The Hospital's Medical Research Committee approved the study.

Medical records were reviewed to determine if the index reaction was immediate (latency less than 1 h from the administration of the drug until the appearance of symptoms) or non-immediate (latency greater than 1 h) following the criteria published by the ENDA/EAACI.^{22,23} Immediate reactions were categorized according to severity using Brown's classification:²⁴ Grade I or mild (symptoms limited to skin and subcutaneous tissue), Grade II or moderate (respiratory, cardiovascular, or gastrointestinal involvement), and Grade III or severe (hypoxia, hypotension or neurological involvement). Non-immediate reactions were classified according to their clinical characteristics as delayed urticaria, maculopapular eruptions, fixed drug eruptions, vasculitis, toxic epidermal necrolysis (TEN), and Stevens-Johnson

syndrome (SJS), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) or symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema.²⁵

Patients reporting symptoms not suggestive of an immune-mediated reaction (diarrhea, abdominal pain, cramps, paraesthesia, fungal mucous infection, vaginitis) were not considered for DPT and were not recorded in the present study.

In vitro testing

Specific immunoglobulin E (sIgE) against amoxicillin, penicilloyl G and penicilloyl V (ImmunoCAP™, Thermo Fisher, Sweden) was determined when the reaction was recent (less than 6 months),²⁶ the result was interpreted as positive if ≥ 0.35 KU/L.

Prick and intradermal testing

Skin tests (STs) were performed as recommended by the ENDA/EAACI drug allergy interest group.²⁷ The reagents used were: the BL involved in the original reaction, benzylpenicilloyl polylysine (PPL, 5×10^{-5} M), minor determinant mixture (MDM, 2×10^{-2} M) (Diater, Madrid, Spain), penicillin G (10 000 IU/ml), amoxicillin AX, 20 mg/ml) (Glaxo Smithkline Beecham, Madrid, Spain), amoxicillin-clavulanic acid (AX-CLV, 20 mg/ml) (Glaxo Smithkline Beecham, Madrid, Spain), and cefuroxime (20 mg/ml) (Normon, Madrid, Spain). Prick test was considered positive if the wheal was ≥ 3 mm than the negative control. The intradermal test was positive if an increase of 3 mm in the diameter was observed when performing the immediate or non-immediate reading (48 h later).

Risk assessment

The determination of basal risk in patients was based on several key factors:

1. Likelihood of the index reaction being immune-mediated.
2. Severity and type (immediate or non-immediate) of the index reaction.
3. Results of skin and/or *in vitro* tests.
4. Presence of associated comorbidities, including severe ischemic cardiomyopathy, uncontrolled hypertension, neurologic stroke, chronic obstructive pulmonary disease, and diabetes.
5. Medications taken by the patient, particularly beta-blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors, which could potentially lead to exposure or breakthrough reactions beyond medical control.
6. The clinical judgment of the treating clinician.

These factors collectively informed the assessment of basal risk for each patient.

In our study, patients with immediate DHRs categorized as Grade I according to Brown's classification, or in cases where this classification was not applicable, those without severe comorbidities such as cardiovascular or neurological issues, with a good performance status, and a low likelihood of true allergy were classified as having a basal low risk. Furthermore, if their index reaction was not suggestive of anaphylaxis, if they experienced mild non-immediate reactions, and if both skin and *in vitro* tests yielded negative results, they fell into this low-risk category.

As the severity of DHRs increased, along with the presence of comorbidities, deterioration in performance status, positive results in skin or *in vitro* tests, and if there were reasonable doubts regarding their clinical history, the basal risk was elevated to moderate/high.

Drug provocation test

DPTs were performed with a BL, depending on sIgE and ST results.¹ If the sIgE and the ST were negative with the culprit drug, the DPT was performed using the same drug to rule out allergy; on the contrary, if the previous tests were positive, the DPT was performed with an alternative BL,²⁸ as long as allergy to the beta-lactam ring was not suspected. Beta-lactam ring sensitization was assessed according to PPL and MDM skin tests. If negative, we ruled out this possibility. In case of positivity, DPT was not performed and the patient was diagnosed as allergic to all beta-lactam antibiotics.

In recent years, several publications have demonstrated the safety of performing DPT

without ST in mild non-immediate reactions,²⁹⁻³² therefore, in selected cases, the DPT was performed directly when the reaction was considered low risk and not suggestive of allergy. In cases in which the index reaction was a severe cutaneous adverse reaction (SCAR), the DPT was always performed with an alternative BL regardless of the result of the skin tests.³³

Patients were informed on how to recognize the onset of a nonimmediate hypersensitivity reaction after the DPT and instructed to contact the department by phone or e-mail if a reaction occurred.

Route of administration

The administration of the drug could be oral or intravenous and the DPT was always performed under close medical supervision by the allergist, in the Day Care Hospital. Most DPT procedures, regardless of the route of administration (oral or intravenous), were conducted on an outpatient basis. However, for inpatients, the DPT was performed in hospitalization wards. All patients signed an informed consent prior to the study. Both protocols used for oral and IV challenges are in accordance with the recommendations of scientific societies^{3,19} and selected taking in to account the likelihood of immediate or non-immediate reaction and the severity as well as the other risk factors mentioned above.

The OR-DPT protocol was performed starting with the administration of 50% of the total dose of the antibiotic, the remaining 50% of the dose was administered after 30 min and the patient was discharged after 120 min if no reaction was observed. In the case of nonimmediate reactions, the treatment was continued for 5 days at home taking one single therapeutic dose daily of the

suspected antibiotic (eg, amoxicillin 500 mg daily)²⁰

Regarding IV-DPT, the drug was diluted in 100 ml of saline. The protocol consisted of the administration of the suspected or alternative drug at an initial rate of 10 ml per hour until completing 1% of the total dose, then the flow was increased to 50 ml per hour until reaching 10% of the dose and finally the rest of the medication was administered at maximum rate (according to the technical sheet of each medication), completing the procedure in approximately 40-50 min (Table 1). The intravenous route was prioritized mainly in patients considered as high risk,⁵ either by the original reaction characteristics (anaphylaxis, hypotension, dyspnea, etc), the ST results (positive to the BL involved) or due to personal risk of the patient (hypertension, ischemic heart disease, etc).

There was no previous established algorithm to choose one or other protocol. In general, low risk challenges were more likely to be oral, while higher risk cases underwent IV challenges, since an IV line was already in place as a security measure. Occasionally, the route of administration was chosen depending on the presentation available. For some drugs, the only route available was IV, for example some cephalosporins (ceftriaxone, ceftazidime, cefazolin, cefepime and cefoxitin), piperacillin-tazobactam, and monobactams.

If the original reaction was remote and highly suggestive of allergy, the study was repeated after 4 weeks with ST and DPT to rule out re-sensitization after the initial study.³⁴ All repeated tests were performed using the same route. The data shown in this study regarding ST and DPT results correspond to the last ones that led to the final diagnosis.

Step	Rate (mL/h)	Volume in ml (% of total dose)	Cumulative volume in ml (% of total dose)	Time (min)	Cumulative Time (min)
1	10	1 (1%)	1 (1%)	6	6
2	50	8.3 (8.3%)	9,3 (9.3%)	10	16
3	200	90.7 (90.7%)	100 (100%)	27	43

Table 1. Intravenous drug provocation test protocol to beta-lactam antibiotics Abbreviations: Example of IV-DPT for the administration of amoxicillin (1000 mg diluted in 100 ml of saline). The procedure could undergo minimal modifications according to the specifications in the technical data sheet of each drug, depending on the dilution volume, maximum administration speed, etc.

Patient's monitoring

Patients were carefully monitored before the DPT, checking their general status and the stability of their chronic illness or comorbidities in order to prevent risk situations beyond medical control during DPT.

Patients' vital signs (blood pressure, heart rate, oxygen saturation, and temperature) and pulmonary function tests (if patients had lung comorbidities) were routinely checked before starting DPT as well as before the administration of every dose, at the end of the procedure and in case of breakthrough reactions.

Treatment of breakthrough reactions

Reactions during DPT were treated according to symptoms and severity, using standard treatment with antihistamines, glucocorticoids, adrenaline, intravenous fluids, and bronchodilators if needed.³⁵⁻³⁸

Interpretation of the results of the provocation

DPTs were considered positive if the index reaction was reproduced and congruent with allergy or if the patient suffered symptoms suggestive of hypersensitivity, either immediately or non-immediately (in the following hours or days).^{39,40} If allergy was confirmed, the BL was prohibited, and a detailed report was delivered explaining the alternative antibiotics that could be administered if required. When it was considered indicated, a DPT was performed with an alternative BL.

Statistical analysis

Descriptive results are presented as means and standard deviations for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables. For comparisons, *t*-test was used for continuous variables and chi-square test for categorical ones. A trend test was also performed when a variable was of ordinal type.

The main comparison was made with the calculation of the relative risk of developing a hypersensitivity reaction during IV-DPT versus OR-DPT, with confidence interval (CI) at 95%. This was done in 2 ways: first, unadjusted, and then adjusting this comparison for differences in characteristics between the two groups. This

adjustment, given the relatively small number of events of interest, was carried out by calculating a propensity score based on the variables age, sex, year of study, year of index reaction (before or after 2017), symptomatology of and drug related to the reaction. Inverse probability of treatment weighting (IPTW) method was then applied.

All of the analyses were performed with SAS® 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

The study was approved by the institutional Ethics Committee (IRB number: EOM (AG) 063/2021 (5911) with an exemption of the signed informed consent.

RESULTS

Patients' characteristics

Between 2018 and 2021, 1036 patients underwent a DPT during the allergy workup to confirm or exclude hypersensitivity to BL antibiotics. The diagnostic flowchart and the distribution of DPT according to the administration route is shown in Fig. 1.

The baseline characteristics of the patients according to the DPT protocol chosen, the index reactions and the drugs involved in them are summarized in Table 2A.

Of the 1036 patients included, 655 were women (63.2%) and the mean age was 56.8 (SD 17.8) years.

Of the 1036 provocations that were performed, 439 (42.4%) were OR-DPT and 597 (57.6%) IV-DPT.

The index drug hypersensitivity reaction (DHR) had occurred in the last 5 years in 32.7% of patients. 54.4% of patients were classified as having experienced an immediate DHR while in 30.3% of cases it was classified as a non-immediate reaction. In the remaining 15.3%, patients were unable to recall the time between the intake of the drug and the onset of symptoms. These 15.3% of patients were distributed in 77 OR-DPT (76 to culprit drug and 1 to alternative beta-lactam antibiotic) and 81 IV-DPT (80 to culprit drug and 1 to alternative beta-lactam antibiotic) according to the risk assessment.

6 Molina-Molina et al. *World Allergy Organization Journal* (2024) 17:100914
<http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100914>

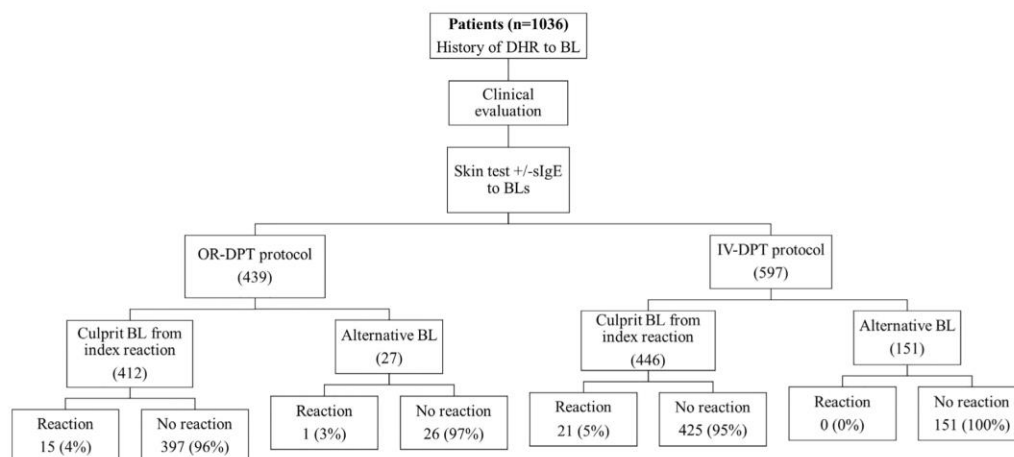


Fig. 1 Diagnostic flowchart and distribution of DPT according to the route of administration in the beta-lactam allergy assessment

The severity of the index reaction, when immediate, was severe in 5.7% (Brown's Grade III); 3.8% of patients did not fulfil criteria to be classified according to Brown's grades as they did not report systemic symptoms.

Regarding the index non-immediate reactions, almost all patients presented mild delayed symptoms, mostly as a maculopapular rash. The severe reactions recorded were consistent with Stevens-Johnson syndrome (1 case), generalized bullous fixed drug eruption (1), serum sickness like reaction/systemic vasculitis (1), and specific target organ toxicity (1). The most frequent BLs antibiotics involved in the index reaction were drugs belonging to the penicillin group: amoxicillin (23.8%), followed by amoxicillin-clavulanic acid (22.6%) and penicillin G (20.6%).

It can be noticed that in the case of moderate to severe index reactions (Brown II and III) the IV-DPT was preferred. Furthermore, there were significant differences between both groups (OR-DPT and IV-DPT) for the categories: time since index reaction, suspected BL involved in index reaction, and type of reaction.

Characteristics of patients who experienced reactions during DPT

The baseline conditions of patients who suffered reactions during DPT and the characteristics of the index DHR are summarized in Table 2B (reactions subgroup column).

The frequency of reactions in general during DPT, regardless of the route used, was low, only 37 (3.6%) reactions were recorded after the 1036 procedures. Only 2 of them occurred after repeating the DPT in patients with remote and highly suggestive of allergy index reaction in whom re-assessment was necessary, probably due to a re-sensitization mechanism.

The mean age of patients who developed a reaction during the provocation was 50.5 (SD 16.8) years and 67.6% were women.

Recent index reactions (<5 years at the time of the study) were the most frequently related to reactions during DPT (62.2%). Patients with a history of having suffered the index reaction with amoxicillin or amoxicillin with clavulanic acid were the ones who most frequently presented adverse reactions during DPT, 45.9% and 29.7%, respectively.

The most frequent type of index reaction in this subgroup was immediate (22 cases, 59.4%). Regarding the severity of the reaction, there were 2 severe immediate reactions in the IV-DPT group (none of them lethal), requiring the use of antihistamines, systemic corticosteroids and intramuscular adrenaline; there were no severe immediate reactions in the OR-DPTs group ($p = 0.307$). Regarding delayed reactions, no severe reactions were observed in any of the administration routes.

	Oral n = 439	IV n = 597	Total DPT performed n = 1036	p-value
Sex				
Female	293 (66.74%)	362 (60.64%)	655 (63.2%)	0.044
Male	146 (33.26%)	235 (39.36%)	381 (36.8%)	
Age in years (mean, standard deviation)	54.72 (18.36)	58.37 (17.19)	56.8 (17.8)	0.001
Time since index reaction (years)				
>5	317 (72.21%)	381 (63.82%)	698 (67.3%)	0.004
<5	122 (27.79%)	216 (36.18%)	338 (32.7%)	
Type of index reaction (% patients)				
Immediate	164 (37.36%)	400 (67%)	564 (54.4%)	<0.001
Nonimmediate	198 (45.1%)	116 (19.43%)	314 (30.3%)	
Unknown	77 (17.4%)	81 (13.57%)	158 (15.3%)	
Severity of index reaction (% patients)				
Immediate				
Mild (Brown I)	134 (30.52%)	230 (38.53%)	364 (35.13%)	<0.001
Moderate (Brown II)	11 (2.51%)	90 (15.08%)	101 (9.74%)	
Severe (Brown III)	1 (0.23%)	58 (9.71%)	59 (5.7%)	<0.001
Brown NA	28 (6.37%)	12 (2.01%)	40 (3.8%)	
Non-immediate				
Non-SCAR	187 (59.93%)	124 (20.77%)	311 (30.0%)	<0.001
SCAR	1 (0.22%)	0 (0%)	1 (0.09%)	
Suspected BL involved in index reaction (% patients)				
Amoxicillin	117 (26.65%)	130 (21.78%)	247 (23.8%)	<0.001
AX-CLV	92 (20.96%)	142 (23.79%)	234 (22.6%)	
Penicillin G	92 (20.96%)	121 (20.26%)	213 (20.6%)	
Penicillin V	21 (4.78%)	27 (4.52%)	48 (4.6%)	
Other BL	15 (3.42%)	81 (13.57%)	96 (9.3%)	
Unknown	102 (23.23%)	96 (16.08%)	198 (19.1%)	

Table 2A. Baseline characteristics of patients according to the DPT-protocol applied Abbreviations: DHR, drug hypersensitivity reaction. DPT, drug provocation test. AX-CLV, amoxicillin-clavulanic acid. BL, beta-lactam. NA, not applicable. SCAR, severe cutaneous allergic reaction.

Comparison between the 2 routes of administration

As shown in [Fig. 1](#), the challenge was performed with an alternative drug 178 times (17.1%). Of those performed intravenously, 151 were with an alternative drug (25.3%) and 446 with the drug involved in the index reaction. The 21 reactions occurred with the drug of the index reaction. Regarding those carried out orally, 27 (6.1%) were with an alternative drug and 412 with the drug involved in the index reaction. Most of the

reactions, 15, occurred during the provocation with the index drug, there was only 1 reaction using an alternative drug.

The reason for using an alternative drug was due to positive skin tests in 83 patients, positive sIgE in 14 patients and both in 8 patients. Almost all the DPT in these cases, where done intravenously ([Table 3](#)), due to the concern of high risk as mentioned in the risk assessment section. In the rest of the cases in which an alternative drug

	Total DPT performed n = 1036	Reactions during DPT subgroup n = 37 (3.6%)
Sex		
Female	655 (63.2%)	25 (67.6%)
Male	381 (36.8%)	12 (32.4%)
Age (years)	56.8	50.5
Time since index reaction (years)		
>5	698 (67.3%)	14 (37.8%)
<5	338 (32.7%)	23 (62.2%)
Type of index reaction (% patients)		
Immediate	564 (54.4%)	22 (59.4%)
Nonimmediate	314 (30.3%)	12 (32.4%)
Unknown	158 (15.3%)	3 (8.1%)
Severity of index reaction (% patients)		
Immediate		
Mild (Brown I)	364 (35.13%)	15 (40.5%)
Moderate (Brown II)	101 (9.74%)	4 (10.8%)
Severe (Brown III)	59 (5.7%)	2 (5.4%)
Brown NA	40 (3.8%)	1 (2.7%)
Non-immediate		
Non-SCAR	311 (30.0%)	12 (32.4%)
SCAR	1 (0.09%)	0 (0%)
Suspected BL involved in index reaction (% patients)		
Amoxicillin	247 (23.8%)	17 (45.9%)
AX-CLV	234 (22.6%)	11 (29.7%)
Penicillin G	213 (20.6%)	1 (2.7%)
Penicillin V	48 (4.6%)	–
Other BL	96 (9.3%)	5 (13.5%)
Unknown	198 (19.1%)	3 (8.1%)

Table 2B. Comparison between baseline characteristics of patients who underwent DPT and those who presented a DHR during DPT. Abbreviations: DHR, drug hypersensitivity reaction. DPT, drug provocation test. AX-CLV, amoxicillin-clavulanic acid. BL, beta-lactam. NA, not applicable. SCAR, severe cutaneous allergic reaction.

was used, it was due to a medical decision (need for a specific beta-lactam due to the type of infection or the results in the antibiogram or critical condition of the patient at the time of the test), or because some patients refused to receive the same drug again.

Characteristics of the hypersensitivity reactions during DPT and distribution between administration routes are summarized in Table 4.

A similar distribution of adverse events was observed between the 2 routes of administration:

16 reactions for the oral route (3.6%) and 21 for the intravenous route (3.5%), with no significant differences ($p = 0.913$).

Considering the time since the index reaction (<5 years or >5 years), we did not observe statistical differences between the route of administration ($p = 0.86$) but it is noticeable that the number of reactions during DPT were almost the double (OR-DPT: 5 to 10; IV-DPT 9 to 13) when less than 5 years had passed since the index reaction.

	Positives	Median (KU/L)	Type of index reaction (immediate/non-immediate)	DPT route (intravenous/oral)
slgE Amoxicillin	11 (1.0%)	2.39 (0.37-11)	11/0	11/0
slgE Penicilloyl G	7 (0.67%)	0.95 (0.37-2.34)	6/1	7/0
slgE Penicillloyl V	6 (0.57%)	1.48 (0.50-2.42)	5/1	6/0
Skin test	83 (8.0%)		74/9	74/9

Table 3. Results of skin test and specific Immunoglobulin E Abbreviations: *slgE* Specific immunoglobulin E. *DPT*, drug provocation test.

Regarding the type of reactions, the immediate ones were more frequent when the DPT was performed intravenously compared to the oral route ($p = 0.041$): 4 out of 16 were observed in the oral

route (0.91% of all OR-DPTs) and 16 out of 21 in the intravenous (2.68% of all IV-DPT). On the other hand, non-immediate reactions were more frequent when the DPT was performed orally

	Oral n = 439	Intravenous n = 597	p-value
Reaction during DPT			
Yes (% patients)	16 (3.64)	21 (3.52)	0.913
No (% patients)	423 (96.36)	576 (96.48)	
Time since index reaction (years)			0.86
>5	5 (1.13)	9 (1.5)	
<5	10 (2.35)	13 (2.17)	
Immediate hypersensitivity Reaction			0.041
Yes (% patients)	4 (0.91)	16 (2.68)	
No (% patients)	435 (99.09)	581 (97.32)	
Severity of immediate Hypersensitivity reaction			0.333
Brown I	4 (0.91)	11 (1.84)	
Brown II	0	1 (0.17)	
Brown III	0	2 (0.34)	
Non-immediate hypersensitivity Reaction			0.051
Yes (% patients)	12 (2.73)	5 (0.84)	
No (% patients)	427 (97.27)	592 (99.16)	
Severity of non-immediate Hypersensitivity reaction			0.515
SCAR	0	0	
Non-SCAR	12 (2.73)	5 (0.83)	
Culprit drug in DPT			
Amoxicillin	7 (1.59)	10 (1.67)	
Amoxicillin-clavulanic acid	8 (1.82)	5 (0.83)	
Penicillin G	0	1 (0.17)	
Piperacillin-tazobactam	0	1 (0.17)	
Ceftriaxone	0	1 (0.17)	
Cefazoline	0	3 (0.5)	
Cefuroxime	1 (0.22)	0	

Table 4. Characteristics of reactions during DPT according to its route of administration Abbreviations: *DPT*, drug provocation test. *SCAR*, severe cutaneous allergic reaction.

($p = 0.051$); 12 occurred after an OR-DPT and 5 after an IV-DPT. Most of the reactions were mild maculopapular eruptions, no SCAR was observed.

Whilst no statistically significant differences were found when comparing the severity of the reactions it was noticeable that there was a higher frequency of immediate reactions when the DPT was performed intravenously compared to the oral route. Cefuroxime was the only case of a BL chosen as an alternative that produced a hypersensitivity reaction during DPT. Challenges performed with cephalosporins and their results are specified in [supplemental table 1](#). Regarding the other cases of reactions during DPT, they were produced by the same BL as in index reaction, being amoxicillin and amoxicillin with clavulanic acid the most frequent ones. When unadjusted, the relative risk of developing a hypersensitivity reaction during IV-DPT versus OR-DPT was 0.97 (95% CI 0.51–1.83). When the comparison was adjusted for the variables such as sex, year of study, time since index reaction, symptoms presented during index reaction, and culprit drug of the index reaction, the relative risk of having a hypersensitivity reaction during IV-DPT versus OR-DPT was 1.13 (95% CI 0.57–2.22).

DISCUSSION

We present a large single centre study comparing oral ($n = 439$ patients) and intravenous ($n = 597$ patients) protocols of DPT, collecting data from 4 years (January 2018–December 2021) with an overall proportion of reactions during DPT of 3.6%.

As reported in the latest EAACI position paper,⁵ DPT protocols vary widely among studies and there is a lack of consensus on the most appropriate. Data regarding the use of different challenge routes is scarce. Nevertheless, the EAACI has validated 2 algorithms in an effort to standardize DPT.^{5,21} In these algorithms, we could find different approaches to perform DPT considering the baseline risk of the patient after performing a detailed clinical history, skin tests and *in vitro* tests if needed. These guidelines do not specify if the DPT should be performed through oral or intravenous route, however, it is assumed that the oral route is safer and therefore it is usually preferred. A recent guideline from

the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology³ proposes a general protocol recommendation to perform DPT using different administration routes according to risk stratification. In both guidelines the target dose is specified as well as the dosing schedule.

It is generally accepted that to faithfully reproduce the conditions of original reactions, the same route of administration should be used for the DPT. However, the tendency is that if there is an oral formulation of the suspected BL, the DPT tends to be performed through this route but there are a lack of studies comparing oral and intravenous routes regarding safety, efficacy or time-consumption.¹⁸

In our study, we used an IV-DPT protocol based on continuous infusion divided in three steps with incremental infusion rates using a high precision pump. It was a different approach from previous studies,^{3,5} omitting the time of observation between increasing doses in favour of a continuous supervision of the procedure in order to identify the onset of drug reactions at low doses. It is important to note that there are some similarities between our IV-DPT protocol and those used to perform rapid drug desensitization (RDD), since in both the drug is usually administered intravenously and the infusion rate is progressively increased until the final dose is completed. This theoretical concern has been discussed previously.¹⁹ A study performed *in vitro* with an animal desensitization model of mast cells sensitized to house dust mites showed that the inhibition of mast cells was better with 2-fold concentration increases compared to 10-fold increases.⁴¹ Moreover, as shown in previous studies,⁴² in order to perform a RDD, two principles had to be followed: first, an initial starting dose around 1000–10,000th of the target dose and secondly there should be around 10–16 steps of approximately 2-fold–2.5-fold incremental doses of the drug antigen at fixed 15–30 min time intervals. We consider that using our IV-DPT protocol would not have a desensitizing effect, as the increase in infusion rate was higher than 2-fold and with time intervals between steps inferior to 15 min, not following the principles described. A long term follow up would be required to determine the possible risk of a false

negative reaction during DPT when performed with the continuous IV protocol.

On the other hand, our OR-DPT protocol was divided in two steps in which the patient received 50% in each one. There are different OR-DPT regimens described in the literature, some starting with an initial dose of 1%, 5%, or 10% of the final dose,¹⁸ others 25%⁴³ and even with a 100%^{19,44,45} single dose; all of them have proven to be safe when selecting patients according to risk and previous results of skin tests. We acknowledge that our two-step oral regimen, starting with a 50% dose, diverges from current practices favouring lower initial doses (10%). However, in our setting, it remains our preferred approach for low-risk patients with negative skin tests. We have found it to yield acceptable results in terms of safety and time efficiency.

OR-DPT protocols are widely used and have some advantages. Due to the ease of administration, they can be applicable in multiple settings and clinical contexts with less resources than those required to perform an IV-DPT. In addition, it is a non-invasive route of administration with the obvious advantages regarding the risk of phlebitis and infections.

In our study, IV-DPT and OR-DPT were conducted with the culprit drug from the index reaction in 74.7% (446 cases) and 94% (412 cases) respectively. While conducting DPT to alternative drugs when skin tests were positive aligns with current guidelines, this approach does not contribute significantly to enhancing our understanding of the positive predictive values of skin tests.

To address this gap in knowledge, specific studies with a prospective design are necessary. However, such studies must carefully consider ethical limitations due to the inherent risk of inducing a DHR. Balancing the need for advancing knowledge with the imperative to minimize patient risk will be crucial in designing and conducting these studies effectively.

The major result of our study is that there is no statistical difference between using OR-DPT or IV-DPT in terms of severity or frequency of reactions during DPT, even when adjusted for variables influencing the outcome.

The main advantages of using IV-DPT are related with risk management. The use of a high

precision pump to perform an intravenous continuous perfusion allows us to control the exact dose of drug that the patient is receiving at any moment. In addition, it allows halting the procedure at the onset of a DHR, preventing further absorption of the drug, which cannot be interrupted in OR-DPT protocols due to the variable and continuous rate of absorption at the gastrointestinal tract. This difference is relevant especially in patients with severe original DHR which are at risk of recurrence of the reaction with low doses of drug. Also, it must be highlighted that it is less time-consuming mainly due to the suppression of observation time between steps.

In addition, IV-DPT is less time consuming than OR-DPT, which entails an improvement for the patient in terms of less work absenteeism and for the health care resources due to early discharge, thus improving the use of our Day Care Hospital. Overall, there was a low rate of DHR during DPT in this study, and more frequent when the index reaction took place in the past 5 years (62.2%), being consistent with previous published data regarding the loss of sensitivity with time.^{34,46} Moreover, most reactions were immediate (54%) and mild (75%).

There are several limitations in this study. First, although this study included 1036 drug provocations tests, it is a single centre study. In addition, this is a retrospective study and although both protocols were used routinely in our unit, there was a tendency to select high-risk patients to undergo IV-DPT instead of OR-DPT thus lacking randomization. Also, we are aware that some centres, due to their characteristics, may lack the required premises or equipment to perform IV-DPT.

As it can be inferred by the results, in case of moderate to severe index reactions, there was a clear disproportion in the number of patients that underwent IV-DPT protocols versus OR-DPT. Regarding the rate of DHR during DPT, some considerations must be appraised. Although the difference in the rate of DHR during DPT between both protocols did not reach statistical significance, a higher frequency occurred in the IV-DPT group that could be partially explained due to the selection bias of patients with more severe index reactions to receive the IV-DPT protocol.

Two patients developed an immediate severe DHR during the IV-DPT that required the

administration of intramuscular adrenaline. In the first case, the patient suffered an anaphylactic shock with mucocutaneous involvement and hypotension during the infusion that was solved after supporting vital actions as well as treatment with adrenaline. In the second case, the patient suffered from a neoplastic disease with a bad performance status that required an allergological study. After the correct risk stratification considering the negativity of skin tests, an IV-DPT was performed. During the infusion, the patient presented isolated hypotension with diaphoresis without skin, gastrointestinal tract, and respiratory involvement and with good response to fluids and adrenaline. This patient was also classified as a severe immediate DHR during IV-DPT, despite the differential diagnosis was inconclusive, since tryptase did not raise and he recurrently developed similar reactions not related to medications.

We must stress that data regarding the comparison between both routes of administration in terms of severity of breakthrough reactions has to be taken cautiously due to unequal patient selection. In addition, the dose escalating of our OR-DPT protocol should be considered as a non-graded oral challenge. Thus, an ideal comparison design would involve using regimens which are both graded, or both not graded.

When considering the protocols chosen for OR-DPT and IV-DPT, it is evident that they deviate from the conventional approach outlined in most published guidelines,^{3,5} particularly in terms of initial dosage and observation intervals between steps. For OR-DPT, the decision to commence with 50% of the complete dose was based on careful patient stratification, identifying them as low-risk for DHR during DPT. Within this patient cohort, the probability of true hypersensitivity was deemed low. Therefore, rather than conducting a provocation test for diagnostic purposes, the objective was to ensure drug tolerance through the procedure.¹⁹ Conversely, IV-DPT was selected due to the capability in our setting to administer continuous infusion under direct supervision by the allergist and nursing team.

The negative result in DPT diagnoses the patients as non-allergic thus does not have much interest because any route of administration would be safe in these patients. In non-immediate

reactions due to DPT there won't be differences in terms of safety and tolerability of the procedure due to the type of the DHR. In case of immediate reactions during DPT, only in 16 cases the DPT was performed with beta-lactam antibiotics that could be administered through both routes. Consequently, the low rate of DHR during DPT makes it difficult to make definitive assertions regarding the use of one protocol or another.

In conclusion, our study points out that IV-DPT seems to be safe, effective and well tolerated in a selected population of patients as OR-DPT. Considering its advantages, it could be a good choice in those patients at higher risk of having a DHR during the allergy assessment as well as in other cohorts of patients depending on the possibilities of the centre. In order to establish definitive assertions prospective randomized studies would be needed.

Abbreviations

AGEP, Acute generalized exanthematous pustulosis; AX, Amoxicillin; AX-CLV, Amoxicillin-clavulanic acid; PPL, Penicilloyl polylysine; BL, Beta-lactam; DHR, Drug hypersensitivity reaction; DPT, Drug provocation test; CI, Confidence interval; DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; ENDA, European Network of Drug Allergy; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; IV-DPT, Intravenous DPT protocol; MDM, Minor determinant mixture; NA, Not applicable; OR-DPT, Oral DPT protocol; RDD, Rapid drug desensitization; SCAR, Severe cutaneous adverse reaction; ST, Skin test; sIgE, Specific immunoglobulin E; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, Toxic epidermal necrolysis.

Funding

This paper has not received any funding.

Availability of data and materials

Our dataset has not been published in publicly repositories.

Statement of contribution of authors

GJMM, MGD, XVG and VC contributed to study conception, design and drafting of the manuscript and had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

All the authors have participated in the clinical data collection, data analysis and interpretation and also, they have read and approved the final version of the manuscript and consented for its publication.

Ethics statement

The study was approved by the institutional Ethics Committee (IRB number: EOM (AG) 063/2021 (5911) with an exemption of the signed informed consent.

Submission declaration

The authors declare this manuscript is original, has not been published before, is not currently being considered for publication elsewhere, and has not been posted to a preprint server.

Declaration of competing interest

Gustavo-Jorge Molina-Molina MD: The author report no competing interests.

Manuel Gómez-Duque MD: The author report no competing interests.

Xavier Vidal Guitart MD PhD: The author report no competing interests.

Antònia Agustí Escasany MD PhD: The author report no competing interests.

Moisés Labrador-Horrillo MD PhD: The author report no competing interests.

Olga Luengo MD PhD: The author report no competing interests.

Anna Sala-Cunill MD PhD: The author report no competing interests.

Paula Galván Blasco MD: The author report no competing interests.

Mar Guilarte MD PhD: The author report no competing interests.

Victoria Cardona MD PhD: The author report no competing interests.

Acknowledgments

This research would not have been possible without the collaboration of our patients as well as the Pharmacology Department from Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100914>.

Author details

^aAllergy Department, Hospital Universitari Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain. ^bPaediatric Allergy Section, Respiratory Paediatric Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ^cClinical Pharmacology Service, Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ^dDepartment of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ^eDepartment of Allergy, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ^fVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain. ^gUniversitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain.

REFERENCES

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863.
- Audicana Berasategui MT, Ortega N, Lobera T, et al. Spanish society of allergology and clinical immunology (Seaic) vision of drug provocation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(5):385-403.
- 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):259-273.
- Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1300-1315.
- Caubet JC, Frossard C, Fellay B, Eigenmann PA. Skin tests and in vitro allergy tests have a poor diagnostic value for benign skin rashes due to β -lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):80-82.
- Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(5):822-828.
- Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009;64(2):229-233.
- Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy*. 1995;50(10):777-782.
- Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 1990;20(5):475-481.
- Terrados S, Blanca M, Garcia J, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*. 1995;50(7):563-567.
- Mabilat C, Gros MF, Van Belkum A, et al. Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(6), dlac116.
- Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy*. 2019;74(6):1052-1062.
- Torres MJ, Adkinson Jr NF, Caubet JC, et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40-45.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1166-1169.
- Picard M, Paradis L, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Skin testing only with penicillin G in children with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(1):75-81.
- Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-Lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):258-263.
- Chiriac AM, Rerkpattanapit T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72(4):552-561.

14 Molina-Molina et al. *World Allergy Organization Journal* (2024) 17:100914
<http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100914>

19. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1333-1393.
20. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, et al. The importance of prolonged provocation in drug allergy - results from a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1394-1401.
21. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1001-1006.
22. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961-972.
23. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-1160.
24. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-376.
25. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183-193.
26. Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):296-308.
27. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712.
28. 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; Jan;18(14):31-46.
29. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):669-675.
30. Kuruvilla M, Thomas J. Direct oral amoxicillin challenge without antecedent penicillin skin testing in low-risk patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):627-628.
31. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):813-815.
32. Garvey LH, Savic LC. Drug provocation testing: risk stratification is key. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):266-271.
33. Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):283-293.
34. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):37-43.
35. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018;28(4):216-232.
36. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. 2007;62(8):830-837.
37. Choo KJL, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. 2010;65(10):1205-1211.
38. Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. 2009;64(2):204-212.
39. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: from clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):235-244. e3.
40. Hein UR, Chantraine-Hess S, Worm M, Zuberbier T, Henz BM, Henz BM. Evaluation of systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(2):139-142.
41. Picard M, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Castells M. A new humanized in vitro model of IgE-mediated rapid desensitization. *Clin Transl Allergy*. 2014;4, O10.
42. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: a WAO committee statement. *World Allergy Organ J*. 2022;15(6), 100640. e3.
43. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-87.
44. Li J, Cvetanovski V, Fernando S. Single-step direct drug provocation testing is safe for delabelling selected non-low-risk penicillin allergy labels. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(2):232-235.
45. Iammatteo M, Blumenthal KG, Saff R, Long AA, Banerji A. Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5-year retrospective review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov-Dec;2(6):768-774.
46. Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machin I, Garcia-Robaina JC, de La Torre Morin F. Importance of repeat testing in the diagnosis of penicillin allergy. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):198.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En el año 2025 se cumplen 17 años desde la incorporación de la historia clínica electrónica como herramienta en la valoración asistencial de la población de referencia del *Institut Català de la Salut*, tanto para atención primaria como atención hospitalaria.

La incorporación posterior de la funcionalidad que permitía registrar las alertas de alergia a fármacos u otros productos ha llevado al etiquetado, pudiendo este ser erróneo o imperfecto por motivos variados tales como: la ausencia del producto que se quería registrar en el catálogo de etiquetas a seleccionar, el sesgo de memoria de los pacientes sobre los síntomas presentados con el fármaco, RHM reales que no han sido valoradas por especialista, la confusión entre efecto adverso y RHM o la selección de una etiqueta que abarcaba un grupo terapéutico farmacológico entero (“penicilina”) como una única etiqueta en vez del fármaco exacto como tal.

En el caso de los antibióticos y especialmente de los ABL, el hecho de etiquetar a un paciente como alérgico, puede suponer tener que optar por líneas terapéuticas alternativas con consecuencias tanto a nivel personal como de la comunidad en un contexto global de incremento de bacterias multiresistentes.

El diagnóstico o descarte de etiquetas de hipersensibilidad a los ABL se ha llevado cabo en grupos de trabajo tanto nacionales⁸⁴⁻⁸⁷ como internacionales^{78,88,89}, poniendo de manifiesto que es un problema relevante y frecuente que forma parte del día a día de los especialistas que valoran a estos pacientes. Al tratarse de un problema que se ha extendido globalmente, el llevar a cabo proyectos de investigación locales para dimensionar la magnitud del mismo es un primer paso para desarrollar iniciativas dirigidas a reducir el número de falsas etiquetas. Asimismo, la valoración diagnóstica de la hipersensibilidad a los ABL, se ha constatado variabilidad en los algoritmos que utilizan los especialistas, especialmente en los protocolos de PECs⁹⁰ sin que se hayan comparado entre sí.

Este es el primer proyecto que se ha llevado a cabo que por un lado dimensiona la magnitud del problema del falso etiquetado de alergia a los ABL en Cataluña en 7 hospitales del *Institut Català de la Salut* y que por otro revisa en uno de estos mismos hospitales dos protocolos de PEC de uso habitual para ver si hay diferencias en su tolerancia y seguridad, con el fin de optimizar el abordaje diagnóstico de aquellos pacientes etiquetados de alergia a los ABL.

7.1. Estudio 1. Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a los antibióticos betalactámicos.

Los resultados del primer estudio ponen de manifiesto que entre los años 2014-2018 se registraron un total de 10.935 etiquetas de alergia a los ABL en las HCE de los 7 hospitales participantes del *Institut Català de la Salut*.

Tras la distribución de la muestra de pacientes por cada hospital, se consiguieron incluir en total de 253 individuos, analizándose finalmente 249.

7.1.1. Etiquetas de alergia a los antibióticos betalactámicos en las historias clínicas electrónicas.

Cuando se revisó la HCE, se confirmó la hipótesis inicial en relación a las etiquetas más frecuentes de alergia a los ABL.

En nuestro estudio se apreció en orden decreciente que las etiquetas a ABL más frecuentes fueron a penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y amoxicilina. Estos resultados son similares a los publicados por *Ringwald et al.*⁹¹ de Suiza en 2024. En dicho estudio se listaron las etiquetas a alérgenos más frecuentemente registradas en las HCEs, hallándose que de las correspondientes a los ABL (en torno a 9000 etiquetados), “penicilina” representaba el 82% de los casos, seguido por las etiquetas a amino o ureido penicilinas y cefalosporinas en tercer lugar. De la misma manera, un estudio australiano⁹² mostró resultados similares a los del estudio 1, siendo la etiqueta “penicilina” la más frecuentes (62%), seguida de amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico. Un tercer estudio⁹³, que analizaba una población de China y otra de Reino Unido, reportaba que la mayoría de sus derivaciones para estudio de alergia a ABL en la cohorte china era por sospecha de implicación de amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina y cefuroxima. Por otro lado, en la cohorte de Reino Unido, las etiquetas más frecuentes fueron a amoxicilina-clavulánico, amoxicilina y bencilpenicilina.

El etiquetado de alergia a los ABL se relaciona directamente con las tendencias de prescripción y consumo de dichos fármacos tal y como ponen de manifiesto los ejemplos citados. Estudios con población española, australiana y china muestran resultados en términos de prevalencia de etiquetas similares, pero probablemente con matices

especialmente en la prescripción de ABL menos frecuentes. En el último informe sobre el consumo de antibióticos publicado por la Agencia Española del Medicamento⁹⁴ se constata que los ABL más prescritos son amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico por lo que los datos recabados en este estudio estarían en consonancia con estas tendencias. De la misma manera, de estos resultados cabe decir que el etiquetado de alergia a los ABL puede variar a nivel geográfico y según la población de estudio, con lo que la extrapolación de estos resultados a nivel internacional puede estar limitada.

Hay que tener en cuenta que la etiqueta “penicilina” en la HCE podía utilizarse tanto para registrar la sospecha de hipersensibilidad a este fármaco específico como una etiqueta que abarcara un grupo farmacológico más amplio. Al etiquetar a un paciente como alérgico a “penicilina” o “betalactámicos”, cuando se prescribía un antibiótico perteneciente a dicho grupo, el sistema mostraba una alerta con la finalidad de evitar la prescripción accidental. Estos hechos llevan a pensar que estas etiquetas que abarcan grupos farmacológicos más amplios, pueden estar sobreestimadas con el fin de proteger a los pacientes, especialmente en aquellos que no recuerdan claramente el nombre del ABL que les produjo la RHM o en caso de dudas por parte del médico que se esté planteando el registro de la etiqueta.

La etiqueta “desconocido” hacía referencia a aquellos pacientes que tenían un registro de alergia a un ABL en la HCE sin especificarse más información ni agruparse en otras etiquetas y los cuales fue imposible dilucidar si fue una penicilina, una cefalosporina, un monobactam o un carbapenem a través de la anamnesis. Fueron 4 casos, de los cuales 2 fueron finalmente diagnosticados como alérgicos tras el estudio sistemático.

Esto refuerza la idea de la importancia de tener un etiquetado lo más preciso posible y lo más próximo a la RHM original para evitar el efecto del paso del tiempo sobre la memoria de los pacientes, así como la pérdida de información en los registros médicos. Esta pérdida de información puede suponer un riesgo de presentar nuevas reacciones de hipersensibilidad en el futuro en caso de exponerse de nuevo al fármaco de forma accidental. Por otro lado, puede constituir también un perjuicio por el hecho de evitar de tratamientos con ABL que un paciente correctamente estudiado podría recibir en caso de precisarlo.

Con todo lo mencionado, hay que ser consciente de las limitaciones que pueden tener los propios sistemas de etiquetado en la HCE y que dificultan la correcta preservación de la información. Un ejemplo que se constata en este estudio son los 12 casos en que los pacientes

eran diagnosticados de alergia al ácido clavulánico. Estos pacientes partían de un etiquetado de alergia en la HCE a amoxicilina-ácido clavulánico. Una vez completado el estudio alergológico, cuando se intentaba editar la etiqueta en la HCE para ajustarla al diagnóstico de precisión, ocurría que no existía la etiqueta de alergia a “ácido clavulánico” en el selector. Esto conllevó, el tener que hacer una anotación manual en la etiqueta de alergia a “amoxicilina-ácido clavulánico”, teniendo que precisar que el paciente toleraba amoxicilina en solitario y que su hipersensibilidad era al compuesto ácido clavulánico. Al tener que proceder de este modo, en el caso que se intentase hacer una prescripción de amoxicilina-ácido clavulánico en estos pacientes, el sistema emitiría la alerta y dependería de que el facultativo prescriptor leyese la anotación y creyera el relato del paciente sobre su estudio alergológico para decidir si cambiar el tratamiento a amoxicilina en solitario en caso de estar indicado, evitar ese antibiótico únicamente o todos los ABL si le quedasen dudas con toda la información disponible.

Un sistema de etiquetado impreciso lleva consigo los problemas derivados del sobreetiquetado, motivo por el cual consideramos necesarias iniciativas como las planteadas en este estudio. A su vez, el hecho de no poder ajustar o modificar las etiquetas una vez realizado el diagnóstico final de alergia o no a los ABL, le resta valor al proceso realizado.

En nuestro sistema de etiquetado actual, distintos profesionales sanitarios pueden registrar la RHM a los ABL. Estas etiquetas, en ocasiones, pueden volverse inalterables a causa de un proceso informático cuyo objetivo es la sincronización de la información sanitaria de los pacientes en una plataforma de historia clínica compartida. Esto se hace para que el personal sanitario en Cataluña pueda tener acceso a la HCE de los pacientes. De esta manera se busca que, en nuestro sistema de salud, donde hay distintos proveedores de atención sanitaria pública, se pueda tener acceso a la información de los pacientes. Pero solo puede retirarse la etiqueta por profesionales de la misma área de atención donde se registró. A día de hoy, la fijación de la etiqueta es uno de los múltiples problemas que presenta el sistema de etiquetado.

Esto implica que exista el riesgo de que la futura prescripción o no del ABL recaiga en la memoria del paciente y en el informe emitido tras el estudio alergológico, en que sea capaz de precisar la orientación diagnóstica final, las recomendaciones emitidas por el especialista que lo estudió y que el facultativo prescriptor le dé valor a este relato.

7.1.2. *Desetiquetado de alergia a los antibióticos betalactámicos.*

Al analizar los datos del estudio, de los 249 pacientes que fueron analizados, el 64,3% eran mujeres con una mediana de edad de 57 años (IQR 45-68). Este hallazgo confirma nuestra hipótesis inicial en relación a que la mayoría de los pacientes etiquetados de alergia a los ABL en la HCE serían mujeres.

Este resultado se reproduce en otros estudios. En el estudio de *Li et al.*⁹³, observan una preponderancia de las mujeres sobre los hombres en relación al número total de etiquetados de alergia a los ABL, encontrando que el sexo femenino incrementaba la probabilidad de ser etiquetada como alérgica a los ABL. Sin embargo, cuando se analiza si el sexo femenino es un factor de riesgo de ser verdaderamente alérgica, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

*Voelker et al.*⁹⁵, analizó retrospectivamente las HCE de una cohorte de pacientes etiquetados como alérgicos a los ABL. En sus resultados encontró también que el número de mujeres etiquetadas era superior al de los hombres. Asimismo, revisaron los porcentajes de positivities en pruebas cutáneas a los ABL, encontrando que del subgrupo que había presentado positividad en dichas pruebas, el 70% eran mujeres. No se reportan datos de PEC posterior con conclusión diagnóstica. Sin embargo, en este estudio postulan la posibilidad que el sexo femenino pueda ser un factor de riesgo para tener una alergia verdadera a los ABL.

En otro estudio⁹⁶, realizado retrospectivamente sobre una cohorte de pacientes que tenían en la HCE un episodio de alergia a ABL, observaban de nuevo un incremento en la prevalencia de las mujeres sobre los hombres. Sin embargo, cabe destacar que, en este estudio, únicamente el 6% de los pacientes tenía su “alergia” valorada por un especialista.

Un estudio reciente de *Patel et al.*⁹⁷, observó que en su cohorte de pacientes que se sometían al diagnóstico de alergia a los ABL, el 64,8% eran mujeres. Posteriormente, al valorar los porcentajes de diagnósticos de verdadera hipersensibilidad, no observaban diferencias entre mujeres y varones.

Otros datos de interés respecto a estas diferencias las postulan en otro artículo⁹⁸ que de nuevo mostraría una mayor proporción de mujeres frente a hombre entre los pacientes etiquetados de alergia a los ABL. En este caso, arrojan también datos que apuntarían a que las mujeres

expresarían una mayor preocupación por tener una RHM grave respecto al grupo de hombres.

El factor en el que coinciden la mayoría de trabajos publicados en distintas zonas geográficas, es que el sexo femenino es un factor de riesgo de estar etiquetado de alergia a los ABL, sin haberse demostrado a día de hoy que se relacione con un diagnóstico de ser verdaderamente alérgico. En el estudio 1 hay una preponderancia de mujeres entre los pacientes en los que se confirma la alergia, si bien no alcanza la significación estadística.

Al valorar las posibles causas que explican la desproporción del sexo femenino entre los pacientes etiquetados de alergia a los ABL se puede hipotetizar en base a la literatura publicada, que en promedio las mujeres tienen diferencias conductuales respecto a los hombres que las impulsarían a buscar asistencia sanitaria con mayor frecuencia para ser valoradas en caso de sospecha de RHM a los ABL. Asimismo, los factores hormonales y la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en el sexo femenino, pueden ser factores asociados que aumenten la prevalencia de etiquetas de alergia⁹⁹.

En relación a las características basales de los pacientes, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la historia familiar de atopia fueron los antecedentes médicos más frecuentes. Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las características demográficas o antecedentes médicos entre la cohorte de pacientes diagnosticados finalmente como alérgicos o no alérgicos salvo la presencia de diabetes.

Las diferencias estadísticamente significativas en el caso del antecedente de diabetes podrían explicarse por el hecho de ser una enfermedad que puede incrementar el riesgo de infecciones¹⁰⁰. En consecuencia, la necesidad potencial de requerir tandas de antibiótico de forma más frecuente que en los individuos sanos podría llevar a una exposición repetida a los ABL. A día de hoy se acepta que la exposición repetida a los ABL es un factor de riesgo de aparición de RHM a los ABL¹⁰¹ por lo que podrían explicar por qué hay más pacientes diabéticos en la cohorte de pacientes alérgicos.

En el análisis principal del estudio 1, una vez completado el estudio alergológico se pudo retirar la etiqueta de alergia a los ABL de la HCE en el 74,7% de los pacientes analizados.

Los estudios que han publicado datos epidemiológicos en relación al tema de las etiquetas de alergia a los ABL en las HCE se han llevado a cabo tanto en poblaciones de adultos como pediátricas

En los estudios llevados a cabo en España en población adulta, *Moreno et al*¹⁰² describió que en el 72% de los pacientes, se descartó la alergia a los ABL, cifras similares a las del estudio 1. En contraposición, en el estudio llevado a cabo por *Ibáñez et al*⁸⁷, el porcentaje de descarte de alergia a los ABL fue incluso más alto, llegando en torno al 96%,

En relación a la población pediátrica, los estudios españoles, mostraron globalmente cifras más altas de desetiquetado respecto a la población adulta, con intervalos en torno al 92-94% en los diferentes estudios^{84,85,103}.

Los estudios llevados a cabo en España, coinciden con los realizados en otras poblaciones. En EE.UU., en torno al 10% de los pacientes tienen etiquetas de alergia a los ABL en sus HCE. Sin embargo, tras el estudio reglado, más del 90% se descartan^{8,88,104}. En población de Australia y Canadá, las cifras de desetiquetado eran similares, oscilando entre el 90-96% de los casos tras un abordaje diagnóstico^{78,89}.

Cambiando de continente, en población asiática, el estudio de *Li et al.*⁹³, mostró cifras similares al estudio 1, descartándose en 3 de cada 4 pacientes las etiquetas de alergia a los ABL.

Los porcentajes de desetiquetado del estudio 1 estaban en consonancia con los datos epidemiológicos que se han publicado en la mayoría de trabajos previos, especialmente en adultos.

Que en poblaciones de geografía tan dispersa se encuentren resultados similares, podría llevarnos a pensar que los problemas que llevan al falso etiquetado probablemente tengan nexos en común que valga la pena explorar mediante el planteamiento de acciones conjuntas a nivel internacional. Vehiculizar a través de las sociedades científicas internacionales estos hallazgos, puede ser el primer paso para una estandarización de los sistemas de etiquetado, su correcto uso y posterior contención de la producción de falsas etiquetas.

De la cohorte de pacientes no alérgicos, en torno al 5% pudieron ser desetiquetados exclusivamente mediante la historia clínica alergológica ya que tras el registro original de RHM al ABL, lo volvieron a recibir posteriormente sin incidencias.

Los porcentajes de etiquetas de alergia a los ABL retiradas en la cohorte de pacientes no alérgicos fueron en orden decreciente: penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y amoxicilina.

Por otro lado, en el grupo de los pacientes verdaderamente alérgicos, los ABLs que produjeron la RHM y cuyas etiquetas se confirmaron más frecuentemente fueron amoxicilina y amoxicilina-clavulánico. Cabe añadir que de un total de 22 pacientes que presentaron la RHM con amoxicilina-clavulánico, tras el estudio diagnóstico se confirmó que, en 12 de ellos, el inductor de la reacción fue el ácido clavulánico.

En otros estudios Europeos¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, se posiciona la amoxicilina en primer lugar como el ABL cuyas RHM confirmadas son más frecuentemente registradas. Este hallazgo se ve reflejado en otras partes del mundo como en EE.UU¹⁰⁹, donde la amoxicilina sigue en primera posición como principal inductor de RHM entre el grupo de los ABL, seguido de las cefalosporinas. Asimismo, *Dagher et al*¹¹⁰, realiza un estudio en población libanesa en el que se objetiva la amoxicilina-ácido clavulánico como el primer ABL sospechoso de causar RHM, seguido de penicilina G y amoxicilina sola. Cabe matizar, que en este estudio el diagnóstico definitivo se hizo principalmente mediante historia clínica por lo que no sería completamente comparable al estudio 1. Al incorporar las pruebas cutáneas como método diagnóstico, las etiquetas confirmadas con mayor frecuencia cambiarían, situando en primer lugar la bencilpenicilina, seguida de la amoxicilina y, en tercer lugar, la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico. Otro ejemplo que ilustra estos resultados en un estudio realizado en hispanoamérica¹¹¹ en el que amoxicilina se posiciona como el primer inductor de hipersensibilidad a los ABL. En contraposición a estos resultados, el estudio de Li et al⁹³ mostró que la etiqueta de alergia más frecuentemente confirmada en la cohorte de pacientes de etnia china fue para piperacilina-tazobactam, seguida del ácido clavulánico y amoxicilina.

En relación a la hipersensibilidad selectiva al ácido clavulánico, se ha reportado como una causa importante de RHM en contexto de la toma de amoxicilina-ácido clavulánico. En otros estudios Españoles¹¹²⁻¹¹⁴, se publicó hasta un 30% de RHM selectiva al ácido clavulánico en contexto de la toma del combinado. Estos valores fueron inferiores a los que mostraba el estudio 1, en el que se determinó que el ácido clavulánico era el responsable en más de la mitad de las RHM por amoxicilina-ácido clavulánico.

Como se ha descrito previamente, en nuestro sistema de etiquetado, cuando los profesionales sanitarios quieren señalar una hipersensibilidad al ácido clavulánico, se ven obligados a seleccionar el combinado de amoxicilina-ácido clavulánico. Si no se especifica cuál de los dos compuestos es la verdadera causa, esto redundará en prohibiciones excesivas de antibioterapia. Por otro lado, la mayoría de pacientes derivados a las consultas de alergología

bajo una sospecha de alergia al ácido clavulánico, reportan en la anamnesis efectos adversos que le son propios, como las diarreas o el malestar abdominal tras varios días tomando amoxicilina-clavulánico.

Nuestro estudio no es el primero que busca evaluar el porcentaje de etiquetas falsas de alergia a los ABL, pero sí es el primer proyecto de estas características llevado a cabo en Cataluña sobre población adulta.

Tal y como se ha comentado previamente, en la comunidad autónoma de Cataluña, el *Institut Català de la Salut* es el proveedor principal de servicios sanitarios, pero no el único. Esto cobra importancia, pues aunque gestione el 80% de los centros de atención primaria de la población catalana, sus 8 hospitales atienden al 30% de la población con necesidad de atención médica especializada. En el estudio 1, 7 hospitales contaban con atención especializada en alergología y el octavo centro derivaba sus pacientes a uno de los otros siete en caso de requerirla. Cabe inferir de esta situación, que los datos obtenidos en relación al desetiquetado de alergia a ABL, pueden ser incompletos por la falta de representación en la muestra de parte de la población que recibe atención especializada en alergología y que no está gestionada por el *Institut Català de la Salut*.

Teniendo en cuenta este hecho y aunque los datos obtenidos en Cataluña puedan no ser representativos por completo, siguen la tendencia de otros estudios llevados a cabo no solo en España, sino también en otros países.

Al analizar los resultados del desetiquetado en otros países, comparándolo con los hallazgos del estudio 1, se confirma la hipótesis inicial que planteaba que un porcentaje muy significativo, 3 de cada 4 pacientes, con etiquetas de alergia a los ABL en la HCE no serían verdaderamente alérgicos.

En relación al tipo de RHM original, se halló que en la cohorte de pacientes alérgicos 54 (85,7%) presentaron reacciones inmediatas y 9 no inmediatas.

Por un lado, los resultados de las pruebas *in vivo* realizadas en contexto del estudio alergológico, mostraron que las pruebas cutáneas fueron positivas en 41/204 pacientes (20,1%). Los datos de positividad/negatividad de las pruebas cutáneas en el estudio 1 fueron ligeramente inferiores a los publicados en trabajos previos^{81,85,102,115,116}. Se establecía en dichos trabajos que la sensibilidad/especificidad de las pruebas cutáneas a los ABL era en torno al 30% y 97% respectivamente en el momento de realizarse el diagnóstico. De forma

similar, en un estudio¹¹⁷ transversal realizado en Suiza determinaron en torno a un 25% de pruebas cutáneas positivas en la cohorte de pacientes derivados para estudio alergológico.

En el caso de las PECs, el 87,1% de los pacientes (195/224) las toleraron sin incidencias.

Del total de pacientes analizados en el estudio 1, en un 90% (224) de los casos, fue necesario realizar la PEC para llegar al diagnóstico y establecer las recomendaciones finales de evitación o de libre consumo de ABL.

Partiendo de nuestra hipótesis inicial, se confirma que pese a disponer de otras herramientas diagnósticas complementarias como las pruebas cutáneas o determinaciones *in vitro*, la PEC continuó siendo esencial en la práctica clínica para diferenciar a los pacientes no alérgicos de los verdaderamente alérgicos⁴⁴, siendo asimismo una herramienta útil para confirmar la tolerabilidad a los ABL alternativos en caso de confirmarse la alergia al que indujo la RHM original.

Los datos aportados en relación a la necesidad o no de la PEC en el estudio 1, tienen que interpretarse junto a los porcentajes de pacientes con positividad o negatividad en las pruebas cutáneas. En nuestro caso, al tener únicamente un 20% de pacientes con pruebas positivas, implica en una elevada proporción de nuestra muestra, sería necesaria la PEC para establecer el diagnóstico definitivo. Esto se debería a que o bien sus pruebas cutáneas serían negativas o bien habrían presentado una estratificación del riesgo leve, donde se realizaba PEC sin prueba cutánea previa.

Tal y como se ha comentado en el punto previo, dado que se dispone de datos publicados^{81,85,102,115,116} que muestran sensibilidades para las pruebas cutáneas que podían oscilar entre un 25-30%, se puede inferir que habrá un porcentaje de pacientes que serán falsos negativos en la prueba cutánea. Para este 70-75% de pacientes con pruebas cutáneas negativas, la PEC sería la herramienta que nos discriminaría los falsos negativos de las pruebas cutáneas de aquellos verdaderos negativos.

En el estudio de *Li et al*⁹³, se describe un 5% de pruebas cutáneas positivas y precisaron realizar la PEC al 100% de su muestra para establecer las recomendaciones finales de toma o evitación de los ABL. En este estudio es llamativo el bajo porcentaje de pruebas cutáneas positivas, sin embargo, en torno a un 9% de los pacientes presentaron reacción durante la PEC, de forma similar al estudio 1 (12,9%). En el trabajo llevado a cabo por *Moreno et al*¹⁰²

mostraron porcentajes de positividad similares al estudio 1, 22% para pruebas cutáneas y 9,2% para la PEC.

En contraposición a los estudios más recientes que muestran porcentajes de positividad más bajos, estudios europeos que datan de los años 2000^{118,119}, establecían que mediante las pruebas cutáneas se podían diagnosticar hasta 2 de cada 3 pacientes.

Específicamente, en el estudio de *Torres et al.*¹¹⁸, en torno al 50% de los pacientes que tenían tanto pruebas cutáneas como *in vitro* negativas para los ABL, presentaron una RHM durante la PEC, porcentaje bastante más alto que en el estudio 1.

En el estudio de *Bousquet et al.*¹¹⁹, el 32% de los pacientes con pruebas cutáneas negativas presentaron RHM durante la exposición. Se aprecian por tanto más similitudes entre los hallazgos del estudio 1 con los resultados de estudios más recientes que con los más antiguos. Esto puede deberse en parte a los cambios en las guías de práctica clínica desde los años 2000 hasta el 2019, cuando se conceptualizó el estudio. Asimismo, las diferencias geográficas, las limitaciones a la hora de disponer de los recursos humanos y materiales para realizar pruebas *in vivo* o *in vitro* o los distintos contextos sanitarios pueden contribuir a aumentar la heterogeneidad de los abordajes diagnósticos, la interpretación de los resultados de las pruebas, su análisis y difusión posterior.

Otro punto que habría que valorar en caso de querer incrementar la utilidad de las pruebas cutáneas para reducir el número de PECs, es que deberían plantearse estudios para evaluar de forma robusta su valor predictivo positivo y negativo. Esto supondría llevar a cabo en grandes muestras de población pruebas cutáneas e, independientemente del resultado de las mismas, realizar la PEC correspondiente al ABL sospechoso. Esto podría representar un conflicto ético, dado que se reconoce que el riesgo de RHM es probable cuando la prueba cutánea, realizada conforme a los estándares establecidos, resulta positiva. En este sentido habría que ponderar por un lado el potencial avance en el conocimiento sobre la utilidad de dichas pruebas con poner en riesgo la seguridad del paciente.

La decisión de en qué pacientes era necesaria una revaloración tras un primer estudio alergológico negativo se hizo de acuerdo a las recomendaciones publicadas en el documento de posicionamiento de la EAACI⁴⁴. Por tanto, en el estudio 1, se llevó a cabo esta revaloración en aquellos pacientes que habían presentado una RHM inmediata clasificada como grave hacía más de 6 meses desde el primer estudio diagnóstico negativo.

Esta revaloración se hizo a las 4 semanas del primer estudio negativo y fue necesaria en un total de 32 pacientes. En este subgrupo, se realizaron pruebas cutáneas a 31 de ellos con positividad en 1 caso. Por otro lado, fueron necesarias 32 PECs, con positividad en 2 casos.

Los porcentajes de resensibilización que mostraba el estudio 1 tras la revaloración coincide con los datos de estudios previos que postulaban que la seroconversión de las pruebas cutáneas se encontraba entre el 2-27% de los casos^{76,77}. Cabe mencionar que, en el estudio de *Doña et al*⁷⁷, la PEC no se realizaba tras la revaloración, independientemente del resultado de las pruebas cutáneas. Así pues, los porcentajes de resensibilización en este estudio vendrían únicamente de aquellos casos cuya prueba cutánea hubiera pasado a ser positiva tras el abordaje inicial, probablemente infraestimando dichos porcentajes ante la ausencia de una PEC confirmatoria.

En cambio, el protocolo del estudio 1 requería que todos los pacientes con pruebas cutáneas negativas (salvo positividad de un estudio *in vitro* para el fármaco sospechoso), independientemente de la gravedad de la RHM original, se sometieran a una PEC al fármaco sospechoso salvo retirada del consentimiento por parte del paciente. Este proceder podría haber aumentado la capacidad de identificar aquellos pacientes resensibilizados ya que, en nuestro caso, 2 de ellos fueron finalmente diagnosticados como verdaderos alérgicos tras una PEC positiva en la revaloración, con pruebas cutáneas negativas.

Es destacable que, de los 32 pacientes revalorados a las 4 semanas, 25 de ellos habían presentado la RHM hacía más de 2 años respecto a la fecha del primer estudio alergológico.

Por otro lado, no se revaloraron 217 pacientes pues se consideró que la sospecha de RHM era baja o bien habían presentado reacciones leves o moderadas.

Dentro del grupo de pacientes catalogados como no alérgicos, 160 no requirieron de revaloración a las 4 semanas. Analizando este subgrupo, el 78% había tenido la RHM hacía más de dos años desde la primera valoración alergológica.

El umbral temporal de los 2 años desde la RHM original puede ser relevante ya que nuevos estudios postulan que los pacientes que hubieran tenido una posible reacción de hipersensibilidad con anterioridad a los dos años desde el estudio alergológico deberían revalorarse. Esto se debe a que, en dichos estudios, al aplicar el umbral de los 2 años, sin tener en cuenta la gravedad de la RHM original al realizar la revaloración, se encontraba los porcentajes de resensibilización en torno al 16-20%^{76,77,113}.

7.1.3. Comparación entre datos disponibles en la historia clínica electrónica y la anamnesis.

Al comparar globalmente la información y el detalle de la misma disponible en la HCE y la que se obtuvo durante la anamnesis alergológica, se observó una ausencia importante de la misma en la HCE.

En la mayoría de ocasiones las etiquetas de alergia a los ABL coincidían tanto en la HCE como en anamnesis cuando se registraba el nombre específico del ABL. Sin embargo, en torno a un 12% de los casos, los pacientes que estaban etiquetados en la HCE como alérgicos a la penicilina, al someterse a la anamnesis por el especialista en alergología, eran incapaces de recordar el ABL que produjo la RHM.

Comparando ambas fuentes de información, se observó que la información sobre la fecha de la reacción no constaba en la HCE en el 71% de los casos. En cambio, no se obtuvo en tan solo el 2,4% de las anamnesis. Al valorar la latencia de inicio de los síntomas desde la última toma del ABL, se halló que este dato se encontraba ausente en la HCE en el 84% de los casos; mientras que, en la anamnesis, este dato se obtuvo en todos los pacientes, aunque casi el 50% reportaron que desconocían la latencia de inicio de síntomas.

En relación a la clasificación de la gravedad de la RHM índice, al revisar la HCE de los 249 pacientes, se halló que sólo en un 20% de los casos la información registrada permitía la correcta estratificación de la gravedad de la reacción.

Los datos del estudio 1 en relación a la ausencia de detalle en las HCE ponen de manifiesto la necesidad de una historia clínica exhaustiva y especializada a la hora de abordar las sospechas de hipersensibilidad a medicamentos.

Los resultados del estudio 1 confirman nuestra hipótesis sobre la falta de datos sobre la RHM en la HCE. Así, la información registrada en la HCE permitió caracterizar la RHM en un número reducido de casos. En particular, datos clave como la fecha de la reacción, la latencia de inicio de los síntomas tras la última administración del ABL y la gravedad de la reacción inicial estaban documentados solo en el 29%, 16% y 20% de los casos, respectivamente. Nuestros datos son similares a los de otros trabajos que se han publicado previamente. En un estudio¹²⁰ llevado a cabo en EE.UU., se observó que, en el sistema de registro electrónico, únicamente se describía la RHM en un 23% de los casos y se especificaba el ABL causante en un 40% de ellos. En un estudio canadiense¹²¹ se observó que menos del 50% de las RHM

registradas en los sistemas electrónicos contenían detalles sobre el evento y que únicamente un 18% de estos registros describían la gravedad de la reacción original.

Otro aspecto que sugería nuestra hipótesis era que en un porcentaje bajo de casos se podría caracterizar el ABL causante de la RHM mediante los datos registrados en la HCE. En este punto, cabe destacar que el 49,8% de pacientes tenían una etiqueta en la HCE de alergia a “penicilina” que se tuvo que mantener como tal tras la anamnesis alergológica. Esto fue debido a que, en la anamnesis alergológica, el paciente era incapaz de especificar el nombre concreto del ABL que le produjo la reacción y en la HCE o registros de prescripción no se encontraba dicho dato. De esta situación se infiere que el registro de la etiqueta de alergia al ABL podría deberse exclusivamente al reporte del paciente a su médico tratante. Tal y como se ha mencionado previamente, en estos casos existe la posibilidad de que los pacientes no presentaran la RHM original específicamente con un ABL de la familia “penicilina”, sino que se utilizase esta etiqueta como una forma de proteger al paciente ante prescripciones accidentales. Al ser una etiqueta que de forma coloquial hace referencia a todos los ABL, el sistema de etiquetado produciría las alertas pertinentes si se prescribiesen los antibióticos por parte del facultativo. Así pues, fue imposible averiguar con las herramientas disponibles si los 124 pacientes hacían referencia a un ABL específico o si su médico tratante utilizó la etiqueta para que de forma más amplia pudiera asegurar que los pacientes no recibieran de nuevo estos antibióticos.

A día de hoy no disponemos de guías que aborden cómo se deben documentar las etiquetas de alergia a los ABL en la HCE. La elaboración de guías sobre este tema podría ser una iniciativa que ayudase a mejorar la valoración de los pacientes con sospecha de RHM desde el primer nivel asistencial en que se registra dicha etiqueta. Las variables que en el estudio 1 se registraban en la anamnesis alergológica (síntomas, fecha de la reacción, exposición previa, vía de administración, latencia de inicio de síntomas desde la última toma, medicación para tratarla y evolución de la RHM) son elementos esenciales que deberían formar parte del registro de la etiqueta tal y como se reporta en estudios previos¹²². En nuestro sistema actual de HCE, debe escogerse la etiqueta de un selector con opciones predeterminadas y permite realizar una descripción de la etiqueta en texto libre. Este hecho provoca que la documentación de la RHM en la HCE recaiga plenamente en el facultativo o personal sanitario que recibe primero al paciente con la RHM o bien cuando ésta ya ha pasado y el paciente acude a reportarla.

Sin embargo, aunque se consiguiera “estandarizar” la recogida de información que debería figurar en la HCE, el efecto de esta medida podría verse limitado principalmente tanto por el hecho de no tener un sistema de etiquetado común como por la existencia de terminología y definiciones distintas a la hora de registrar los datos sobre la alergia a los ABL¹²³.

Una muestra de esto es que el estudio 1 se ha llevado a cabo en Cataluña, una de las comunidades autónomas de España y a su vez en centros del *Institut Català de la Salut*, uno de los proveedores de servicios sanitarios de dicha comunidad. De este hecho se puede inferir que la probabilidad que otros proveedores de salud, no solo a nivel de comunidad autónoma sino a nivel nacional puedan contar con sistemas de etiquetado distintos y cada uno con sus particularidades y terminología, es elevada. Este problema puede extrapolarse a nivel internacional, complicando exponencialmente la capacidad de estandarizar la recogida de datos en los registros electrónicos.

Como se ha mencionado, actualmente no se dispone de guías validadas para el registro “óptimo” de las etiquetas de alergia a los ABL. Sin embargo, el grupo de trabajo del *Adverse Reactions to Drugs, Biologicals and Latex Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)* publicó una guía en el año 2022¹²⁴ con el fin de establecer recomendaciones sobre la terminología a utilizar a la hora de registrar las RHM en sus sistemas electrónicos de registro, lidiar con las limitaciones de estos sistemas y resaltar la necesidad de difundir estas prácticas a todos los actores sanitarios que puedan intervenir en el registro de etiquetas de alergia.

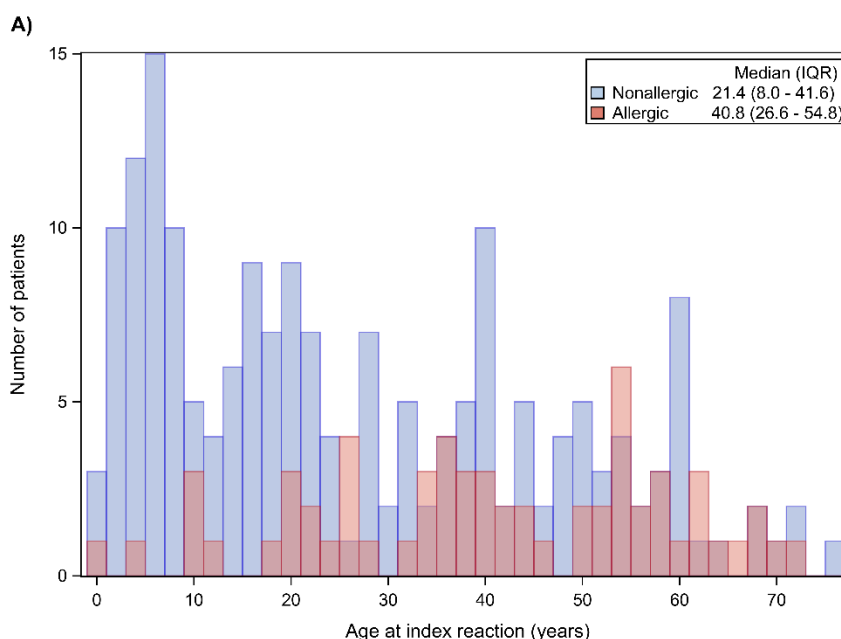
Impulsar iniciativas similares en nuestro entorno, teniendo en cuenta las particularidades de cada proveedor de salud y su sistema de HCE en Cataluña podría ser un proyecto que ayudase a mejorar el sistema de etiquetado a nivel local para después valorar su extensión a nivel nacional.

7.1.4. Factores predictores de positividad o negatividad del estudio alérgico.

Al analizar las cohortes de pacientes que finalmente fueron diagnosticados como alérgicos y no alérgicos, en función de la edad a la que tuvieron su RHM con un ABL se observó que la mediana de edad era de 40 años (IQR 26,6-54,8) en el grupo de alérgicos y de 21,4 (8-41,6) en los pacientes no alérgicos. En el histograma (figura 1), puede apreciarse de manera visual la agregación de los pacientes pertenecientes a la cohorte de no alérgicos en los tramos

de edad por debajo de los 20 años, observándose una concentración importante de estos pacientes en los tramos de edad comprendidos entre 0-10 años. Por el contrario, los pacientes que finalmente fueron diagnosticados como alérgicos presentan una distribución que se concentra por encima de los 30 años.

Figura 1. Número de pacientes alérgicos de acuerdo a la edad que tenían en el momento de la RHM índice.



De estos datos podemos inferir que en la cohorte de pacientes no alérgicos había una mayor proporción de pacientes que tuvieron la supuesta RHM en la infancia, siendo etiquetados como alérgicos a los ABL en comparación al grupo de los verdaderos alérgicos. En contraposición a esto, podríamos inferir que los pacientes verdaderamente alérgicos tendrían tendencia a tener la RHM más mayores.

De la misma manera, analizando la distribución de los datos del histograma sin hacer distinciones entre las cohortes, se aprecia que la mayoría de etiquetas, independientemente del diagnóstico final se agregarían en las edades inferiores a los 20-30 años.

Estos hallazgos difieren de los de otros estudios publicados anteriormente que sugerían que 3 de cada 4 etiquetas de hipersensibilidad a los ABL se registraban en torno a los 3 años^{8,125,126}. En el caso del estudio 1, aunque el número de etiquetados en edades tempranas es alto y con tendencia a disminuir en números globales conforme avanza la edad, en nuestra cohorte no alcanzarían porcentajes tan elevados.

Estas diferencias podrían deberse a las poblaciones analizadas. En el estudio 1, los pacientes reclutados eran todos adultos que ya portaban una etiqueta de alergia a los ABL. Al realizarse la anamnesis, aunque no era el objetivo del estudio, se podía apreciar que los pacientes que explicaban que su RHM había tenido lugar en la infancia, en muchos casos no eran capaces de precisar la edad exacta, reportando edades aproximadas y en muchos casos, las RHM ocurrieron antes de la implementación de los registros electrónicos.

En el caso de estudios que busquen dimensionar las etiquetas de alergia a ABL en edades pediátricas hay varios aspectos a tener en cuenta. Los pacientes atendidos tienen rangos de edad entre 0-16 años, los padres o tutores legales son las principales fuentes de información y en caso de tener un menor a su cargo pueden ser más celosos a la hora de buscar asistencia sanitaria en caso de una sospecha de hipersensibilidad.

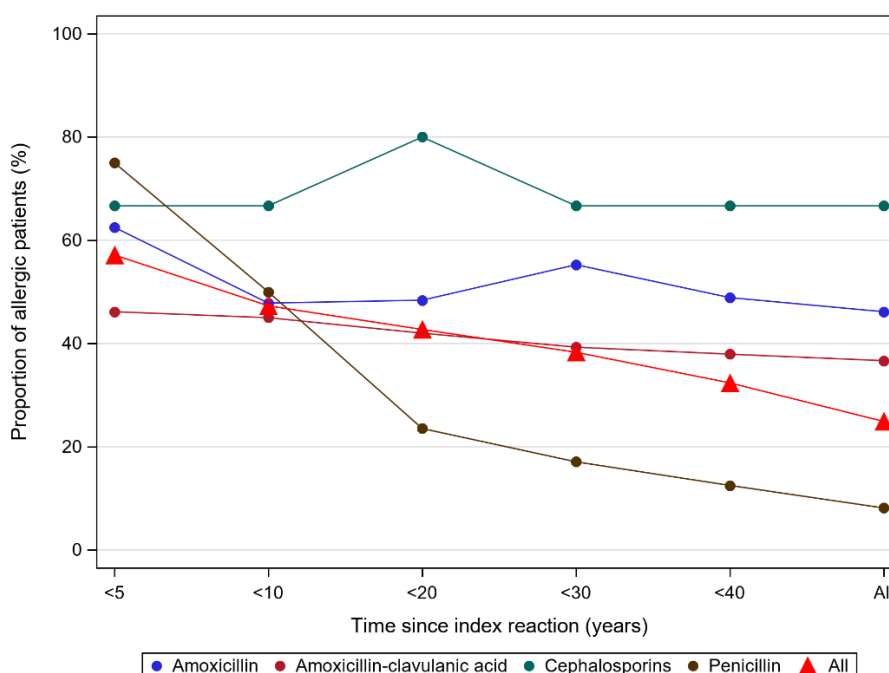
Aun teniendo en cuenta las diferencias del estudio 1 y de la literatura mencionada^{8,125,126} respecto a la edad en la que ocurrió la RHM, aunque no se haya demostrado como tal que la edad a la que el paciente tuvo la RHM sea un factor predictor de positividad o negatividad del estudio alergológico a nivel estadístico, sí que la distribución de los datos mostraría una tendencia a que, a menor edad del paciente, menos probable sería que hubiera sufrido una verdadera hipersensibilidad. Esta tendencia queda constatada por aquellos estudios realizados en cohortes pediátricas en las que se observa, que la prevalencia de verdadera alergia a los ABL suele ser inferior a las reportadas en los estudios realizados en adultos^{84,85,103}. Una de las causas para estas diferencias entre poblaciones pediátricas y adultas sería el factor tiempo, conforme más edad, más probabilidad de recibir tandas repetidas de ABL, hecho que es de por sí factor de riesgo para presentar una RHM¹²⁷. Otra de las causas son las virasis con síntomas cutáneos asociados, pues al ser más frecuentes en la edad pediátrica, facilitan que muchos pacientes sean etiquetados de alergia a los ABL en esta edad³.

Por otro lado, si se analizaban estas mismas cohortes teniendo en cuenta el tiempo que había pasado desde la RHM índice hasta el resultado del estudio diagnóstico, se observaba una tendencia a que la proporción de pacientes diagnosticados como verdaderamente alérgicos descendiera de manera clara conforme más tiempo pasaba. La mayor proporción de pacientes que eran finalmente diagnosticados como alérgicos se encontraban agrupados en los primeros 10 años desde la RHM con una mediana de 8 años (IQR 4,9-21,5).

Este hallazgo en la distribución de los casos, va en consonancia con los resultados del análisis multivariante, en el que se encontró que el mayor factor predictor de positividad o negatividad del estudio alergológico era el tiempo transcurrido desde la RHM y la realización del estudio alergológico. El análisis mostró una reducción aproximada del 44% de la probabilidad de ser diagnosticado como verdaderamente alérgico después de una década.

Se valoró asimismo la tasa de reducción de la probabilidad de ser diagnosticado como alérgico a los ABL conforme pasaba el tiempo desde la RHM en función del fármaco al cual estaban etiquetados. Se apreciaron diferencias en la tasa de reducción de la proporción de pacientes diagnosticados tal y como se muestra en la figura 2. La etiqueta de alergia a penicilina mostró la tasa de reducción más alta, seguida de amoxicilina-ácido clavulánico y amoxicilina.

Figura 2. Reducción de la proporción de pacientes alérgicos en función del fármaco causante desde la reacción de hipersensibilidad.



Tal como se ha descrito, se observó una reducción de tasa de estudios alergológicos positivos con el paso del tiempo. Esta reducción podría deberse a una pérdida de sensibilización fruto del paso del tiempo.

Este es un hallazgo compartido en otros estudios que también han mostrado la pérdida de sensibilización en las pruebas cutáneas de los pacientes con el paso del tiempo, con una primera caída del 30% al año^{74,75} y en torno al 60% a los 5 años, aunque estos datos aplicaban a las RHM IgE mediadas. En el estudio de *Li et al.*⁹³, se constató que una historia clínica de anafilaxia y un intervalo de tiempo desde la RHM original al estudio alergológico inferior a un año eran factores predictores independientes de positividad en las pruebas cutáneas o en PEC.

Este no era el único estudio en el que se valoraba el tiempo desde la RHM hasta la valoración diagnóstica como factor predictor. En el estudio de *Trubiano et al.*¹²⁸, en su análisis multivariante demostraron asociación entre positividad del estudio alergológico y una RHM que hubiera acontecido hacía menos de 5 años o si el paciente había presentado una anafilaxia o una SCAR. De manera similar, *Siew et al.*¹²⁹, puntualizaba que, si el intervalo de tiempo entre la RHM índice y el estudio diagnóstico era superior a un año y no había ocurrido una RHM moderada o grave, aumentaba la probabilidad de presentar un estudio diagnóstico negativo.

En el estudio 1, la distribución de la gravedad de las RHM iniciales mostraron que por un lado en un 63,7% de los casos, los pacientes no alérgicos habían presentado supuestas reacciones leves. Por otro lado, en la cohorte de pacientes finalmente diagnosticados como alérgicos, en el 52,4% de los casos la RHM índice había sido moderada. En el caso de las RHM clasificadas como graves, los porcentajes entre ambas cohortes eran similares, 2,3% en los no alérgicos y 3,28% en los alérgicos. Las reacciones muy graves, fueron escasas, 1 en el grupo de no alérgicos y 2 en el de alérgicos.

Se observó una tendencia a que en los pacientes que finalmente fueron diagnosticados como no alérgicos, las RHM iniciales eran leves, mientras que en la cohorte de pacientes diagnosticados como alérgicos, las RHM eran más graves. Este resultado estuvo sustentado por la significación estadística del *trend test*.

En el mismo sentido, apuntaba el cálculo de la OR en relación a la gravedad de la RHM, mostrando que cuando se clasificaban como moderadas, graves o muy graves, la asociación con un estudio diagnóstico positivo se triplicaba.

Tanto el artículo de *Trubiano et al.*¹²⁸, el de *Li et al.*⁹³. y el de *Siew et al.*¹²⁹, hacen hincapié en la importancia de otro factor predictor, la gravedad de la RHM original.

La asociación entre RHM de moderadas a muy graves y el diagnóstico positivo de alergia a los ABL suele apreciarse de forma empírica en la consulta.

Teniendo en cuenta los datos de gravedad de la RHM y el tiempo transcurrido desde dicha reacción mostrados tanto en este estudio como otros^{93,128-130}, estos dos factores deberían ser claves en la valoración de los pacientes y en la toma de decisiones. Dichas decisiones deberán ir orientadas a realizar una estratificación del riesgo principalmente antes de plantear cualquier prueba *in vivo* (cutáneas y PEC) ya que tienen riesgo de reproducir la RHM original⁵³. Esto va ligado al hecho que, aunque obtengamos resultados negativos en un primer abordaje diagnóstico, especialmente en aquellas reacciones originales moderadas a muy graves, sería conveniente completar el estudio con una revaloración de cara a evitar el diagnóstico erróneo. Estos hallazgos refuerzan las recomendaciones de la guía clínica de la EAACI⁴⁴.

Otro de los factores que se valoró por su posible asociación con la positividad o negatividad del estudio alergológico fue la presencia de urticaria. Se observó que la presencia de urticaria y el intervalo de tiempo desde la última toma del ABL fueron factores que influían en la probabilidad de presentar un estudio positivo.

En un estudio¹³¹ publicado en 2021 con población belga e italiana, se valoró la influencia de la presencia de urticaria dentro de la estratificación del riesgo antes de realizar un protocolo de desetiquetado de alergia a los ABL. Se analizaron las características de la aparición de la urticaria teniendo en cuenta los criterios de morfología de la lesión cutánea, si esta había aparecido en la primera hora tras la administración del ABL y si había durado menos de 24h. Este estudio halló que en aquellos pacientes que presentaron una erupción catalogada como urticaria, en la primera hora tras la toma del ABL y con resolución en menos de 24h tenían una mayor probabilidad de tener un estudio alergológico positivo con un OR de 17 y 48 respectivamente. Asimismo, se calculó la sensibilidad y la especificidad de este criterio clínico (las 3 características de la erupción) siendo del 85% y 85% respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 90% y el negativo del 80%.

En el estudio 1, la presencia de urticaria en la anamnesis duplicaba la probabilidad de tener un estudio positivo.

Esto es importante ya que en la última guía clínica de la EAACI⁴⁴ se incluyen los cuadros clínicos cutáneos dentro de la estratificación del riesgo de los pacientes. En el caso de la

urticaria, se encuentra clasificada como síntoma dentro de las RHM inmediatas, generalmente mediadas por IgE. A su vez, su presencia teniendo en cuenta las características de aparición ya mencionadas (en menos de una hora tras el último ABL), clasificarían a los pacientes como de alto riesgo.

Sin embargo, la presencia del síntoma “urticaria” como de “alto riesgo” para presentar una nueva RHM, no es una observación compartida por todos los investigadores. Hay autores que matizan la gravedad que aportaría la urticaria a la estratificación del riesgo en función de si es generalizada o bien localizada, considerándose la primera de alto riesgo y la segunda de bajo riesgo^{88,132}. Otros autores considerarían que la urticaria en contexto de sospecha de alergia a fármacos puede ser una manifestación cutánea benigna similar al exantema maculopapular²³.

Los datos tanto de la literatura como del estudio 1, señalan la relevancia de conocer tanto la morfología de la erupción en contexto de la toma del antibiótico como las circunstancias de aparición y resolución. Disponer con precisión de estos datos en formato gráfico y con detalle en la HCE puede ser de gran utilidad para la correcta valoración de la gravedad de la RHM, que como se ha mencionado, redundará en que la estratificación del riesgo antes de realizar pruebas complementarias *in vivo* sea llevada a cabo de la forma más precisa posible, conteniendo los riesgos asociados.

Afortunadamente, en el sistema de HCE de nuestro entorno, disponemos de la posibilidad de recibir imágenes de las lesiones cutáneas que los pacientes reporten desde las consultas de otros especialistas, incluido los médicos de atención primaria. Esta facilidad contribuye a que aquellos pacientes que puedan haber presentado una supuesta RHM y hayan consultado por ello en urgencias, si han presentado clínica cutánea, ésta pueda registrarse para su posterior valoración por parte del especialista en alergología.

Las etiquetas de alergia a los ABL fueron otros factores que se analizaron como posibles predictores de positividad o negatividad del estudio de alergia a los ABL. Tomando como referencia el hecho de tener una etiqueta de alergia a “penicilina”, se observó que en caso de tener una etiqueta de alergia a amoxicilina se asociaba con un estudio positivo casi 8 veces más probable. Por otro lado, si la etiqueta era de alergia a cefalosporinas, la probabilidad se incrementaba 44 veces respecto a que la etiqueta fuera de alergia a penicilina.

En el estudio multivariante, se halló que el hecho de tener una etiqueta de alergia a amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico o a una cefalosporina, incrementaba la probabilidad de ser realmente alérgico en torno a 3, 2 y 6 veces respectivamente si se comparaba con estar etiquetado de alergia a un ABL distinto.

Cuando el OR se ajustaba por la gravedad de la RHM, la presencia de síntomas como urticaria, angioedema, síncope o exantema maculopapular, así como tener etiquetas de alergia a amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporina se comportaban como factores de riesgo para ser tener un estudio diagnóstico positivo.

Aunando todos estos hallazgos en el estudio 1, podríamos afirmar que tanto las etiquetas de amoxicilina y cefalosporinas en la HCE como las RHM clasificadas como moderadas/graves/muy graves se asociaban con la probabilidad de tener un estudio diagnóstico positivo de alergia a los ABL.

La influencia de las etiquetas de alergia, cuando se especifica el fármaco concreto, sobre la probabilidad de un estudio positivo de alergia a los ABL podría ir asociado a una mejor documentación de las circunstancias en que ocurrió la RHM. Esto podría deberse a que el registro de etiquetas de alergia más generalistas como “penicilina” o “betalactámicos” no suelen utilizarse cuando quiere registrarse una sospecha de RHM a una cefalosporina, por ejemplo. Es más, en el propio selector del sistema de etiquetado, ya existe una etiqueta más genérica para “cefalosporinas” además de las específicas. Esto hace pensar, que es más probable que un paciente que realmente ha recibido una cefalosporina, pueda terminar con una etiqueta específica al fármaco recibido que no una genérica como “penicilina” o “betalactámicos”.

Asimismo, el hecho de haber escogido en el selector de etiquetas “amoxicilina”, permite inferir que el facultativo tiene información suficiente como para ser más específico a la hora de seleccionarla, luego probablemente la información sobre la RHM puede que esté a su alcance.

7.2. Estudio 2. Comparación de la tolerancia entre los procedimientos de exposición controlada oral y endovenosa en el abordaje diagnóstico de la hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

En el segundo estudio, llevado a cabo en el Hospital Vall d'Hebron, se buscaba comparar la seguridad y tolerabilidad de las vías de administración endovenosa y oral en los procedimientos de PEC en contexto del estudio de alergia a los ABL.

Se incluyeron pacientes que entre los años 2018-2021 se sometieron a dichos procedimientos y se evaluaron en dos cohortes según el tipo de vía de administración por la que recibieron el ABL, oral o endovenosa. Asimismo, se analizaron distintas características demográficas, clínicas, las relacionadas con los propios fármacos, la RHM inicial y la posible RHM durante la PEC.

7.2.1. Protocolos de exposición controlada oral y endovenosa

La PEC es la herramienta considerada *gold standard* para el diagnóstico de la hipersensibilidad a fármacos. La terminología del procedimiento puede variar, especialmente en la literatura en lengua inglesa. En el *Drug practice parameter*⁸¹ del año 2022 se hace referencia al uso de otros nombres para la PEC como si fuesen sinónimos, como, por ejemplo: “dosis-test”, “prueba de provocación” o “provocación gradual” (*graded challenge* en inglés). Aunque conceptualmente los términos puedan ser similares, pues todos se basan en la administración de un fármaco para evaluar su tolerabilidad en los pacientes, la finalidad última y la manera de realizarlos puede ser distinta. Una PEC se basaría en la exposición de un paciente a un fármaco de manera supervisada con la finalidad de valorar su tolerabilidad, tanto con fines diagnósticos como para identificar una alternativa segura en caso de una hipersensibilidad confirmada. Esta definición conceptual de la PEC sería similar a la del “*drug challenge*” al que hace referencia el *Drug practice parameter*⁸¹. Por otro lado, un “*graded challenge*” se definiría como un procedimiento de exposición al fármaco en un paciente que con poca probabilidad sería verdaderamente alérgico, reservado para pacientes que deben recibir su tratamiento antibiótico de manera inmediata¹³³. En el caso de las pruebas de provocación, aunque es un término extendido en la literatura internacional, pondría el foco en su uso diagnóstico para descubrir si un paciente ha presentado una verdadera hipersensibilidad al fármaco.

En la publicación del estudio 2, se utilizó el término “*Drug provocation test*” debido al objetivo eminentemente diagnóstico de las pruebas realizadas, aunque finalmente también se incluyó en este término aquellas exposiciones a fármacos con ABL alternativos para asegurar la tolerabilidad de los pacientes tal y como se referencia en otros estudios⁸². En la discusión de los resultados de esta tesis y para un uso correcto de la terminología, hemos preferido utilizar el concepto de PEC por englobar tanto la finalidad diagnóstica de la prueba como su función de asegurar una correcta tolerabilidad en otros casos.

Respecto a los protocolos para realizar una PEC, en el último artículo de posicionamiento de la EAACI⁴⁴ se hace referencia tanto a la amplia variabilidad de los mismos como a la falta de consenso en los distintos estudios. Los principales puntos en los que hay falta de consenso serían en relación a las dosis totales a administrar, los intervalos de tiempo entre incrementos de dosis, en qué porcentaje realizar los incrementos entre pasos e incluso en los criterios de positividad de la prueba. Sin embargo, en este artículo de posicionamiento⁴⁴ se presentaron dos algoritmos con el fin de intentar consensuar los procedimientos de PEC^{44,134}. Dichos algoritmos tenían en cuenta los resultados del abordaje diagnóstico y la estratificación del riesgo previa a la PEC. De esta manera, se clasificaron los pacientes de bajo y alto riesgo. En ambas clasificaciones de riesgo, el intervalo de tiempo entre dosis oscilaba entre 30-60 minutos, variando en este caso la dosis inicial con la que se comenzaba la PEC, así como los incrementos de dosis hasta alcanzar la dosis final.

En relación a por qué vía de administración debería realizarse la PEC, las guías previas^{44,134} no especificaban cuál debía utilizarse.

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), publicó un artículo⁸² en el año 2021 que proponía un protocolo general para la realización de la PEC. En dicho protocolo se proponía un método para realizar la PEC en función de si la RHM original era inmediata (distinguiendo los pacientes con baja probabilidad y alta probabilidad de ser verdaderamente alérgicos) o no inmediata. Abordaba también el uso de las vías de administración, especificando cómo hacerlo según si era endovenosa, oral, intramuscular o subcutánea.

Tanto en el artículo de posicionamiento de la EAACI⁴⁴ como en el artículo de la SEAIC⁸², se especificaban las dosis totales a alcanzar, el número de pasos y cómo hacer los incrementos de dichas dosis.

En 2023 se publicó un nuevo artículo de posicionamiento de la EAACI⁶⁷ sobre las PEC. En este trabajo, recomendaban idealmente utilizar tanto el mismo producto como la misma vía de exposición por la que se recibió el fármaco en la RHM original. Sin embargo, consideran que el uso de una vía de administración u otra debería ir guiado por la gravedad de la RHM presentada, las comorbilidades del paciente y el espacio y recursos disponibles en el espacio donde se llevara a cabo.

En general, se acepta que la vía oral es de más fácil utilización y extrapolable a los distintos contextos sanitarios. Otra ventaja que se le atribuía era su seguridad debido a la absorción lenta a nivel del tracto gastrointestinal^{21,135}.

En contraposición a la vía oral, *Pumphrey*¹³⁶ sugería que la PEC-EV se asociaba a un riesgo mayor de RHM que progresaran rápidamente.

En otro trabajo de *Garvey et al.*¹³⁷, se postula que, en centros especializados, la PEC-EV podría ser una herramienta a considerar en pacientes de alto riesgo pues el control de la dosis exacta recibida sería más preciso que en el caso de la vía oral.

Pese a la publicación de estos datos en términos de seguridad de la PEC por vía oral y endovenosa, no había trabajos publicados que compararan ambas vías de administración entre sí en relación a la seguridad, eficacia y al consumo de tiempo que conllevaban¹³⁸.

En el propio artículo de posicionamiento de la EAACI⁶⁷, debido a que la experiencia y los recursos para realizar las PECs diferían entre autores, no establecían recomendaciones concretas en relación a las vías de administración.

En el estudio 2, los protocolos de PEC-OR y PEC-EV difieren de los publicados tanto en el artículo⁶⁷ de posicionamiento de la EAACI como en el de la SEAIC⁸². Las variaciones se encuentran principalmente en la dosis inicial a la que se inicia el procedimiento y en los tiempos de observación entre una dosis y la siguiente.

En el caso del protocolo de PEC-OR utilizado en el estudio 2, la dosis inicial era el 50% de la dosis total a administrar, dividiéndose en dos pasos. Se han publicado múltiples protocolos de PEC-OR en la literatura, con dosis iniciales e incrementos variados. Las PEC-OR más directas podían implicar una administración única de la dosis completa^{81,139,140}. Partiendo de la posibilidad de realizar una PEC con el 100% de la dosis, otros autores han publicado trabajos que implicaban protocolos con dosis iniciales menores, empezando desde un 1% de

la dosis final hasta un 25%^{85,138}. Lo que tienen en común los distintos protocolos, es su eficacia y seguridad cuando se utilizan tras una selección adecuada de los pacientes. Dicha selección se basa en una correcta estratificación del riesgo previa y de la finalidad última de la PEC, diagnosticar o descartar una verdadera hipersensibilidad o valorar la tolerabilidad a una ABL alternativo.

Nuestro protocolo de PEC-OR en dos pasos con el 50% de la dosis final en cada uno de ellos difiere de los abordajes más habituales que empiezan con porcentajes de dosis menores y tienen escaladas más progresivas.

En un estudio¹³⁹ en EE.UU se compararon los resultados de protocolos de PEC en 1 o 2 pasos con aquellos protocolos que involucraban 3-4 pasos en pacientes considerados como de bajo riesgo. La mayoría de fármacos utilizados en la PEC fueron antibióticos y de éstos, los más frecuentes fueron los ABL. Las RHM presentadas durante las PEC fueron mayoritariamente leves, produciéndose con la misma frecuencia en ambas cohortes (11% en las PECs de 1-2 pasos y 12% en las PECs con 3-4 pasos).

En general, el perfil de pacientes que se sometían a la PEC-OR en el estudio 2 tenía una baja probabilidad de presentar una verdadera RHM. Por este motivo, conceptualmente el procedimiento estaba más cerca de una confirmación de tolerabilidad que de una provocación farmacológica. Por estos motivos, en nuestro centro, fue el abordaje habitual para aquellos pacientes con pruebas cutáneas negativas y con una estratificación de riesgo bajo, en la línea de los consensos publicados en el *Drug practice parameter* de 2022⁸¹.

Las ventajas de los protocolos de PEC-OR son evidentes y en parte motivo de su gran difusión. Por un lado, su realización es técnicamente sencilla y puede aplicarse en diferentes contextos clínicos en los que los recursos sanitarios sean más limitados. Por otro lado, al ser una vía de administración no invasiva presenta ventajas en cuando a disminución del riesgo de infecciones o de yatrogenia asociada al uso de los accesos venosos.

El protocolo de PEC-EV utilizado en el estudio 2 se realizaba mediante la infusión continua del fármaco, incrementando la velocidad automáticamente una vez alcanzada la dosis acumulada pertinente, suprimiendo el tiempo de observación entre dosis. Para llevarlo a cabo, se utilizó una bomba de infusión de alta precisión. Respecto a los protocolos publicados previamente, el único que hace distinción entre vías de administración es el publicado por *Berasategui et al*⁸² en el que sí se realizaba un periodo de observación entre

dosis. En los protocolos consensuados por la EAACI en su documento⁴⁴ de posicionamiento, no se hace una alusión explícita a si estos protocolos deberían adaptarse en función de la vía de administración, pero también incluían el tiempo de observación entre dosis.

Las principales ventajas del protocolo de PEC-EV se relacionan con el manejo del riesgo que pueden presentar los pacientes. Este protocolo emplea una bomba de infusión de alta precisión que permite controlar exactamente la dosis del medicamento que el paciente recibe en todo momento¹⁴¹⁻¹⁴³. En consecuencia, permite que, durante la infusión, ante el menor signo de inicio de una RHM, se pueda detener de inmediato la PEC, evitando la administración de más medicación. En los protocolos de PEC-OR no se puede conseguir un control tan exacto de la cantidad de fármaco absorbida, pues esta ocurre de manera continua y variable en el tracto gastrointestinal. Este control de dosis puede ser especialmente relevante en pacientes con riesgo alto, con posibilidad de presentar una RHM durante la PEC con pequeñas dosis del fármaco.

Otra ventaja a destacar es que al eliminar los tiempos de observación, se convierte en un procedimiento más eficiente desde la perspectiva del consumo de tiempo. Debido a la disposición de un Hospital de Día, en el que se realizan los procedimientos de alergología, el abordaje mediante la infusión continua podía aportar valor en términos de reducción de la estancia hospitalaria y de optimización de los recursos sanitarios.

Pese a las ventajas que puede ofrecer un protocolo de PEC-EV en infusión continua, guarda ciertas similitudes con los protocolos utilizados en los procedimientos de desensibilización rápida a fármacos. En ambos procedimientos, la administración del fármaco se realiza de forma endovenosa y la velocidad de infusión se incrementa progresivamente hasta alcanzar la dosis final. El riesgo teórico de inducir una desensibilización de manera involuntaria con la PEC se ha planteado previamente⁸¹, especialmente cuando las dosis iniciales con las que se empezaba la exposición eran muy bajas. Sin embargo, en un estudio *in vitro* realizado en mastocitos de origen animal sensibilizados a los ácaros del polvo, se demostró que la inhibición de dichos mastocitos era mejor con incrementos de la concentración de alérgeno 2 veces superior a la previa comparado con incrementos 10 veces superiores a las concentraciones previas¹⁴⁴. Además, los principios teóricos de los procedimientos de desensibilización implican en primer lugar que la dosis inicial debe ser entre 1000-10.0000 veces inferior a la dosis objetivo; en segundo lugar, debe dividirse el procedimiento en 10-16 pasos con incrementos aproximados entre 2-2,5 veces las concentraciones previas en

intervalos fijos de entre 15-30 minutos¹⁴⁵. Analizando estos dos principios que rigen la desensibilización y comparándolos con nuestro protocolo de PEC-EV, parece improbable que se produzca una desensibilización involuntaria pues los incrementos de concentración eran superiores a 2-2,5 veces las concentraciones previas y los incrementos de la velocidad de infusión se realizaban en menos de 15 minutos.

7.2.2. *Características de los pacientes*

En el estudio 2, 1036 pacientes se sometieron a una PEC, predominando las mujeres en el 63,2% de los casos y con una media de edad de 56,8 años.

La distribución de los protocolos de PEC se realizó de la siguiente manera: 493 PECs orales (PEC-OR) y 597 PECs endovenosas (PEC-EV).

Los ABL más frecuentemente implicados en la RHM original fueron en un 23,8% amoxicilina, 22,6% amoxicilina-ácido clavulánico y un 20,6% penicilina G.

Los datos en relación al consumo de ABL van en consonancia con los datos aportados por el estudio 1 así como por las tendencias en el consumo de betalactámicos publicadas por la Agencia Española del Medicamento en 2020⁹⁴.

Las características basales de los pacientes en las que se registran sexo, edad, tiempo desde la RHM, el tipo de reacción (inmediata o no inmediata), su gravedad y el ABL implicado en la reacción original presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes de pacientes en favor de la elección del PEC-EV en casos con RHM de mayor gravedad y si éstas eran inmediatas.

La gravedad de la RHM, en los casos en que fue inmediata se clasificó como leve, moderada y grave en un 35,13%, 9,74% y 5,7% respectivamente siguiendo la escala de *Brown*⁷⁹. Sin embargo, hubo un 3,8% de pacientes que pese a presentar una RHM clasificada como inmediata, no fue clasificada mediante la escala de *Brown* por no presentar síntomas sistémicos.

En el caso de las reacciones no inmediatas, la mayoría de pacientes presentaron reacciones leves. Solamente se registraron reacciones no inmediatas graves en 4 casos.

En relación a la fecha de la RHM índice, en el 67,3% de los casos, hacía más de 5 años que tuvo lugar. Teniendo en cuenta las características clínicas de la RHM, ésta se clasificó como

inmediata y no inmediata en el 54,4% y 30,3% de los casos respectivamente. Hubo una tercera clasificación que abarcaba un 15,3% de los pacientes que aglutinaba aquellos que se mostraron incapaces de recordar el tiempo de inicio de los síntomas desde la última ingesta del fármaco. La influencia del paso del tiempo sobre la memoria de los pacientes y en consecuencia sobre la precisión de los datos que se pueden obtener en relación a su “alergia” a los ABL mediante anamnesis o HCE ya se había puesto de manifiesto en el estudio 1 así como en otros trabajos previamente publicados^{1,120,146,147}. Por este motivo, obtener la información de la forma más inmediata respecto a la RHM es crucial para mejorar la precisión del diagnóstico y la estratificación del riesgo en el caso de ser necesaria una PEC.

Las diferencias estadísticamente significativas para estas características entre la cohorte de PEC-OR y PEC-EV podrían deberse en parte a la selección desigual de pacientes para someterse a un protocolo de PEC u a otro.

Pese a que ambos procedimientos eran de uso habitual en nuestra unidad, la tendencia a seleccionar la PEC-EV especialmente en casos de RHM moderada-grave inmediata constituyó un sesgo de selección. La desproporción de pacientes que se sometieron a protocolos de PEC-EV en contraposición a la PEC-OR teniendo en cuenta las RHM inmediatas originales fue de aproximadamente 9:1 en el caso de las moderadas y de 60:1 en el caso de las graves. Por el contrario, en el caso de las reacciones no inmediatas, la desproporción en la selección de los pacientes fue a favor de la PEC-OR en el 60% de los casos.

También contribuyó a esta selección desigual el hecho de que las RHM hubieran ocurrido hacía menos de 5 años. Esto probablemente se debe a que al ser reacciones más recientes, los pacientes las recordaban mejor, había más detalles de las mismas registrados en los sistemas de HCE y era posible recabar más información por parte del especialista en alergología como para realizar una estratificación del riesgo antes de la PEC que motivase su decisión para escoger el protocolo de PEC-EV.

El motivo de esta selección desigual de pacientes para uno u otro protocolo de PEC se basaba en la hipótesis que la PEC-EV mediante el uso de una bomba de infusión automática podía aportar mayor seguridad que la vía oral. Esta hipótesis cobra especial relevancia en el caso de los pacientes que han presentado RHM más graves, con riesgo de recurrencia de las mismas en sucesivas exposiciones a dosis bajas del fármaco alérgico.

El estudio 2, por tanto, buscaba valorar si la hipótesis respecto a las vías de administración durante la PEC, comparándolas en términos de tolerabilidad y seguridad se corroboraba con un análisis de los datos basados en el uso de este procedimiento a lo largo de 4 años.

7.2.3. Características de los pacientes que tuvieron reacción durante la prueba de exposición controlada

Al analizar el subgrupo de pacientes que presentaron RHM durante la PEC, se observó que la frecuencia de reacciones era baja, con un total de 37 sobre los 1036 procedimientos realizados, representando un 3,6% de todos los casos.

Los pacientes que presentaron RHM durante la PEC fueron mayoritariamente mujeres (67,6%) con una media de edad de 50,5 años.

De estas 37 reacciones, solamente 2 ocurrieron en pacientes que fueron revalorados tras un primer abordaje diagnóstico negativo.

El estudio 2, al tener un diseño retrospectivo que recogía datos de pacientes desde los años 2018-2021, no siguió las recomendaciones del artículo de posicionamiento de la EAACI⁴⁴, pues éste se publicó en 2020. El criterio para decidir si un paciente era revalorado o no dependía del juicio clínico, basado en la probabilidad que la reacción descrita por el paciente fuese sugestiva o no de hipersensibilidad independientemente de su gravedad o el tiempo desde la RHM índice. En caso de ser una reacción sugestiva, pese a que el primer abordaje diagnóstico fuese negativo, se repetía el estudio a las 4 semanas realizando tanto pruebas cutáneas y/o in vitro como de exposición. Teniendo en cuenta este curso de acción, hay que considerar la posibilidad que hubiera pacientes que presentaran una seroconversión tras una primera PEC, oscilando entre el 2-16% según varios estudios^{77,148,149}. Esta seroconversión no detectada podría haberse producido de forma involuntaria en aquellos pacientes que por historia clínica, sus síntomas no fueron sugestivos de una hipersensibilidad pero que tenían RHM antiguas.

Se observó que el 62,2% (23/37) de las RHM que tuvieron lugar durante la PEC ocurrían en aquellos pacientes que hacía menos de 5 años que habían tenido la RHM original. Este hallazgo puede relacionarse con el punto anterior, pues aquellos pacientes cuya RHM había sido más reciente tenían más posibilidades de presentar una verdadera sensibilización a los ABL. Tal y como se mostraba en el estudio 1, así como en otros^{74,75,93}, el mayor predictor de negatividad del estudio alérgico era el paso del tiempo. De esto se infiere que RHM

más recientes, tienen mayor probabilidad de ser diagnosticadas como verdaderamente alérgicas.

Al analizar los fármacos que habían producido la reacción inicial, destacaba que aquellos pacientes que habían tenido RHM con amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico habían presentado el 45,9% y 29,7% de reacciones durante la PEC respectivamente. Tal y como se ha comentado previamente, estos datos van en consonancia con las tendencias de consumo de ABL en España⁹⁴, traducándose en que un mayor consumo de estos antibióticos conlleva un incremento en la probabilidad de presentar una RHM a los mismos.

La cefuroxima fue el único ABL elegido como alternativa al que produjo la RHM inicial, que desencadenó una RHM durante la PEC. En los protocolos de actuación habitual de esos años, en caso de confirmarse hipersensibilidad a las aminopenicilinas sin implicación del anillo betalactámico, se planteaba una PEC con cefuroxima por su disponibilidad tanto oral como endovenosa. Por la propia tendencia en el consumo de ABL ya descrito anteriormente, la mayoría de pacientes verdaderamente diagnosticados como alérgicos lo eran a aminopenicilinas, por lo que la mayoría de veces se utilizaba cefuroxima como ABL alternativo. En el caso descrito, al haber presentado la RHM índice con un ABL y posteriormente presentar una nueva reacción con cefuroxima, se indicó una prohibición estricta de todos los ABL.

7.2.4. Comparación entre ambas rutas de administración.

En relación a las vías de administración, se llevaron a cabo 597/1036 PECs-EV siendo el 74,7% (446) de ellas con el ABL implicado en la RHM original. En el caso de las PEC-OR, el 93,9% (412/439) de los procedimientos se realizaron con el ABL que produjo la RHM inicial.

En global, se realizó la PEC con un ABL distinto al de la RHM original en el 17,1% (178/1036) de los casos. El motivo de utilizar un ABL alternativo fue la positividad del estudio diagnóstico al ABL (en prueba cutánea o pruebas in vitro) original en 97 casos. En otros casos, se debían a otras razones como la necesidad de usar un ABL concreto por motivos de antibiograma, el estado basal del paciente a la hora de realizar la PEC, o bien el rechazo expreso del paciente a re-exponerse al fármaco que presuntamente le había provocado la RHM original.

Las PEC a los ABL alternativos, fueron mayoritariamente realizadas por vía endovenosa (151/178). En el caso de aquellos pacientes que habían presentado un estudio diagnóstico positivo (97/178), se hizo bajo la premisa que, al presentar un estudio positivo a un ABL, era posible que presentaran reactividad cruzada con otros betalactámicos. Por tanto, el riesgo de presentar una nueva RHM durante la PEC debía tenerse en cuenta, tal y como se describía en la estratificación del riesgo. En otros casos, en los que la razón para realizar la PEC eran necesidades de tratamiento guiadas por antibiograma, en su mayor parte se trataban de pacientes hospitalizados que ya disponían de accesos venosos periféricos o centrales y con un estado de salud comprometido, hecho que aumentaba el riesgo.

La distribución de las RHM acontecidas durante la PEC teniendo en cuenta las vías de administración, fue 21 (3,5%) reacciones por la vía endovenosa y 16 (3,6%) por la vía oral, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,913$).

En relación al tiempo transcurrido desde la RHM original en función de si hacía más o menos de 5 años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la PEC oral o endovenosa. Sin embargo, vale la pena destacar que, en números absolutos, se observó que cuando hacía menos de 5 años de la RHM original, había casi el doble de reacciones durante la DPT (PEC-OR 10 vs 5 y PEC-EV 13 vs 9).

Este hallazgo es compatible con la idea que un paciente con una RHM reciente, tiene más probabilidades de presentar un estudio positivo tal y como se ha venido manifestando a lo largo del trabajo, sustentado tanto por los resultados del estudio 1 como por estudios previos^{74,75,93} que hacían referencia a la pérdida de la sensibilización con el paso del tiempo.

Al analizar el tipo de RHM más frecuente durante el procedimiento, pudo apreciarse que el 54% (20/37) fueron inmediatas. En las PEC-EV hubo en total 16 reacciones inmediatas mientras que en las PEC-OR sólo 4, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,041$) entre ambas vías de exposición. Estas diferencias entre cohortes, pueden explicarse debido a la selección desigual de pacientes que fueron asignadas a cada una de ellas. Aquellos pacientes, cuya estratificación del riesgo basal fue moderado o alto se seleccionaron preferentemente para la cohorte de PEC-EV. Un factor que incrementaba el riesgo de base en la estratificación planteada en el estudio 2, era la plausibilidad que la reacción originalmente presentada fuese inmediata y clasificable según la escala de *Brown*⁷⁹. Este hecho, hace posible que, de forma desproporcionada entre grupos, los pacientes con

RHM inmediatas que cumplían estas características acabasen en el grupo de PEC-EV por un sesgo de selección. Asimismo, en números totales había más de 150 pacientes de diferencia entre ambos grupos, hecho que puede producir una sobreestimación de la cantidad de reacciones inmediatas durante la PEC-EV en comparación con la PEC-OR. De forma complementaria a esto, cabe destacar que, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la gravedad de las RHM inmediatas en función de la vía de administración, hubo 2 RHM inmediatas graves en la cohorte de PEC-EV mientras que en la PEC-OR no hubo ninguna. De nuevo, estos hallazgos pueden ser explicados parcialmente por el sesgo de selección basado en la estratificación del riesgo, que desplazaría a aquellos pacientes con RHM iniciales más graves hacia la cohorte de PEC-EV.

En relación a las RHM no inmediatas durante las PECs, fueron más frecuentes (12/16) en el grupo de PEC-OR que en el de PEC-EV ($n=5$), aunque la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($p=0,051$).

Las reacciones no inmediatas que se constataron tras la PEC, fueron exantemas maculopapulares sin signos de gravedad y no se produjo ninguna SCAR. Hay que tener en cuenta que todas las RHM no inmediatas originales que se sometieron a una re-exposición fueron aquellas catalogadas como no graves. El término “grave”, agrupaba en este caso a 4 RHM originales que fueron un SJS/NET, un eritema fijo generalizado bulloso, una enfermedad del suero *like* y un daño específico de órganos. En estos casos concretos, los pacientes fueron sometidos a PEC con ABL alternativos. El resto de pacientes con reacciones no inmediatas, fueron sometidos a re-exposición con el ABL que produjo la reacción original.

Finalmente, se calculó el riesgo relativo sin ajustar de presentar una RHM durante la PEC-EV frente a la PEC-OR, mostrando un OR de 0,97 (IC95%: 0,51-1,83).

Posteriormente, se ajustó el riesgo relativo en función de características como el sexo, el año en que se llevó a cabo el estudio alergológico, los síntomas presentados en la RHM original y el fármaco causante. En este caso el OR fue de 1,13 (IC 95%: 0,57–2,22), mostrando que no había diferencias estadísticamente significativas entre utilizar la vía oral o la endovenosa en términos de frecuencia o gravedad de las RHM durante la PEC. Esta ausencia de diferencia se mantenía incluso cuando se ajustaba el riesgo por las variables que podían influir en el resultado de la PEC.

Se realizó una revisión de la literatura médica para escoger las variables que podían tener alguna influencia en el resultado de la PEC. Tanto en el estudio 2 como en estudios previos^{93,150}, se ha objetivado que las mujeres predominan entre los pacientes etiquetados como alérgicos a los ABL independientemente de si finalmente presentaban un estudio positivo.

El año en que se llevó a cabo el estudio alergológico hacía referencia a si hacía menos de 5 años o más desde la RHM inicial. Tal y como se ha ido comentando en el estudio 1 y en trabajos previamente publicados^{46,93,129,130}, el paso del tiempo desde la RHM original es uno de los factores predictivos más importantes de un estudio alergológico positivo. En uno de estos estudios¹²⁸, los cuatro criterios que en su análisis multivariante habían mostrado mayor asociación con estudios diagnósticos positivos fueron: si la RHM había ocurrido hacía menos de 5 años; si el paciente había presentado anafilaxia/angioedema o una SCAR o si la RHM había requerido tratamiento.

En otro estudio¹²⁹, se describían criterios similares, apuntando como factores de presentar un estudio negativo a las RHM que habían ocurrido hacía más de un año, la ausencia de anafilaxia y el hecho de desconocer el ABL causante de la RHM original. De ello, podía inferirse que, en caso contrario, serían factores que aumentarían la probabilidad de obtener un estudio diagnóstico positivo. En un tercer estudio¹³⁰ se describían como factores de riesgo de estudio diagnóstico negativo el tener una erupción “benigna” y haber transcurrido más de un año desde la toma de un ABL.

De esta manera, sustentado por la evidencia de los estudios previos y sus factores predictores de estudios positivos, se escogieron las variables de ajuste del riesgo relativo.

Hay que tener en cuenta que al comparar en términos de tolerabilidad y seguridad ambas vías de administración, hay factores que limitan las conclusiones que podemos extraer, incluso con un riesgo relativo que apunte a que no hay diferencias entre utilizar una vía u otra.

Por un lado, en el caso de las RHM no inmediatas, cualquiera de las dos vías de administración parece ser igualmente segura debido a las características de la propia reacción. Las RHM inmediatas durante la PEC, tuvieron lugar únicamente en 16 casos con ABL que estaban disponibles tanto por vía endovenosa como oral. En consecuencia, el bajo

porcentaje de RHM durante la PEC dificulta realizar afirmaciones definitivas en relación al uso de un protocolo u otro.

Por otro lado, en 999 PECs, no hubo RHM, de lo que podríamos deducir que, en estos casos, cualquier vía por la que se hubiera administrado el fármaco habría sido segura. Esta deducción es posible una vez hemos finalizado el análisis retrospectivo de los datos. Por lo tanto, aunque podamos inferirlo de manera directa, la PEC es un procedimiento que forma parte del enfoque diagnóstico en alergología, el cual conlleva una carga de incertidumbre cuando se lleva a cabo

Este hecho implica, que, en su momento, el facultativo tuvo que realizar la estratificación del riesgo para todos y cada uno de los pacientes que acabaron sometidos a la PEC. En base a esto, se tomó la decisión de qué tipo de procedimiento realizar, teniendo en cuenta que el riesgo de una RHM siempre existió.

Es por este motivo, que los datos que aporta la cohorte de pacientes tolerantes a la PEC, así como el análisis del riesgo relativo, señala el valor potencial del uso de la PEC-EV en pacientes seleccionados como medida adicional de seguridad debido a sus ventajas técnicas y pareciendo tan segura, efectiva y bien tolerada como la PEC-OR. Podría ser una buena opción en aquellos centros que tengan los recursos técnicos para llevarla a cabo y especialmente en pacientes de alto riesgo basal de presentar una RHM.

7.3. Limitaciones del proyecto

Las limitaciones del presente proyecto están intrínsecamente relacionadas con el diseño de cada uno de los dos estudios que lo componen. Por un lado, el estudio 1 se trata de un estudio multicéntrico y prospectivo llevado a cabo entre los años 2020-2022. Su concepción se llevó a cabo en el año 2019, consensuándose el protocolo de estudio alergológico entre los distintos centros participantes. No obstante, pese a tener un protocolo común para todos los investigadores, pudieron apreciarse ciertas variaciones en el abordaje diagnóstico y en la manera de rellenar los cuadernos de recogida de datos.

Otra posible limitación es la negativa de una parte de los pacientes de la muestra aleatoria a someterse a un estudio diagnóstico, especialmente debido a que el estudio se desarrolló durante la pandemia COVID-19. Así, pacientes más frágiles, con deficiencias inmunitarias, etc, serían los que probablemente habrían rechazado participar.

Por otro lado, el estudio 2 es retrospectivo, unicéntrico basado en la recolección de datos de uno de los centros participantes en el estudio 1 entre los años 2018-2021. El protocolo de abordaje diagnóstico era el de uso habitual en uno de esos centros, pudiendo asimismo presentar variaciones que contrastarían con el protocolo común diagnóstico del estudio 1.

En ambos estudios, los sesgos de memoria de los pacientes podrían haber alterado la descripción de las RHM originales. En algunos casos, se podría haber infravalorado la inmediatez y/o gravedad de la RHM, conllevando un número menor de revaloraciones diagnósticas, reduciendo la detección de pacientes resensibilizados.

Otra limitación es que, en ambos estudios, parte de los datos extraídos fueron de HCE hospitalarias de manera retrospectiva, hecho que implicaría que, si parte de la información no estaba presente en la HCE de los pacientes, no se podría haber recolectado adecuadamente.

Finalmente, ha de tenerse en cuenta que tanto en el estudio 1 como en el 2, los datos provenían de aquellos hospitales y áreas de referencia en los que el *Institut Català de la Salut* era el proveedor sanitario, por lo que la extrapolación de los datos obtenidos al resto de la población de Cataluña debería realizarse con cautela.

7.4. Fortalezas del proyecto

Una de las principales fortalezas de este proyecto ha sido la participación de hasta 7 hospitales con servicios de Alergología especializados en el estudio 1, en muchos casos de ellos en hospitales de alta complejidad, alguno con certificaciones de “Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud” de España.

La participación de varios centros nos ha permitido recolectar datos locales de nuestra población que son representativos de la realidad de nuestros pacientes, mejorando la caracterización de sus RHM y unificando criterios entre los distintos centros para homogeneizar la práctica clínica habitual.

La obtención de datos locales de nuestra propia población en relación al etiquetado falso de alergia a los ABL nos ha permitido conocer y poner sobre la mesa cuál es la magnitud del problema y contextualizarla en relación a la evidencia publicada en otros países. Esto puede redundar en el planteamiento de estrategias y planes específicos dirigidos especialmente a nuestra población y que luego podrían llegar a reproducirse en otras partes del país.

También nos ha permitido analizar en profundidad el sistema de etiquetado de alergia vigente en la HCE en Cataluña, cómo se rellena y valorar de qué información sería imprescindible disponer. Esto conlleva la posibilidad de plantear propuestas de mejora del etiquetado para conseguir la máxima precisión equilibrando la necesidad de proteger a los pacientes de administraciones accidentales con las necesidades de prescripción de antibióticos.

Asimismo, nos ha permitido poner en valor el papel del especialista en Alergología como parte de la cadena de optimización del uso racional de antibióticos en contexto de estrategias a nivel nacional.

Por otro lado, la comparación interna de los protocolos de PEC utilizados en contexto del estudio alergológico, poniendo en el foco tanto la seguridad del paciente como la eficiencia del uso de los recursos sanitarios disponibles, aporta datos que podrían contribuir a expandir las opciones disponibles dentro de la práctica clínica utilizando la PEC-EV en casos de alto riesgo adecuadamente seleccionados.

7.5. Reflexiones finales del proyecto

En un contexto de falta de desarrollo de nuevas moléculas junto al incremento de bacterias multiresistentes, se puso en marcha el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Este plan tiene como objetivo reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes. Se puso en marcha en el año 2014 en España con la diseminación a todas las comunidades autónomas mediante la creación de equipos locales multidisciplinares encargados de ponerlo en marcha.

Ante esta situación, siendo los ABL los más frecuentemente prescritos, el falso etiquetado de alergia a los ABL puede poner en riesgo la vida de los pacientes. No solamente tiene implicaciones sobre los propios individuos, sino también en la salud comunitaria y con implicaciones en términos económicos que no son despreciables.

Valorar la magnitud del falso etiquetado de alergia a los ABL en la comunidad autónoma de Cataluña, fue el proyecto central de esta tesis doctoral en respuesta a las observaciones empíricas realizadas por los especialistas en Alergología de dicha comunidad.

La observación empírica de que un alto porcentaje de pacientes con etiquetas de alergia a los ABL perdían dicha etiqueta tras un abordaje diagnóstico adecuado en nuestra población de referencia, era algo que se había publicado mayormente de manera indirecta. Este dato solía nacer de un análisis adicional en el contexto de un artículo que pretendía valorar el rendimiento de las pruebas diagnósticas, pero no como finalidad de estudio epidemiológico en sí misma.

Dichas observaciones parecían reproducirse en distintas poblaciones en todo el mundo. Por este motivo, consideramos que, al compartir el mismo problema en relación al etiquetado, el producir datos propios, adaptados a nuestro contexto sanitario y a nuestro sistema de etiquetado sería de utilidad en el futuro para diseñar estrategias específicas.

Como se ha visto en el estudio 1, 3 de cada 4 pacientes que tenían una etiqueta de alergia a los ABL, la perdían tras el diagnóstico alergológico. Esto implica una necesidad urgente de analizar el por qué se produce esta sobreestimación de los diagnósticos de alergia a los ABL con las posibles consecuencias que ya hemos venido mencionando.

Los datos del estudio 1 sugieren varios motivos por los que podría producirse este sobre Etiquetado. Uno puede ser las limitaciones técnicas del propio sistema de etiquetado en nuestra población, favoreciendo el uso de etiquetas más “generalistas” que engloben un grupo más amplio de medicamentos de cara a generar una alerta que prevenga la prescripción accidental. La utilización de una etiqueta más general como la de “betalactámicos” o “penicilinas”, en lugar de una más específica como “ácido clavulánico” cuando se diagnostica una hipersensibilidad específica a este compuesto favorece el incremento del número de etiquetas. Otros motivos son la confusión entre efectos adversos de los ABL y los síntomas sugestivos de hipersensibilidad o el sesgo de memoria de los pacientes. La falta de estudio precoz, cercano a la fecha de la RHM inicial también contribuye a que, con el paso del tiempo, los relatos de los pacientes se vayan distorsionando, facilitando que integren en su memoria el hecho de que son alérgicos y así lo transmitan a sus facultativos tratantes, redundando en el etiquetado y en la disminución de la probabilidad de diagnosticar al paciente como verdadero alérgico. Asimismo, la ausencia de recogida de datos de la RHM original en la HCE favorece que estas etiquetas se perpetúen en el tiempo, especialmente si los pacientes no son valorados por el especialista en Alergología.

Con estos datos en la mano, consideramos que el establecer programas de desetiquetado a los ABL que pivoten sobre la colaboración entre los especialistas en Alergología y el resto de actores sanitarios que valoran pacientes con sospechas de alergia a fármacos debe ser la pieza central. Debe haber una colaboración estrecha e impulsar iniciativas que promuevan la formación de los no especialistas en hipersensibilidad para realizar una documentación precisa de la RHM en caso de plantearse etiquetar al paciente como alérgico, siendo conscientes de sus implicaciones. Asimismo, consideramos que debería replantearse el sistema de etiquetado actual de alergia en la HCE contando con el asesoramiento de los especialistas en Alergología así como del resto de actores sanitarios que los utilicen habitualmente. Esperamos que los resultados presentados en este proyecto puedan ayudar a plantear nuevas propuestas de mejora para atajar el problema del falso etiquetado de raíz.

Por otro lado, los resultados del estudio 2 nos han permitido comparar dos protocolos de PEC no convencionales y así compartir la experiencia de uno de los centros que también participó en el estudio 1. Dichos protocolos de PEC, por la vía oral y endovenosa, eran de uso habitual y hemos podido valorarlos en términos de seguridad y tolerabilidad. Aunque los resultados han mostrado que no habría diferencias en relación a estas dos características,

sí que por las limitaciones metodológicas del estudio no podemos extraer conclusiones categóricas. Lo que sí podemos decir es que la elección de una vía de administración u otra deberá ir siempre ligada a una estratificación del riesgo de presentar una RHM durante la PEC. Asimismo, dejando patente nuestra experiencia, la elección de la vía endovenosa aportaría beneficios pudiendo controlar de forma más precisa la velocidad de infusión y las dosis que está recibiendo el paciente en todo momento. Puede ser un procedimiento limitado a contextos sanitarios en los que se pueda realizar a nivel técnico y reservado para un perfil de pacientes con alto riesgo de presentar RHM. Esperamos que los resultados del estudio 2 puedan contribuir a la realización de futuros estudios prospectivos multicéntricos, comparando ambas vías de administración para extraer conclusiones más robustas.

7.6. *Propuestas de mejora*

Los datos obtenidos en este proyecto nos han aportado información sobre el estado actual del etiquetado de alergia a los ABL en las 4 provincias de Cataluña. Teniendo en cuenta la limitación en la extrapolación de los datos obtenidos debido a que provenían de un único proveedor de asistencia sanitaria en la comunidad autónoma, existe el riesgo de que no representen de forma fidedigna la realidad de todo el territorio.

La responsabilidad de la valoración de la RHM, el registro de la etiqueta y su retirada llegado el caso, es compartida entre los distintos profesionales implicados. Se requiere de voluntad y una actitud proactiva por lo que las medidas destinadas a mejorar todo el proceso que conlleva el etiquetado no puede realizarse sin una colaboración estrecha entre todos los niveles de actuación (atención primaria y hospitalaria).

El primer eslabón de la cadena que habría que abordar es el del reconocimiento de las RHM por parte de aquellos profesionales que suelen dedicarse a la prescripción de fármacos y que valoran pacientes tanto en atención primaria como hospitalaria. El mejorar el reconocimiento y tratamiento de las RHM, especialmente la anafilaxia, continúa siendo uno de los puntos clave en las distintas guías^{83,151} y estudios¹⁵²⁻¹⁵⁴, con lo cual las actividades formativas en este sentido serían una de las primeras propuestas de mejora a realizar.

Dichas actividades formativas, clásicamente realizadas a través de la impartición de conocimientos teóricos, han demostrado ser inferiores a aquellas que incluyen la simulación de casos^{155,156}.

El uso de la simulación basada en escenarios reales se ha utilizado frecuentemente con la finalidad de mejorar el conocimiento, el trabajo en equipo y en definitiva la atención a pacientes. Se han publicado estudios que demuestran que la simulación en anafilaxia mejora el reconocimiento y el manejo de esta patología, así como disminuye la reticencia a realizar procedimientos con riesgo de inducir reacciones de hipersensibilidad¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Por este motivo, las actividades formativas deberían estar orientadas a la simulación fidedigna en escenarios reales.

De la mano de la mejora del reconocimiento y tratamiento de las RHM, aunque no se traten de reacciones inmediatas, debería ir la documentación del evento. La posibilidad de compartir cuadernos de recogida de datos de interés sobre las RHM con los profesionales sanitarios que intervienen en la fase aguda de la RHM podría aportar un valor inestimable

para la posterior valoración por parte del especialista, incluyendo documentos gráficos de las lesiones cutáneas si las hubiera.

El siguiente punto que debería mejorarse es el del propio sistema de etiquetado. Al haber más de un proveedor sanitario en Cataluña, lo más probable es que a su vez los sistemas de etiquetados estén ligados a los sistemas informáticos de cada centro. Por lo tanto, debería valorarse de manera local cada uno de estos sistemas de registro de etiquetas de cara a dar respuestas concretas a los déficits de cada uno. Una opción que podría considerarse, sería plantear un sistema de etiquetado común para toda la comunidad.

El sistema de etiquetado debería contener un selector de fármacos que permita seleccionar los distintos principios activos, incluyendo los componentes adicionales en aquellos fármacos que se basan en dos compuestos. Un ejemplo de esto es amoxicilina y ácido clavulánico o piperacilina y tazobactam. Sería beneficioso asimismo que el propio sistema de etiquetado, en caso de querer registrar un fármaco, requiriese que se rellenase un breve cuestionario con datos como: los días de tratamiento antes de la RHM, los síntomas presentados por el paciente, si hubo alteración de constantes vitales, relación temporal entre la toma y aparición de los síntomas y una estimación de la gravedad de la RHM. Realizar estos cambios a nivel técnico puede ser desafiante y debería ir acompañado posteriormente de un adiestramiento en el uso del sistema etiquetado, poniendo énfasis en la vertiente práctica de uso.

La última parte del proceso, en la que debe decidirse si se mantiene la etiqueta de alergia a los ABL o se retira es lo que conllevará la administración o no del antibiótico. Se han propuesto iniciativas para optimizar el desetiquetado de alergia a los ABL de distintas formas. El abordaje que incluiría la intervención de un especialista en Alergología para diagnosticar, estratificar y exponer al paciente al ABL llegado el caso sería ideal. Sin embargo, dependiendo del contexto sanitario, puede ser una limitación debida a la falta de especialistas o la dificultad del acceso por parte de los pacientes a estas valoraciones.

Se han publicado trabajos en la literatura proponiendo la intervención de profesionales sanitarios no especialistas en alergología para desetiquetar a pacientes estratificados como de bajo riesgo^{161,162}. Asimismo, escalas como PEN-FAST¹⁶³ cuya finalidad es estratificar a los pacientes etiquetados de alergia a los ABL para ver si pueden recibir con seguridad el

antibiótico, pueden contribuir a un aumento de los profesionales que intervengan en este proceso.

Cabe destacar que, pese a los esfuerzos por abordar el problema del falso etiquetado sin la necesidad de depender de la valoración de los especialistas formados en Alergología, las escalas utilizadas para estratificar suelen depender de criterios clínicos. Al depender de criterios clínicos, es necesario un buen reconocimiento de los signos o síntomas descritos por el paciente para valorar correctamente el riesgo asociado a una reexposición. Consideramos que, en ausencia de una formación reglada y experiencia en alergia a fármacos, debería limitarse el desetiquetado por no especialistas ante el riesgo asociado que supondría para los pacientes.

Así pues, la dimensión del falso etiquetado de alergia a los ABL, no es solamente un problema creciente, es también una oportunidad para poner en valor el papel del especialista en Alergología. Su intervención en la optimización del uso sostenible de los antibióticos aporta valor. Asimismo, la interrelación con el resto de profesionales sanitarios que valoran pacientes con RHM puede contribuir a mejorar la detección y manejo de estos pacientes mediante acciones formativas conjuntas.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- 1) Entre 2014-2018 había registradas en Cataluña un total de 10.935 etiquetas de alergia a los antibióticos betalactámicos en las historias clínicas electrónicas del *Institut Català de la Salut*.
- 2) Una vez fueron valoradas por parte de los especialistas en Alergología de las 4 provincias de Cataluña, el 74,7% de ellas fueron descartadas.
- 3) Del total de pacientes analizados con etiquetas de alergia a los ABL, el 64,3% fueron mujeres.
- 4) Las etiquetas de alergia a los antibióticos betalactámicos más frecuentes en las historias clínicas electrónicas fueron a penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y amoxicilina.
- 5) Las etiquetas de alergia a los antibióticos betalactámicos más frecuentemente confirmadas fueron a amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico.
- 6) En la historia clínica electrónica, la fecha de la reacción de hipersensibilidad medicamentosa, las dosis de antibióticos betalactámicos previamente toleradas y el tiempo de latencia desde la última toma hasta el inicio de los síntomas de la reacción de hipersensibilidad estuvo ausente en más del 70% de los casos.
- 7) Las pruebas cutáneas fueron suficientes para diagnosticar la alergia a los antibióticos betalactámicos únicamente en un 20% de los casos, siendo necesaria la prueba de exposición controlada en casi todos los casos para llegar al diagnóstico final de alérgico o no alérgico.
- 8) El porcentaje de seroconversión de pacientes sometidos a revaloración a las 4 semanas tras un primer estudio diagnóstico negativo fue bajo tanto para las pruebas cutáneas como para las pruebas de exposición controlada.
- 9) El tiempo transcurrido desde la reacción de hipersensibilidad medicamentosa original demostró ser el predictor más potente de positividad o negatividad del estudio

CONCLUSIONES

alergológico, mostrando reducciones del 44% de la proporción de pacientes diagnosticados como alérgicos por cada década transcurrida.

- 10) Las etiquetas de alergia a amoxicilina y cefalosporinas en la historia clínica electrónica así como las reacciones de hipersensibilidad originales moderadas a muy graves se asociaron a un estudio alergológico positivo.
- 11) Los resultados de las pruebas de exposición controladas orales y pruebas de exposición controladas endovenosas entre los años 2018-2021 mostraron un porcentaje de reacciones de hipersensibilidad durante los procedimientos del 3,6%.
- 12) El riesgo relativo de presentar una reacción de hipersensibilidad al comparar el uso de las pruebas de exposición controlada endovenosa con la oral no mostró diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que existía un sesgo de selección, habiéndose incluido más pacientes con estratificación de mayor riesgo en el grupo de exposición endovenosa.
- 13) La vía endovenosa aportaría valor al poder controlar de forma más exacta la dosis y velocidad de administración de un fármaco, por lo que se puede considerar preferente en pacientes de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Sel.* 2022;6:33-41. doi:10.5414/ALX02310E
2. Blumenthal KG, Wickner PG, Hurwitz S, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):154-161.e6. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.005
3. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy.* 2020;75(2):273-288. doi:10.1111/all.13848
4. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;66(3):329-336. doi:10.1093/cid/cix794
5. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58(10):961-972. doi:10.1034/J.1398-9995.2003.00280.X
6. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;63(7):904-910. doi:10.1093/cid/ciw462
7. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):476. doi:10.1007/s11882-014-0476-y
8. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA.* 2017;318(1):82-83. doi:10.1001/jama.2017.6510
9. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy.* 2007;62(1):42-46. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01246.x
10. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):218-222. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.025
11. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, et al. Antimicrobial allergy “labels” drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1715-1722. doi:10.1093/jac/dkw008
12. Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(3):252-257. doi:10.1016/j.jaip.2013.01.006
13. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of “penicillin allergy” in a UK

- teaching hospital. *J Clin Pathol*. 2014;67(12):1088-1092. doi:10.1136/jclinpath-2014-202438
14. Wu JHC, Langford BJ, Schwartz KL, et al. Potential Negative Effects of Antimicrobial Allergy Labelling on Patient Care: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(1):29-35.
 15. Coombs P, Gell P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology*. Gell RR. Oxford University Press; 1968:575-596.
 16. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683-693. doi:10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012
 17. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
 18. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
 19. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851-2874. doi:10.1111/all.15889
 20. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(9):1376-1383. doi:10.1111/cea.12591
 21. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350
 22. Pelly VS, Kannan Y, Coomes SM, et al. IL-4-producing ILC2s are required for the differentiation of TH2 cells following *Heligmosomoides polygyrus* infection. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1407-1417. doi:10.1038/mi.2016.4
 23. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-2351. doi:10.1056/NEJMra1807761
 24. Stern RS. Exanthematous Drug Eruptions. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2492-2501. doi:10.1056/NEJMcp1104080
 25. Hunziker Th, Künzi U -P., Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52(4):388-393. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb01017.x
 26. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):765-770.

27. Pinho A, Coutinho I, Gameiro A, Gouveia M, Gonçalo M. Patch testing – a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):280-287. doi:10.1111/jdv.13796
28. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quarantino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):179-186. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.025
29. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy*. 2013;68(12):1618-1621. doi:10.1111/all.12299
30. Romano A, Viola M, Mondino C, et al. Diagnosing Nonimmediate Reactions to Penicillins by in vivo Tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(2):169-174. doi:10.1159/000065876
31. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411-418. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x
32. Barni S, Mori F, Sarti L, et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(9):1472-1474. doi:10.1111/cea.12596
33. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):533-538. doi:10.1111/pai.12565
34. Pan J, Zhang M, Wang J, et al. Interferon- γ is an autocrine mediator for dendritic cell maturation. *Immunol Lett*. 2004;94(1-2):141-151. doi:10.1016/j.imlet.2004.05.003
35. McLaughlin TA, Khayumbi J, Ongalo J, et al. CD4 T Cells in Mycobacterium tuberculosis and Schistosoma mansoni Co-infected Individuals Maintain Functional TH1 Responses. *Front Immunol*. 2020;11:127. doi:10.3389/fimmu.2020.00127
36. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-253. doi:10.18176/jiaci.0480
37. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):411-419. doi:10.1097/00130832-200410000-00013
38. Tsai YG, Liou JH, Hung SI, et al. Increased Type 2 Innate Lymphoid Cells in Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1722-1731. doi:10.1016/j.jid.2018.10.048

39. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):843-848. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.017
40. Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Features, Differential Diagnosis, and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(4):557-575. doi:10.1007/s40257-023-00779-3
41. Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P, the Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy*. 2018;73(5):987-992. doi:10.1111/all.13335
42. Lang DM, Castells MC, Khan DA, Macy EM, Murphy AW. Penicillin Allergy Testing Should Be Performed Routinely in Patients with Self-Reported Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):333-334. doi:10.1016/j.jaip.2016.12.010
43. Aberer W, Macy E. Moving Toward Optimizing Testing for Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):684-685. doi:10.1016/j.jaip.2017.03.020
44. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315. doi:10.1111/ALL.14122
45. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961-972. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x
46. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):139-148.e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.04.045
47. Hierro Santurino B, Mateos Conde J, Cabero Morán MT, Mirón Canelo JA, Armentia Medina A. A Predictive Model for the Diagnosis of Allergic Drug Reactions According to the Medical History. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):292-300.e3. doi:10.1016/j.jaip.2015.11.003
48. Soria A, Autegarden E, Amsler E, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med*. 2017;49(8):710-717. doi:10.1080/07853890.2017.1370125
49. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00247.x
50. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27. doi:10.1111/all.13562
51. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-1471. doi:10.1111/all.13765

52. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100080. doi:10.1016/j.waojou.2019.100080
53. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with β -lactams: A risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):466-468. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.020
54. Torres J, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56(9):850-856. doi:10.1034/J.1398-9995.2001.00089.X
55. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2002;57(1):45-51. doi:10.1046/j.0105-4538.2001.00001.x-i8
56. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009;64(2). doi:10.1111/J.1398-9995.2008.01916.X
57. Ariza A, Montanez M, Fernandez T, Perkins J, Mayorga C. Cellular Tests for the Evaluation of Drug Hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2017;22(45):6773-6783. doi:10.2174/1381612822666161107165917
58. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103-1134. doi:10.1111/all.12886
59. Salas M, Fernández-Santamaría R, Mayorga C, et al. Use of the Basophil Activation Test May Reduce the Need for Drug Provocation in Amoxicillin-Clavulanic Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):1010-1018.e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.009
60. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy.* 2009;64(2):242-248. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01713.x
61. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy.* 2001;56(9):862-870. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.00995.x
62. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy.* 2007;62(1):47-52. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x
63. Reitmajer M, Strauss A, Klinger C, et al. Determining the role of basophil activation testing in reported type 1 allergy to beta-lactam antibiotics. *Front Allergy.* 2024;5:1512875. doi:10.3389/falgy.2024.1512875

64. Elst J, Sabato V, Van Der Poorten MLM, et al. Basophil and mast cell activation tests by flow cytometry in immediate drug hypersensitivity: Diagnosis and beyond. *J Immunol Methods*. 2021;495:113050. doi:10.1016/j.jim.2021.113050
65. Perkins JR, Ariza A, Blanca M, Fernández TD. Tests for evaluating non-immediate allergic drug reactions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(11):1475-1486. doi:10.1586/1744666X.2014.966691
66. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809-820. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x
67. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-579. doi:10.1111/all.15996
68. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-273.e78. doi:10.1016/j.anai.2010.08.002
69. Fransson S, Boel JB, Mosbech HF, Poulsen LK, Ruff S, Garvey LH. Safe De-Labeling of Patients at Low Risk of Penicillin Allergy in Denmark. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(6):640-650. doi:10.1159/000521708
70. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1437. doi:10.3390/ijms18071437
71. Iammatteo M, Ferastraoaru D, Koransky R, et al. Identifying Allergic Drug Reactions Through Placebo-Controlled Graded Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):711-717.e2. doi:10.1016/j.jaip.2016.09.041
72. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):307-312. doi:10.2340/00015555-1254
73. Van Gasse AL, Ebo DG, Chiriac AM, et al. The Limited Value of Prolonged Drug Challenges in Nonimmediate Amoxicillin (Clavulanic Acid) Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2225-2229.e1. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.021
74. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69(6):806-809. doi:10.1111/all.12390
75. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918-924. doi:10.1016/s0091-6749(99)70439-2
76. Romano A, Valluzzi RL, Gaeta F, et al. The Combined Use of Chronological and Morphological Criteria in the Evaluation of Immediate Penicillin Reactions: Evidence From a Large Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3238-3248.e2. doi:10.1016/j.jaip.2022.08.045
77. Doña I, Guidolin L, Bogas G, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy*. 2023;78(1):214-224. doi:10.1111/all.15508

78. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):365-374.e1. doi:10.1016/j.jaip.2014.11.002
79. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-376. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.029
80. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712. doi:10.1111/all.12142
81. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1333-1393. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.028
82. Berasategui MTA, Ortega N, Lobera T, et al. Spanish society of allergology and clinical immunology (Seaic) vision of drug provocation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(5):385-403. doi:10.18176/jiaci.0681
83. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
84. Ferré-Ybarz L, Salinas Argente R, Gómez Galán C, Duocastella Selvas P, Nevot Falcó S. Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(4):369-375. doi:10.1016/j.aller.2014.04.009
85. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-87. doi:10.1111/pai.12155
86. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2016;71(12):1787-1790. doi:10.1111/all.13032
87. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):235-244.e3. doi:10.1016/j.anai.2018.05.013
88. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019;393(10167):183-198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9
89. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12(1):59. doi:10.1186/s13223-016-0165-6
90. Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy*. 2019;74(6):1052-1062. doi:10.1111/ALL.13721

91. Ringwald M, Moi L, Wetzel A, Comte D, Muller YD, Ribi C. Risk factors for allergy documentation in electronic health record: A retrospective study in a tertiary health center in Switzerland. *Allergol Int.* 2024;73(1):143-150. doi:10.1016/j.alit.2023.06.006
92. Jeong W, Saleh S, Heap S, Pham V, Leung L, Krishnaswamy S. Beta-lactam allergy risk stratification in a maternity population in Australia: Scope for allergy de-labelling. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2024;64(5):489-493. doi:10.1111/ajo.13819
93. Li PH, Siew LQC, Thomas I, et al. Beta-lactam allergy in Chinese patients and factors predicting genuine allergy. *World Allergy Organ J.* 2019;12(8):100048. doi:10.1016/j.waojou.2019.100048
94. Agencia Española del Medicamento. España reduce un 5,4 % el consumo de antibióticos en salud humana y un 13,6 % las ventas de antibióticos veterinarios en 2019. July 23, 2020. Accessed January 25, 2025. <https://www.aemps.gob.es/informa/espana-reduce-un-54-el-consumo-de-antibioticos-en-salud-humana-y-un-136-las-ventas-de-antibioticos-veterinarios-en-2019/#:~:text=Los%20antibi%C3%B3ticos%20m%C3%A1s%20consumidos%20en,m%C3%A1s%20utilizados%20en%20esta%20C3%A1rea>.
95. Voelker DH, Gonzalez-Estrada A, Park MA. Female sex as a risk factor for penicillin drug allergy in the inpatient setting. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(2):163-167. doi:10.2500/aap.2022.43.210002
96. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):489-494. doi:10.2500/aap.2014.35.3791
97. Patel NB, Cojuc-Konigsberg G, Garcia-Guaqueta D, et al. Effects of Sex and Gender in Immediate β -Lactam Antibiotic Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(1):155-166.e11. doi:10.1016/j.jaip.2024.10.031
98. Blumenthal KG, Harkness T, Phillips EJ, et al. Patient Characteristics and Concerns about Drug Allergy: A Report from the United States Drug Allergy Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):2958-2967. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.018
99. Lee EY, Copaescu AM, Trubiano JA, Phillips EJ, Wolfson AR, Ramsey A. Drug Allergy in Women. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(12):3615-3623. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.031
100. Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. *Diabetologia.* 2024;67(7):1168-1180. doi:10.1007/s00125-024-06102-x
101. Penicillin allergy-getting the label right. *Drug Ther Bull.* 2017;55(3):33-36. doi:10.1136/dtb.2017.3.0463

102. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2016;71(12):1787-1790. doi:10.1111/all.13032
103. Sobrino M, Muñoz-Bellido FJ, Macías E, Lázaro-Sastre M, De Arriba-Méndez S, Dávila I. A Prospective Study of Costs Associated with the Evaluation of β -Lactam Allergy in Children. *J Pediatr*. 2020;223:108-113.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.04.018
104. Gadde J. Clinical Experience With Penicillin Skin Testing in a Large Inner-City STD Clinic. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993;270(20):2456. doi:10.1001/jama.1993.03510200062033
105. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):673-681. doi:10.1007/s00228-012-1376-5
106. Marantelli S, Hand R, Carapetis J, Beaton A, Wyber R. Severe adverse events following benzathine penicillin G injection for rheumatic heart disease prophylaxis: cardiac compromise more likely than anaphylaxis. *Heart Asia*. 2019;11(2):e011191. doi:10.1136/heartasia-2019-011191
107. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):745-752.e5. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.062
108. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(3):195-202. doi:10.1002/pds.822
109. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, et al. Drug-Induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):103-111. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.010
110. Dagher J, Antonios D, Chollet-Martin S, et al. Drug-induced hypersensitivity reactions in a Lebanese outpatient population: A decade-long retrospective analysis (2012-2021). *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(1):100169. doi:10.1016/j.jacig.2023.100169
111. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):780-788. doi:10.1016/j.jaip.2015.05.012
112. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):502-505.e2. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.032
113. Freundt-Serpa NP, Salas-Cassinello M, Gonzalo-Fernández A, et al. Deconstructing Adverse Reactions to Amoxicillin- Clavulanic Acid: The Importance of Time of Onset. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024;34(3):177-187. doi:10.18176/jiaci.0896

114. Torres-Rojas I, Pérez-Alzate D, Somoza ML, et al. Clavulanic Acid Is a Leading Culprit Beta-Lactam in Immediate Allergic Reactions to Penicillins. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(2):201-213. doi:10.4168/aaair.2023.15.2.201
115. Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):296-308. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.058
116. Solensky R, Jacobs J, Lester M, et al. Penicillin Allergy Evaluation: A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1876-1885.e3. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.040
117. Joerg L, Hasler S, Gschwend A, et al. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results. *World Allergy Organ J.* 2021;14(11):100602. doi:10.1016/j.waojou.2021.100602
118. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2002;32(2):270-276. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01296.x
119. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy.* 2007;62(8):872-876. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01463.x
120. 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
121. Buffone B, Lin YC, Grant J. β -lactam exposure outcome among patients with a documented allergy to penicillins post-implementation of a new electronic medical record system and alerting rules. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can J Off Assoc Pour Microbiol Med Infect Can.* 2021;6(2):104-113. doi:10.3138/jammi-2020-0050
122. Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, et al. Penicillin Allergy Delabeling: A Multidisciplinary Opportunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):2858-2868.e16. doi:10.1016/j.jaip.2020.04.059
123. Powell N, Elkhaila S, Guyer A, Garcez T, Sandoe J, Zhou L. Addressing the Challenges of Penicillin Allergy Delabeling With Electronic Health Records and Mobile Applications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(2):414-421. doi:10.1016/j.jaip.2022.10.037
124. Guyer AC, Macy E, White AA, et al. Allergy Electronic Health Record Documentation: A 2022 Work Group Report of the AAAAI Adverse Reactions to Drugs, Biologicals, and Latex Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(11):2854-2867. doi:10.1016/j.jaip.2022.08.020

125. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr*. 2017;17(3):251-255. doi:10.1016/j.acap.2016.11.004
126. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*. 2006;118(2):555-562. doi:10.1542/peds.2005-2429
127. Doña I, Torres MJ, Celik G, Phillips E, Tanno LK, Castells M. Changing patterns in the epidemiology of drug allergy. *Allergy*. 2024;79(3):613-628. doi:10.1111/all.15970
128. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745-752. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403
129. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, et al. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2173-2181.e1. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.015
130. Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, et al. Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):681-689.e3. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.025
131. Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β -Lactam Allergy Delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3697-3704. doi:10.1016/j.jaip.2021.05.037
132. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188. doi:10.1001/jama.2018.19283
133. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):299-304. doi:10.1097/ACI.0b013e328348a4e9
134. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1001-1006. doi:10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009
135. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x
136. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2000;30(8):1144-1150. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x
137. Garvey LH, Ebo DG, Krøigaard M, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e126-e134. doi:10.1016/j.bja.2019.03.018

138. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72(4):552-561. doi:10.1111/all.13037
139. Iammatteo M, Blumenthal KG, Saff R, Long AA, Banerji A. Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5-year retrospective review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):768-774. doi:10.1016/j.jaip.2014.08.001
140. Li J, Cvetanovski V, Fernando S. Single-step direct drug provocation testing is safe for delabelling selected non-low-risk penicillin allergy labels. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(2):232-235. doi:10.1016/j.anai.2021.04.008
141. Weinger MB, Kline A. Reflections on the current state of infusion therapy. *Biomed Instrum Technol*. 2016;50(4):253-262. doi:10.2345/0899-8205-50.4.253
142. Murdoch LJ, Cameron VL. Smart infusion technology: a minimum safety standard for intensive care? *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 2008;17(10):630-636. doi:10.12968/bjon.2008.17.10.29476
143. Franklin B, Jani YH, BA Chumbley GM, Furniss D. The Potential Role of Smart Infusion Devices in Preventing or Contributing to Medication Administration Errors: A Descriptive Study of 2 Data Sets. *J Patient Saf*. Published online 2020.
144. Picard M, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Castells M. A new humanized *in vitro* model of IgE-mediated rapid desensitization. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(S3):O10. doi:10.1186/2045-7022-4-S3-O10
145. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J*. 2022;15(6):100640. doi:10.1016/j.waojou.2022.100640
146. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, 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):251-258. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.025
147. Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0033
148. García Núñez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Mármol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):41-47.
149. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2009;39(5):726-730. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03180.x

150. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009;122(8):778.e1-7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.034
151. Golden DBK, Wang J, Waserman S, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(2):124-176. doi:10.1016/j.anai.2023.09.015
152. Bann MA, Carrell DS, Gruber S, et al. Identification and Validation of Anaphylaxis Using Electronic Health Data in a Population-based Setting. *Epidemiol Camb Mass.* 2021;32(3):439-443. doi:10.1097/EDE.0000000000001330
153. Arga M, Topal E, Yılmaz S, Erdemli PC, Bıçakcı K, Bakırtaş A. Healthcare workers' knowledge level regarding anaphylaxis and usage of epinephrine auto-injectors. *Turk J Pediatr.* 2021;63(3):372-383. doi:10.24953/turkjped.2021.03.004
154. Altman AM, Camargo CA, Simons FER, et al. Anaphylaxis in America: A national physician survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):830-833. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.049
155. Datta R, Upadhyay K, Jaideep C. Simulation and its role in medical education. *Med J Armed Forces India.* 2012;68(2):167-172. doi:10.1016/S0377-1237(12)60040-9
156. Gaba DM. The future vision of simulation in healthcare. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc.* 2007;2(2):126-135. doi:10.1097/01.SIH.0000258411.38212.32
157. Copaescu AM, Graham F, Nadon N, et al. Simulation-based education to improve management of refractory anaphylaxis in an allergy clinic. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2023;19(1):9. doi:10.1186/s13223-023-00764-9
158. Chong M, Pasqua D, Kutzin J, Davis-Lorton M, Fonacier L, Aquino M. Educational and process improvements after a simulation-based anaphylaxis simulation workshop. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):432-433. doi:10.1016/j.anai.2016.07.025
159. Mawhirt SL, Fonacier L, Aquino M. Utilization of high-fidelity simulation for medical student and resident education of allergic-immunologic emergencies. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):513-521. doi:10.1016/j.anai.2019.02.013
160. Barni S, Mori F, Giovannini M, de Luca M, Novembre E. In situ simulation in the management of anaphylaxis in a pediatric emergency department. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1):127-132. doi:10.1007/s11739-018-1891-1
161. Kan AKC, Hui HKS, Li TS, et al. Comparative Effectiveness, Safety, and Real-World Outcomes of a Nurse-Led, Protocol-Driven Penicillin Allergy Evaluation From the Hong Kong Drug Allergy Delabelling Initiative (HK-DADI). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(2):474-480.e2. doi:10.1016/j.jaip.2022.08.052

162. Krishna MT, Bhogal R, Ng BY, et al. A multicentre observational study to investigate feasibility of a direct oral penicillin challenge in de-labelling “low risk” patients with penicillin allergy by non-allergy healthcare professionals (SPACE study): Implications for healthcare systems. *J Infect.* 2024;88(3):106116. doi:10.1016/j.jinf.2024.01.015
163. Su C, Belmont A, Liao J, Kuster JK, Trubiano JA, Kwah JH. Evaluating the PEN-FAST Clinical Decision-making Tool to Enhance Penicillin Allergy Delabeling. *JAMA Intern Med.* 2023;183(8):883-885. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1572