




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

**ALERGIA A PENICILINA Y UTILIDAD DE
LAS DESENSIBILIZACIONES PARA EL
MANEJO DE PACIENTES ALÉRGICOS
DENTRO DEL PROGRAMA DE
OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS**

Doctoranda:

Alicia Rodríguez Alarcón

Directores:

Dra. Silvia Gómez-Zorrilla Martin

Dr. Santiago Grau Cerrato

Tutor:

Dr. Juan Pedro Botet-Montoya

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

Agradecimientos

En primer lugar, gracias a mi familia por apoyarme y motivarme siempre a crecer personal y profesionalmente. A mi madre por ser un pilar que siempre se mantiene firme a pesar de que todo alrededor parece que vaya a caerse, pero nunca se cae. A mi padre por aportar racionalidad y coherencia y por enseñarme a trabajar desde la dedicación y el cariño. A mi hermano por su humor y fiel acompañamiento en todas las etapas de mi vida desde que tenía siete años. Al resto de mi familia, la que está y la que ya no está, por la compañía, especialmente en esas largas sobremesas que animan a cualquiera.

Gracias a mis amigas, amigos y amigos, porque, dijera lo que dijera mi tesis, habríais mostrado el mismo entusiasmo, me habríais dado una cerveza y un cigarro y me habríais dicho: “ahí estaremos”.

Gracias a Dani por recordarme el camino que más me motiva, por enseñarme todo lo que sé sobre antibióticos y compartir tu pasión y entusiasmo conmigo. Gracias por los ánimos incansables incluso cuando estábamos prácticamente solos buscando un optimismo al que agarrarnos. Gracias por coger esa llamada en la que necesitaba consejo sobre si hacer esta tesis o no. Jaume, a ti te debo el resto de cosas farmacéuticas que sé, y las que no son farmacéuticas. Siempre estaré agradecida por tu amistad desde el primer día en que crucé la puerta del Hospital del Mar. Y por todos esos días en los que llegábamos con tantas aventuras que contar del día anterior. Nunca olvidaré esa esquina del despacho de resis, ahí empezó mucho más que un trabajo. Gracias a Nuria, Javi, Xènia, Pablo y Euge por ser también mis resis mayores y amigos.

Gracias al Hospital del Mar y, en especial, a mis coRs y amigos por empezar juntos y seguir ahí.

Gracias a Olivia por confiar en mí y por todas las oportunidades y enseñanzas.

Gracias a Silvia por creer en mí, por proponerme este proyecto y por haber trabajado incansablemente a mi lado durante todos estos años. Siempre es un placer trabajar contigo y no puedo estar más agradecida por todo lo que me has enseñado, con tanta generosidad y cercanía. Gracias, Santi, por tu confianza desde el primer día en que me conociste, por tu implicación constante, tu ayuda incansable y por compartir tanto conocimiento que parece inabarcable en una sola mente. Sin vuestro apoyo, esta tesis no habría sido posible.

Abreviaturas

Siglas	Definición
AVAC	Año de Vida Ajustado por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
BLEE	Beta-lactamasa de espectro extendido
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DES	Grupo de pacientes desensibilizados en el estudio de coste-efectividad
DAP	Disponibilidad A Pagar
DRESS	Drug reaction eosinophilia and systemic symptoms syndrome
EAP	Etiqueta de alergia a penicilina
IDR	Intradermorreacción
IL	Interleucina
INF	Interferón
LLT	Test de transformación linfocitaria
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
NET	Necrosis epidérmica tóxica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEGA	Pustulosis exantemática aguda generalizada
PICO	Paciente o Población, Intervención, Comparación y Desenlace o “Outcome”
PPL	Peniciloil-polilisina
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PROA	Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos
SCAR	Reacciones alérgicas cutáneas severas (<i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>)

SDES	Grupo de pacientes sin desensibilización en el estudio coste-efectividad
SJS	Síndrome de Stevens-Johnson
TAB	Test de activación de basófilos

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
1. Introducción.....	8
1.1. Alergia a antibióticos	8
1.1.1. Alergia y reacciones de hipersensibilidad.....	8
1.1.2. Impacto clínico, epidemiológico y económico de la etiqueta de alergia a penicilina 12	
1.1.3. Diagnóstico de las alergias	15
1.1.3.1. Pruebas diagnósticas	15
1.1.3.2. Estratificación del riesgo de alergias	19
1.1.4. Manejo de alergias confirmadas a antibióticos: estrategias de desensibilización 20	
1.2. Estructura de los antibióticos beta-lactámicos: reactividad cruzada.....	22
1.3. Programa de Optimización de Antibióticos y su implicación en el manejo de pacientes alérgicos	26
1.4. Proyecto ALER-PROA	28
2. Hipótesis.....	30
3. Objetivos	32
3.1. Objetivo principal.....	32
3.2. Objetivos secundarios	32
4. Compendio de publicaciones	33
4.1. Artículo 1.....	33
4.2. Artículo 2.....	44
4.3. Artículo 3.....	55
5. Resumen global de los resultados	64
6. Resumen global de la discusión	68
7. Conclusiones	74
8. Futuras líneas de investigación	75
9. Bibliografía.....	77
10. Anexos.....	85
10.1. Aprobación del CEIm.....	85
10.2. Protocolos de desensibilización	87

RESUMEN

El objetivo principal de esta tesis es evaluar la eficacia y la seguridad de la desensibilización a antibióticos como herramienta de manejo de pacientes con alergia a antibióticos.

Esta tesis, elaborada por compendio de publicaciones, consta de tres publicaciones:

En la primera, se evalúa la desensibilización a antibióticos como herramienta útil dentro de los Programas de Optimización de Antibióticos (PROA). Se presenta una revisión sistemática de la literatura y un estudio retrospectivo realizado en el Hospital del Mar (Barcelona). En la revisión de 22 estudios con 202 casos, el 97% de las desensibilizaciones fueron exitosas y bien toleradas. En el estudio clínico, se realizaron 16 desensibilizaciones en 14 pacientes, donde el 87,5% se completaron con éxito y sin reacciones graves.

La segunda trata de un estudio retrospectivo que compara resultados clínicos de pacientes con etiqueta de alergia a penicilina (EAP) tratados mediante desensibilización a beta-lactámicos frente a aquellos tratados con antibióticos alternativos. Se incluyeron 56 pacientes (14 desensibilizados y 42 controles) entre 2015 y 2022. Los pacientes desensibilizados presentaban mayor comorbilidad y más infecciones por patógenos multirresistentes, pero no se observaron peores resultados clínicos, y se registraron menos efectos adversos relacionados con antibióticos. Además, en este grupo no se seleccionaron nuevas cepas multirresistentes.

El tercer estudio analiza la relación coste-efectividad de la desensibilización a beta-lactámicos en pacientes hospitalizados con EAP. A través de un modelo económico basado en los datos de los pacientes del segundo estudio, se concluye que, aunque el procedimiento supone unos costes mayores (incremento medio de 37.805€ por paciente), mejora la tasa de curación y supervivencia, ganando 1,42 años de vida adicionales por paciente. La desensibilización resultó ser coste-efectiva en el 100% de los casos bajo un umbral de 30.000€ por año de vida ganado (AVG).

La desensibilización a beta-lactámicos es una estrategia segura, eficaz y coste-efectiva en pacientes con alergia a penicilina confirmada o de alto riesgo, sin asociarse a peores resultados clínicos. Su incorporación, junto con otras herramientas de diagnóstico, debería considerarse dentro de los PROA, aunque se requieren estudios con muestras más amplias para consolidar la evidencia.

ABSTRACT

The main objective of this thesis is to evaluate the efficacy and safety of antibiotic desensitization as a management tool for patients with antibiotic allergies.

This thesis, presented as a compendium of publications, comprises three studies:

The first evaluates antibiotic desensitization as a useful tool within Antimicrobial Stewardship Programs (ASP). It includes a systematic literature review and a retrospective study conducted at Hospital del Mar (Barcelona). In the review of 22 studies involving 202 cases, 97% of desensitizations were successful and well tolerated. In the clinical study, 16 desensitizations were performed in 14 patients, with 87.5% completed successfully and without severe reactions.

The second publication presents a retrospective case-control study comparing clinical outcomes in penicillin-allergy-labeled (PAL) patients treated with beta-lactam desensitization versus those treated with alternative antibiotics. A total of 56 patients were included (14 desensitized and 42 controls) between 2015 and 2022. Despite having higher comorbidity and more infections caused by multidrug-resistant pathogens, desensitized patients showed no worse clinical outcomes and experienced fewer antibiotic-related adverse events. Moreover, no new resistant strains were selected in this group.

The third study analyzes the cost-effectiveness of beta-lactam desensitization in hospitalized PAL patients. Using an economic model based on data from the second study, the analysis showed that although the procedure incurred higher costs (an average increase of €37,805 per patient), it improved cure rates and survival, gaining 1.42 additional life years per patient. Desensitization was found to be cost-effective in 100% of simulations under a €30,000 per life-year gained threshold.

Beta-lactam desensitization is a safe, effective, and cost-effective strategy in patients with confirmed or high-risk penicillin allergy, with no association to worse clinical outcomes. Its integration into ASPs should be considered alongside other diagnostic tools, although further studies with larger sample sizes are needed to strengthen the evidence.

1. Introducción

1.1. Alergia a antibióticos

1.1.1. Alergia y reacciones de hipersensibilidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un efecto adverso como la respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que ocurre a dosis habitualmente utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad (1). Edwards et al. lo define como una reacción considerablemente dañina o desagradable, que resulta de una intervención relacionada con el uso de un fármaco, que predice un riesgo en futuras administraciones y requiere prevención o tratamiento específico, modificación del régimen de dosificación o suspensión del producto (2).

Los efectos adversos se clasifican en seis categorías en base a la etiología de la reacción y están recogidas en la Tabla 1.

Tipo de reacción	Etiología	Características	Manejo
A = Augmented	Relacionadas con la dosis	<ul style="list-style-type: none">• Comunes• Relacionadas con la farmacología• Predecibles• Baja mortalidad	<ul style="list-style-type: none">• Reducir dosis o suspender fármaco• Revisar efectos de la terapia concomitante
B = Bizarre	No relacionadas con la dosis	<ul style="list-style-type: none">• Poco comunes• No relacionadas con la farmacología• No predecibles• Alta mortalidad	<ul style="list-style-type: none">• Suspender fármaco y evitarlo en el futuro
C = Chronic	Relacionadas con la dosis y la duración	<ul style="list-style-type: none">• Poco comunes• Relacionadas con las dosis acumuladas	<ul style="list-style-type: none">• Reducir dosis o suspender fármaco durante un tiempo prolongado
D = Delayed	Relacionadas con la duración	<ul style="list-style-type: none">• Poco comunes• Habitualmente relacionadas con la dosis	<ul style="list-style-type: none">• A menudo no son tratables

		<ul style="list-style-type: none"> • Aparecen tiempo después del uso de un fármaco 	
E = End of use	Relacionadas con la suspensión o abstinencia	<ul style="list-style-type: none"> • Poco comunes • Ocurren pronto tras la suspensión de un fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Reintroducir fármaco y suspenderlo progresivamente
F = Failure	Fallo terapéutico inesperado	<ul style="list-style-type: none"> • Comunes • Relacionadas con la dosis • A menudo causadas por interacciones farmacológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar dosis • Revisar efectos de la terapia concomitante

Tabla 1. Clasificación de los efectos adversos (2).

La alergia es un efecto adverso que se puede producir tras la exposición a un alérgeno, englobando un amplio espectro de reacciones de hipersensibilidad con mecanismos y manifestaciones clínicas heterogéneas (3,4). La Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) la incluye dentro de su catálogo de efectos adversos, tanto la reacción alérgica como la anafilaxia, con diferentes niveles de gravedad llegando incluso a poder comprometer la vida de las personas y causar la muerte (4). Dentro de la clasificación de efectos adversos, la hipersensibilidad estaría clasificada en las reacciones de tipo B: no relacionadas con la dosis o impredecibles (5). En esta misma categoría, se encuentran los no relacionados con mecanismos inmunológicos y las reacciones inmunológicas, mediadas por anticuerpos o no, donde se incluye la hipersensibilidad (6).

Las **reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos** se clasifican en función del anticuerpo implicado, dividiéndose en tres categorías: tipo I, tipo II y tipo III (Tabla 2) (6–8). Para la formación de un anticuerpo, es necesario un alérgeno o antígeno que lo active. En el caso de las penicilinas, se forma mediante la unión de proteínas que hidrolizan el anillo beta-lactámico formando un hapteno. Estas proteínas pueden ser de diferentes tipos, pero la más predominante es la polilisina que formará el hapteno peniciloil-polilisina (PPL) (7).

En el caso de las **reacciones de tipo I o inmediatas**, este hapteno se fagocita por las células dendríticas y se presenta en su superficie para su unión a células T *naïve* que, a su vez, se unirán a células B lo que provocará la unión de los anticuerpos IgE a los

receptores FcεR1 en la superficie de mastocitos y basófilos produciendo su degranulación, donde se liberarán al plasma moléculas como la triptasa o la histamina que producirá la reacción alérgica (7).

Las **reacciones de tipo II o citotóxicas** se producen por la unión del hapteno a anticuerpos IgG que, a su vez, se unen a la superficie de las plaquetas, eritrocitos o leucocitos, provocando su destrucción celular o secuestro en el interior de macrófagos (7).

Las **reacciones de tipo III**, también llamadas enfermedad del suero o reacciones por inmunocomplejos, se generan mediante la unión del hapteno a inmunocomplejos formados por IgG o IgM, que activarán el complemento y la degranulación de neutrófilos (7).

Las **reacciones no mediadas por anticuerpos** son reacciones tardías que aparecen habitualmente a partir de las seis horas tras la exposición. Son mediadas por células (eosinófilos, células T CD4 y CD8) y en ellas están implicadas otras moléculas que difieren de los anticuerpos, como las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral alfa o el interferón (INF) gamma. Dentro de estas reacciones retardadas mediadas por células, las más frecuentes son los exantemas maculopapulares o morbiliformes. Sin embargo, en esta categoría también se encuentran reacciones alérgicas cutáneas graves (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) que tienen compromiso sistémico como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrosis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) o la pustulosis exantemática generalizada (PEGA) (6–8). Estas reacciones pueden desencadenar síntomas similares a aquellas mediadas por IgE, como el rash, pero su manejo es muy diferente. En las SCAR, hay que evitar el antibiótico implicado y estrategias como la desensibilización están contraindicadas. En el rash maculopapular leve-moderado, la re-exposición al antibiótico no tiene por qué producir la misma reacción, especialmente cuando ha pasado mucho tiempo, por lo que se podría volver a utilizar el mismo antibiótico (6).

Tipos	Mediadas por anticuerpos	Agente implicado	Tiempo de aparición	Mecanismo	Antibióticos implicados más comunes	Síntomas
I Inmediatas	Sí	IgE	0-1 hora	Degranulación basófilos y	Penicilinas Cefalosporinas	Urticaria, angioedema,

			(raramente hasta 6 horas)	mastocitos por unión IgE-FceR1		broncoespasmo y anafilaxis
II Citotóxicas	Sí	IgG	0-72 horas (raramente hasta 15 días)	Fagocitosis y citotoxicidad de IgG-Ag	Penicilinas Cefalosporinas Sulfonamidas Rifampicina	Citopenias (anemia hemolítica, trombocitopenia), vasculitis
III Enfermedad del suero	Sí	IgG, IgM	1-3 semanas	Formación inmunocomplejos (IgG ó IgM) y activación del complemento	Penicilinas Cefaclor Cotrimoxazol	Fiebre, rash, artralgia, vasculitis
IV SJS NET	No	Linfocitos T CD8	4 días hasta 4 semanas	Muerte del keratinocito vía perforina, granzima B o FasL	Sulfamidas Antimicóticos Macrólidos Quinolonas	Rash con descamación, lesiones mucosas (boca, ojos, genitales)
IV DRESS	No	Linfocitos T CD4 y CD8	2-6 semanas	Liberación de TNF-alfa e INF-gamma	Vancomicina (40%) Rifampicina Sulfamidas Beta-lactámicos	Fiebre, rash, eosinofilia, linfadenopatías y compromiso orgánico (hígado o riñón)
IV PEGA	No	Linfocitos T citotóxicos	<48 horas	Liberación de IL-8/CXCL8, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos GM-CSF, inflamación neutrofílica	Aminopenicilinas Otros beta-lactámicos Clindamicina Quinolonas Sulfamidas	Fiebre, edema facial, neutrofilia, erupción aguda pustular

Tabla 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos (6).

Existen otros mecanismos que no están relacionados con las reacciones de hipersensibilidad, pero podrían confundirse con ellas. Por ejemplo, las reacciones infusionales causadas por la administración endovenosa de vancomicina, como el síndrome del hombre rojo, o la urticaria causada por quinolonas, donde se produce una activación de los mastocitos no mediada por IgE, sino mediante la unión del antibiótico al receptor MRGPRX2 (6). Estas reacciones también se conocen como “pseudo-alérgicas” (9,10).

En la infancia, también se pueden observar reacciones producidas por la toma errónea de antibióticos para infecciones virales por la interacción del propio virus con el antibiótico mediante una activación policlonal de linfocitos, como en el caso de las aminopenicilinas con el virus de Epstein-Barr, provocando un rash que podría confundirse con una reacción alérgica (6).

La etiqueta de alergia a antibióticos podría ser, por tanto, un diagnóstico inespecífico que se realiza en la infancia y no se revisa a lo largo de los años en la mayoría de pacientes. Varios trabajos han estudiado la pérdida de la alergia con la edad, debido a un deterioro del sistema inmunitario que se produce con el envejecimiento, también conocido como inmunosenescencia, donde se podría obtener una respuesta inmunológica menor o inexistente a la exposición de un agente que previamente había causado una alergia (11–14). En un estudio multicéntrico realizado en España, en el que se estudió la etiqueta de alergia a algún beta-lactámico en 565 pacientes agrupados por edad en 60-79 años y 80 años o más, se observó que sólo un 26,9% en el primer grupo y un 5,4% en el segundo, mantenían esta etiqueta tras realizarse pruebas cutáneas y posterior exposición controlada a varios beta-lactámicos (14). En el análisis multivariado, se detectó de forma significativa que el riesgo de alergia era inferior en los pacientes de edad más avanzada (14).

1.1.2. Impacto clínico, epidemiológico y económico de la etiqueta de alergia a penicilina

El empleo de antibióticos en los hospitales está muy extendido, con una estimación de entre el 25 y el 40% de pautas en pacientes ingresados (15,16). En concreto, los beta-lactámicos son los más prescritos, puesto que tienen un elevado número de indicaciones (17).

Se estima que un 18% de las consultas en un servicio de alergología es por alergias a fármacos, siendo la alergia a penicilina el segundo diagnóstico más frecuente y la implicada en un 20% de las muertes por anafilaxia (18–20). Un alto porcentaje de la población, entre un 15 y un 20%, posee la etiqueta de alergia a penicilina (EAP) (18,19), aunque los estudios de prevalencia son heterogéneos y pueden variar según la zona geográfica y el nivel socioeconómico de los países donde están realizados. Esto es debido, en muchos casos, a que esta etiqueta suele ser auto-reportada por los pacientes y, algunos factores como el género, la raza o etnia y el grado de vulnerabilidad social, podrían aportar sesgos a la hora de estimar la prevalencia (21,22).

En una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis (22) se estimó una prevalencia de 9,4%, con diferencias en función del nivel socioeconómico de los países, siendo de 9,9% en países de alto nivel frente a un 4,4% en países de nivel medio, y sin información sobre países de nivel bajo. En este mismo estudio, también se observaron diferencias en función del nivel de atención sanitaria, con una prevalencia inferior de EAP en atención primaria (6,5%) frente a atención especializada (10,2%). En un estudio caso-control (21), se observó una relación inversa estadísticamente significativa en el grado de vulnerabilidad social y la EAP, detectando que, a mayor vulnerabilidad social, menor prevalencia de EAP. Los motivos de esta menor prevalencia se detectan en varias fases relacionadas con la etiqueta. En el momento de la adquisición, por una posible diferencia de raza, podría darse un menor reconocimiento de las manifestaciones cutáneas de las reacciones de hipersensibilidad en diferentes tipos de piel, ya que la mayoría de estudios dermatológicos son realizados en personas blancas no hispánicas. Otras fases, en pacientes ya etiquetados, como en el momento de mantenimiento de la etiqueta, por un menor acceso a pruebas diagnósticas, y en la persistencia de la etiqueta, por una pérdida de seguimiento y desaparición de los registros electrónicos, podría afectar a una mayor prevalencia de EAP por la imposibilidad de desetiquetar a estos pacientes (21). Las mujeres también presentan una mayor prevalencia de EAP en comparación a los hombres, por factores biológicos, ecológicos y sociológicos, como una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes, asma, urticaria crónica, síndrome de activación de mastocitos o síndrome de intolerancia a múltiples fármacos (23). Debido a una necesidad mayor de antibióticos, especialmente durante la etapa reproductiva, las EAP son un problema de salud importante en las mujeres (23).

Otros antibióticos que, ocasionalmente, están presentes en etiquetas de alergia a antibióticos son las sulfamidas, con una estimación entre el 2 y el 10%, las quinolonas o los macrólidos, pero cuya prevalencia se desconoce con exactitud, ya que la mayoría de los estudios están realizados con antibióticos beta-lactámicos (24).

La EAP implica un uso de antibióticos menos eficaces para ciertas patologías, ya que los antibióticos beta-lactámicos se consideran la primera línea de tratamiento para la mayoría de infecciones (17,25). En un estudio, se estimaron mayores tasas de mortalidad, especialmente en infecciones por *Staphylococcus aureus* multisensible, así como mayor estancia hospitalaria debida a fallos de los tratamientos alternativos en pacientes con esta etiqueta (26). Otra de las consecuencias de la EAP es la selección de resistencias por el empleo de antibióticos de mayor espectro, como *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), o efectos adversos, como insuficiencia renal, infecciones

por *Clostridioides difficile* o un riesgo aumentado de infecciones de herida quirúrgica (15,27–33). La OMS publicó en 2022 una clasificación de los antibióticos, la *WHO AWaRe Classification*, en base a tres categorías (25):

- “Access”: antibióticos que necesitan estar disponibles, especialmente para su empleo como tratamiento empírico, debido a un espectro reducido, menor tasa de efectos adversos, menor riesgo de selección de resistencias y menores costes.
- “Watch”: antibióticos que presentan mayor riesgo de seleccionar resistencias y, por tanto, que su prescripción se debería limitar a pacientes con infecciones más severas y en ambiente hospitalario.
- “Reserve”: antibióticos que se utilizan principalmente para patógenos con perfiles de multirresistencia y que deberían emplearse como último recurso.

El 40% de los antibióticos incluidos en esta lista son penicilinas y otros beta-lactámicos, mayoritariamente clasificados en la primera categoría. La EAP implica un incremento en el uso de antibióticos considerados como “watch” o “reserve”, reduciendo su disponibilidad para patógenos multirresistentes o infecciones más severas (22).

El impacto económico de la EAP también se ha analizado en algunos estudios, detectando mayores costes hospitalarios en pacientes ingresados con esta etiqueta (34,35). Esto se atribuye a ingresos hospitalarios más prolongados, pruebas diagnósticas y procedimientos de elevado coste, y la administración de antimicrobianos más caros y tóxicos. De hecho, se ha estimado que los costes hospitalarios de la EAP son un 9,1% más elevados que para pacientes sin la etiqueta (34).

Se estima que un 95% de los pacientes etiquetados como alérgicos a penicilina podrían tolerar estas moléculas pero, en cambio, sólo entre el 1 y el 10% de los pacientes que ingresan en el hospital tienen un estudio de alergias realizado o la alergia confirmada (8,18,36). Por este motivo, su elevada prevalencia, la posible prevalencia infraestimada en algunas poblaciones, y el impacto clínico y económico que implica, la EAP tiene que ser diagnosticada y verificada de manera apropiada. Para ello, numerosas sociedades científicas, como la Infectious Diseases Society of America, la Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, la Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica, la Dutch Association of Infectious Disease Specialists, la German Society for Allergology and Clinical Immunology y la British Society for Allergy and Clinical Immunology han incluido políticas, protocolos y algoritmos de decisión en sus guías de práctica clínica (10,15,37–40).

1.1.3. Diagnóstico de las alergias

1.1.3.1. *Pruebas diagnósticas*

La OMS publicó un informe de posicionamiento en 2020 sobre las pruebas disponibles para el diagnóstico de las reacciones alérgicas, especialmente las mediadas por IgE (41).

Para realizar un diagnóstico diferencial de una alergia y clasificarla en una de las categorías presentadas anteriormente, existen diferentes pruebas con especificidad y sensibilidad diversas. A continuación, se incluyen las más relevantes:

1) Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas son pruebas diagnósticas que se realizan en la piel del paciente mediante la provocación de una reacción alérgica por contacto directo con la piel del alérgeno a concentraciones reducidas que evitan la reacción sistémica. Estas pruebas son el prick test cutáneo, la intradermorreacción y el patch test.

El **prick test** es la prueba cutánea de primera elección para el diagnóstico de las alergias de tipo I mediadas por IgE, es seguro y tiene una elevada sensibilidad y buena especificidad (41). Consiste en diluir el fármaco de estudio a concentraciones habitualmente entre 1, 0,1 y 0,01% y aplicar una gota de cada concentración directamente sobre la piel, junto con un control positivo y otro negativo como comparadores. Un resultado positivo se considera cuando se observa un área enrojecida de igual o más de 3 mm, pero un resultado negativo no descarta completamente la alergia (42–44).

La **intradermorreacción (IDR)** se utiliza para evaluar tanto las reacciones inmediatas como las retardadas, tiene una mayor sensibilidad, pero menor especificidad comparada con el prick test (41). Por regla general, se realiza después del prick test para confirmar el resultado de éste. Se aplica el fármaco a concentraciones inferiores (1/100 de la concentración más baja del prick test) y se inyectan entre 0,05 y 0,1 ml a nivel intradérmico. El resultado se puede leer a los 10-20 minutos, considerándose positivo si aparece un área roja de al menos 5 mm de diámetro. Si la IDR es negativa, se administra a concentraciones crecientes (1/10, 1/1) hasta que el resultado sea positivo o se alcancen las concentraciones consideradas máximas a partir de las cuales hay falsos positivos por irritación (42,43).

El **patch test** se utiliza para reacciones retardadas, mediadas por linfocitos T, no tiene relevancia para las reacciones mediadas por IgE (41). Consiste en la aplicación del fármaco en la superficie de la piel de forma que permita penetrar en suficiente cantidad para que se produzca una respuesta inmunológica celular, como un eritema o edema en la zona de aplicación, que se desarrolla desde 6 hasta 36-48 horas tras la aplicación (9). Se prepara con una concentración del fármaco al 10% en vehículo de vaselina (45). Varios estudios han intentado estudiar la sensibilidad y especificidad de este test, sin embargo, a diferencia de las otras pruebas cutáneas, estos intentos no han conseguido la robustez necesaria, dado que se trata exclusivamente de series de casos (9).

Las pruebas cutáneas están contraindicadas en pacientes embarazadas, con enfermedades dermatológicas y en tratamiento con algunos fármacos que interfieren en su interpretación, como el omalizumab, algunos antidepresivos, antihistamínicos y glucocorticoides, de hecho, se requiere la suspensión de éstos previamente para evitar falsos negativos (31,44).

2) Tolerancia oral

Debido a la baja sensibilidad de la mayoría de los tests *in vitro*, la provocación oral está considerada uno de los *gold standards* para el diagnóstico de alergia a fármacos (46). El proceso se puede realizar de dos maneras, mediante la administración por vía oral del 10% de la dosis terapéutica de un fármaco y, en ausencia de síntomas, tras haber pasado unos 30-60 minutos, administrar el 90% restante de la dosis y mantener un periodo de observación de 60 minutos como mínimo (37) o la administración de una única dosis completa del fármaco junto con un periodo de observación (40). Se debe realizar en un entorno seguro donde sea posible observar al paciente al menos 1 hora y haya posibilidad de hacer manejo de la anafilaxis en caso de que ésta aparezca (37,40).

Esta prueba está indicada en pacientes con un historial de reacción alérgica leve, considerada de riesgo bajo, o una reacción de riesgo intermedio tras haber obtenido previamente un resultado negativo en las pruebas cutáneas (24,37,47). Se considera tanto una prueba diagnóstica como una estrategia eficaz y segura para el manejo de pacientes con alergia leve o de riesgo bajo (48). La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica emitió un documento de consenso en 2022 donde lo situó como el gold standard para pacientes en los siguientes casos (38):

- Con una prueba epicutánea con resultado negativo.

- Aquellos con una infección grave y alergia a penicilina o cefalosporinas no confirmada, y a los que no es posible realizarles una prueba epicutánea, sólo con antibióticos beta-lactámicos con una reactividad cruzada baja.
- Para evaluar la reactividad cruzada entre beta-lactámicos.

3) Medición de marcadores inflamatorios séricos

La **triptasa** es una proteasa que se encuentra en gran cantidad en los mastocitos. Cuando se produce la degranulación de éstos, se libera a la sangre. La determinación de triptasa en sangre mide si ha habido un aumento significativo con respecto a los niveles basales y nos indica que se ha producido una reacción inmediata de hipersensibilidad mediada por IgE, únicamente de utilidad cuando se acaba de producir la reacción (6,49).

Otra opción es determinar directamente la **IgE** total en sangre, pero tiene una baja sensibilidad y especificidad, que mejora si se determina la IgE sanguínea específica del alérgeno, pero ambas pierden mucha sensibilidad tras haber pasado 1 año desde la reacción (6,50).

4) Test de activación de basófilos (TAB)

El test de activación de basófilos consiste en medir el porcentaje de basófilos que se activan en presencia de un alérgeno. Es útil en reacciones inmediatas, pero pierde mucha sensibilidad si la reacción ha ocurrido hace más de seis meses (6,51,52).

5) Test de transformación linfocitaria (LLT)

El test de transformación linfocitaria mide la recaptación de timidina por las células T que se dividen en presencia de un antígeno (53). Puede ser de utilidad para reacciones retardadas graves, mediadas por células T, siempre y cuando hayan ocurrido hace máximo 2-3 años (6,53).

El test de activación de basófilos y el de transformación linfocitaria no están estandarizados para la práctica clínica y no se usan de forma normalizada (31,54).

En la Tabla 2 se indica un resumen de las diferentes especificidades y sensibilidades publicadas en la literatura para las variadas pruebas diagnósticas de alergia disponibles para antibióticos.

Prueba	Indicación	Tiempo desde la reacción	Especificidad	Sensibilidad
Triptasa (49)	Hipersensibilidad tipo I	Inmediata	92%	35%
IgE sanguínea total (50)	Hipersensibilidad tipo I	Hasta 1 año	63%	69%
IgE sanguínea específica del alérgeno (50)	Hipersensibilidad tipo I	Hasta 1 año	100%	96%
TAB ¹ (51,52)	Hipersensibilidad tipo I	Hasta 6 meses	93%	50-64%
LLT ² (53,55)	Hipersensibilidad mediada por linfocitos T	Hasta 2-3 años	85%	74%
Prick test (56–58)	Hipersensibilidad tipo I	A partir de 6 semanas hasta 6 meses	90-95%	98%
	Hipersensibilidad tipo II y III			10-30%
IDR ³ (46,59)	Hipersensibilidad tipo I	A partir de 6 semanas hasta 6 meses	90%	65-75%
	Hipersensibilidad tipo II y III			
Patch test (15)	Hipersensibilidad mediada por linfocitos T	A partir de 6 semanas hasta 6 meses	Desconocida	Desconocida

Tabla 2. Especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas de alergia disponibles.

¹TAB: test de activación de basófilos. ²LLT: test de transformación linfocitaria. ³IDR: intradermoreacción.

1.1.3.2. *Estratificación del riesgo de alergias*

La gravedad o riesgo de las reacciones alérgicas se puede clasificar en riesgo bajo, intermedio o elevado, dependiendo de la sintomatología presentada durante la reacción previa y el tiempo transcurrido desde la última reacción. Numerosos documentos de consenso y guías han incluido la estratificación del riesgo dentro del manejo de pacientes alérgicos (15,37,38,60,61). Trubiano et al. proponen el cuestionario PEN-FAST que consiste en 5 ítems que, mediante un sistema de puntuación, clasifica el riesgo de alergia en muy bajo, bajo, moderado y alto (60). Existen otras escalas como la escala AAAT de Devchand et al. (62), o la de Stone et al. (63). En ellas, se tiene en cuenta el tiempo de latencia desde la reacción alérgica como uno de los factores clave a la hora de evaluar el riesgo, aunque no existe un consenso entre las diferentes escalas, ya que este tiempo puede variar entre 12 meses y 10 años. También se consideran otros factores, como la sintomatología de las reacciones cutáneas, considerando el rash, el exantema infantil, la urticaria o el picor aislado, como reacciones de bajo riesgo. Reacciones retardadas leves o síntomas no mediados por inmunidad, como los efectos adversos de tipo A, del mismo modo se considera riesgo bajo. Por último, una historia familiar alérgica como único antecedente de alergia también se considera un riesgo bajo (64). De todas las escalas, la PEN-FAST ha sido validada en varios estudios en el ámbito ambulatorio, en urgencias, y en pacientes embarazadas (65–67). Un ensayo clínico aleatorizado comparó pacientes de bajo riesgo según esta escala, que fueron diagnosticados con el test de provocación oral frente al grupo que se diagnosticó con las pruebas cutáneas y demostró la no inferioridad en pacientes con una puntuación por debajo de 3, considerados como bajo riesgo (68).

La Sociedad Canadiense de Alergia e Inmunología, por ejemplo, ha creado un algoritmo en el que estratifica el riesgo de alergia y su manejo de la siguiente forma (37):

- Riesgo bajo: personas que nunca han tomado el antibiótico o aquellos que lo han vuelto a tomar sin ninguna reacción. Pueden volver a tomarlo.
- Riesgo intermedio: personas que han presentado una reacción inmediata (urticaria o angioedema) o una reacción retardada (rash, urticaria o angioedema). Si la reacción ocurrió durante la infancia, se administrará el

antibiótico mediante exposición oral controlada. Si la reacción ocurrió en la edad adulta, hace más de 10 años, se administrará mediante exposición oral controlada. Si la reacción ocurrió en la edad adulta, hace menos de 10 años, se realizará una prueba epicutánea. Si esta prueba epicutánea resulta positiva, se evitará el antibiótico implicado, así como aquellos con reactividad cruzada, o se realizará una desensibilización, y se re-evaluará la alergia cada 5 años. Si esta prueba epicutánea resulta negativa, se podrá administrar el fármaco con exposición oral controlada.

- Riesgo alto: reacciones inmediatas graves (anafilaxia) o EAP confirmada por un alergólogo, se realizará una desensibilización en caso de necesitar con urgencia ese antibiótico o se evitará su uso y el de las moléculas de su familia.

1.1.4. Manejo de alergias confirmadas a antibióticos: estrategias de desensibilización

La mayoría de los pacientes que ingresan en un hospital no tienen un estudio alergológico completo y, por tanto, un porcentaje muy bajo tienen la alergia confirmada. Como se ha indicado en apartados anteriores, esta estimación se encuentra entre el 1 y el 10% de los pacientes (8,18,36).

El manejo de una alergia confirmada a un antibiótico va a depender del tipo de reacción de hipersensibilidad que presente el paciente. En muchos casos, implica evitar el antibiótico que causó la reacción y la búsqueda de pautas alternativas. En otros, se puede realizar una exposición controlada por vía oral o una desensibilización (31). En algunos casos, en pacientes con EAP, como se explicará más adelante, no es necesario utilizar pautas alternativas, sino que se pueden utilizar beta-lactámicos que no presenten reactividad cruzada (31).

Las reacciones de hipersensibilidad mediada por anticuerpos requieren evitar el antibiótico implicado y todas aquellas moléculas de la misma familia que tengan una similitud estructural molecular relacionada, es decir, aquellos antibióticos que presenten reactividad cruzada con aquel que ha producido la reacción (31).

Algunas reacciones retardadas mediadas por linfocitos T, como el SSJ o el síndrome de DRESS, también requieren suspender el fármaco implicado y evitar aquellas moléculas con reactividad cruzada y está contraindicado el manejo mediante exposición controlada o desensibilizaciones (31,48). En la Tabla 3, se muestra un resumen del manejo según el tipo de reacción alérgica.

Tipo de reacción	Manejo
Mediadas por IgE o inmediatas	Según la gravedad o clínica del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Desensibilización - Antibióticos sin reactividad cruzada - Pautas alternativas
Mediadas por anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar antibiótico implicado - Evitar antibióticos con reactividad cruzada - Pautas alternativas
Mediadas por linfocitos T o retardadas <ul style="list-style-type: none"> - Leves: rash maculopapular - SCAR 	<ul style="list-style-type: none"> - Re-exponer al mismo antibiótico si la alergia ocurrió hace más de 5 años - Evitar re-exposición - Contraindicada desensibilización - Contraindicada exposición oral controlada - Pautas alternativas

Tabla 3. Manejo de pacientes alérgicos según el tipo de mecanismo de hipersensibilidad.

Las pruebas cutáneas y el test de provocación oral no siempre están disponibles en el momento de la hospitalización (69,70), además, están contraindicados en pacientes de alto riesgo, debido a que podrían ocasionar reacciones severas e incluso mortales (38,54). El manejo de pacientes de alto riesgo, con alergia confirmada, o no confirmada pero con infecciones severas, donde las alternativas a los beta-lactámicos son considerablemente menos eficaces, tendría que hacerse con otras estrategias como la desensibilización (38). De hecho, en las guías de endocarditis de 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología, ya se incluye la desensibilización como primera línea de tratamiento para endocarditis por *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa-negativa en pacientes alérgicos, dado que se ha demostrado una eficacia inferior en el tratamiento con vancomicina (71).

La desensibilización es un proceso que consiste en la inducción de la tolerancia a un fármaco y, de esta forma, la prevención de anafilaxis. Este mecanismo es posible debido a que, a dosis subóptimas de un fármaco, no se produce respuesta inmunológica frente

al antígeno, incapacitando la unión de la IgE a la superficie de los receptores FcεR1 o mediante la internalización rápida de los receptores unidos al antígeno, reduciendo así su presencia en la superficie celular. Este mecanismo hace que los mastocitos y basófilos no respondan a los antígenos (72). Puesto que sólo actúa a nivel de la IgE, únicamente está indicada para reacciones alérgicas inmediatas (31,32).

Dado que la presencia de antígenos debe permanecer en sangre durante todo el tratamiento, es muy importante que no se superen entre 4 y 5 semividas del fármaco, puesto que, en caso contrario, se perdería el estado de desensibilización y habría que comenzar de nuevo todo el proceso. Esto implica que las pautas de los antibióticos deben ser posibles a frecuencias de administración cortas o mediante perfusiones continuas y sólo es útil en el momento de la infección activa (72).

El procedimiento se debe realizar en una unidad de críticos con el previo consentimiento informado del paciente (73).

A pesar de encontrar tasas de éxito de entre 58 y 100% en la literatura, existe una falta de precisión en cuanto a todo el proceso de desensibilización, especialmente en términos de reconstitución, almacenamiento, estabilidad y administración (73), y su implementación en los hospitales está poco extendida (74–76). Por ello, se destaca la necesidad de crear protocolos estandarizados (77).

1.2. Estructura de los antibióticos beta-lactámicos: reactividad cruzada

Los antibióticos beta-lactámicos están compuestos por un anillo beta-lactámico, que consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos (tres de carbono y uno de nitrógeno), unido a otro anillo de tiazolidina o dihidrotiazina, y a una cadena de acilo que, a su vez, se une a otras cadenas laterales (31).

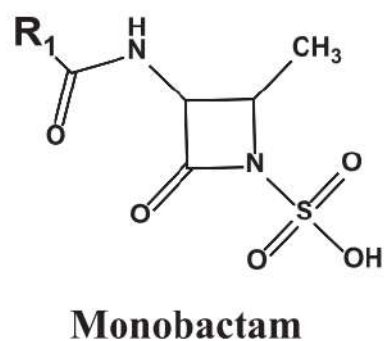
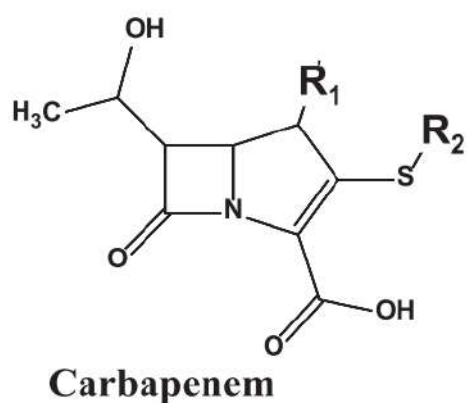
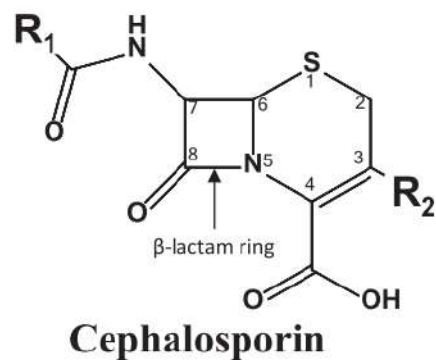
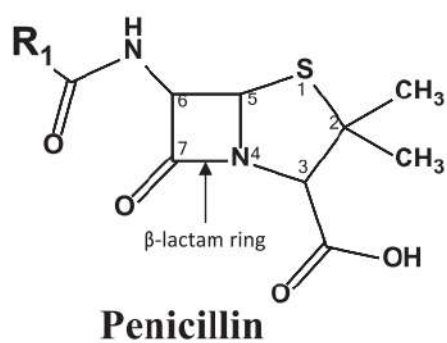


Figura 1. Estructura de la familia de beta-lactámicos (78).

Subclase	Segundo anillo	Antibióticos
Penicilinas	Tiazolidina con azufre	Penicilina V Penicilina G Bencilpenicilina benzatina Bencilpenicilina procaína Amoxicilina Ampicilina Cloxacilina Piperacilina
Cefalosporinas	Dihidrotiazina	Cefadroxilo Cefalexina Cefazolina

		Cefditoreno Cefepime Cefiderocol Cefixima Cefotaxima Cefoxitina Ceftarolina Ceftazidima Ceftopibrol Ceftriaxona Cefuroxima
Carbapenem	Tiazolidina sin azufre	Meropenem Ertapenem Imipenem
Monobactam	Sin anillo	Aztreonam

Tabla 4. Familia de antibióticos beta-lactámicos.

Las reacciones alérgicas pueden ser selectivas, es decir, a un solo beta-lactámico y no al resto, como por ejemplo se produce con las aminopenicilinas (32), o cruzadas, es decir, que se pueden presentar con varios antibióticos de la misma familia debido a su similitud estructural (31).

A pesar de que inicialmente se pensó que las reacciones cruzadas se producían por similitud estructural del anillo beta-lactámico o los anillos secundarios, la reactividad cruzada se produce mayoritariamente por similitud en las cadenas laterales, especialmente la cadena R1 (31). Por lo tanto, la reacción cruzada implica que la alergia a penicilina, o a algún beta-lactámico, no impide la administración de todos los beta-lactámicos, sino únicamente de aquellos con reactividad cruzada, es decir, aquellos que tengan una cadena R1 estructuralmente semejante. Históricamente, se habían reportado cifras elevadas de reactividad cruzada (79), pero de forma más reciente se ha demostrado que la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas, y penicilinas y carbapenémicos, y sólo es del 2 y 1%, respectivamente (31). En el caso de los carbapenémicos, recientemente, incluso se han reportado cifras inferiores al 1% (80). Debido a este menor riesgo de reacciones cruzadas, en guías recientes se recomienda la administración de monobactámicos y carbapenémicos en cualquier tipo de alergia a

penicilina sin necesidad de realizar pruebas alérgicas previas (10,38,40). En la Tabla 5, se encuentran aquellas moléculas que presentan reactividad cruzada.

Comparten cadena lateral (R1)			No comparten cadena lateral (R1)
Penicilinas	Penicilinas y cefalosporinas	Cefalosporinas	Cefazolina
Penicilina V	Amoxicilina	Cefadroxilo	
Penicilina G	Cefadroxilo	Cefalexina	
	Ampicilina	Cefepime	
	Cefalexina	Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam	

Tabla 5. Reactividad cruzada entre antibióticos beta-lactámicos que están comercializados en España (31).

Cabe destacar que la cefazolina no se parece estructuralmente a ninguna del resto de cefalosporinas, por lo que un paciente con pruebas de alergia negativas a alguna cefalosporina no descarta que pueda ser alérgico a ella, y viceversa, se podría utilizar cefazolina en pacientes con pruebas positivas a alguna cefalosporina. Otro dato destacable es que aztreonam es el fármaco que se utiliza en pacientes alérgicos ya que no tiene similitud estructural con ningún otro beta-lactámico, excepto con la ceftazidima, por lo que estaría contraindicado en pacientes con alergia a esta cefalosporina.

<i>β-Lactam Antibiotic</i>	Amoxicillin	Penicillin G	Penicillin V	Flucloxacillin	Feneticillin	Piperacillin	Cephalexin	Cefazolin	Cefalothin	Cefuroxime	Cefaclor	Cefamandol	Ceftibuten	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefiderocol	Ceftaroline	Ceftolozane	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam
Amoxicillin																								
Penicillin G																								
Penicillin V																								
Flucloxacillin																								
Feneticillin																								
Piperacillin																								
Cephalexin																								
Cefazolin																								
Cefalothin																								
Cefuroxime																								
Cefaclor																								
Cefamandole																								
Ceftibuten																								
Ceftriaxone																								
Cefotaxime																								
Ceftazidime																								
Cefepime																								
Cefiderocol																								
Ceftaroline																								
Ceftolozane																								
Meropenem																								
Imipenem																								
Ertapenem																								
Aztreonam																								

Figura 2. Reactividad cruzada entre las moléculas de beta-lactámicos. Figura adaptada de las guías holandesas (10).

1.3. Programa de Optimización de Antibióticos y su implicación en el manejo de pacientes alérgicos

Las resistencias antimicrobianas suponen una amenaza para la salud pública a nivel global. Se estima que en 2019 ocurrieron 4,95 millones de muertes asociadas a resistencias antibacterianas, de las cuales 1,27 millones fueron atribuidas a bacterias multirresistentes. Las infecciones más comunes por estas bacterias fueron las de vías respiratorias bajas con 1,5 millones de muertes. Los microorganismos más comúnmente asociados a multirresistencias y causantes de la mayoría de las muertes fueron:

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* (81).

Además de mortalidad, las consecuencias de las infecciones por patógenos con perfil de multirresistencias incluyen mayores estancias hospitalarias y costes sanitarios (81,82).

Estos datos reflejan la necesidad de aplicar políticas dirigidas a la prevención de infecciones, implementación de programas de control en los hospitales, preservar el acceso a antibióticos esenciales e investigar y desarrollar nuevas vacunas o antibióticos (81,82). En este contexto, surgen los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA).

Los PROA son programas de mejora de calidad cuyo objetivo fundamental es mejorar el manejo y resultados clínicos de los pacientes con infección (16,83). Son equipos multidisciplinares que integran programas e intervenciones con el objetivo de optimizar el uso de antibióticos en hospitales y en la comunidad (84). Además, una prescripción de mayor calidad tendrá como consecuencia directa la reducción de los efectos adversos (incluyendo la aparición de resistencias) y una reducción de interacciones farmacológicas indeseables. Finalmente, la mejora de esta prescripción se ve acompañada de una reducción de costes y de una utilización de tratamientos más coste-efectivos (16).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicó en 2010 la iniciativa 10 x '20, con el objetivo de que se desarrollaran 10 nuevos antibióticos para 2020, debido a la aparición de microorganismos multirresistentes emergentes (85). Sin embargo, para esa fecha sólo se habían comercializado ocho nuevos fármacos (ceftarolina, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, meropenem/vaborbactam, eravaciclina, dalbavancina, oritavancina y delafloxacino), y en la actualidad contamos con apenas tres más (cefiderocol, aztreonam/avibactam e imipenem/relebactam) (86,87). Con motivo de la rápida progresión de microorganismos multirresistentes y la carencia de nuevos antibióticos con actividad y eficacia significativa frente a ellos, es de vital necesidad preservar la longevidad de las opciones terapéuticas actuales (86). Además, cabe destacar que la mayoría de los nuevos antibióticos son beta-lactámicos, por lo que, a pesar de que se están desarrollando nuevas moléculas, la EAP condiciona el uso de éstas.

Como se ha expuesto anteriormente, la EAP promueve el uso de antibióticos de mayor espectro y la selección de resistencias. Es importante destacar que, frecuentemente, las reacciones no inmunológicas con sintomatología similar a la de las alergias dan lugar a

una falsa etiqueta de alergia. Por otro lado, la pérdida de la alergia con el paso del tiempo, debido a la inmunosenescencia, hace que sea posible desetiquetar a muchos pacientes. Desetiquetar se define como la eliminación de una etiqueta de alergia en pacientes que realmente no presentan dicha alergia tras la realización de una anamnesis completa y, cuando sea necesario, de otras pruebas diagnósticas (prueba de provocación oral o pruebas cutáneas) (88). Algunas guías de práctica clínica, como la de las canadienses o las holandesas, destacan la importancia de revisar estas etiquetas cada 5 años (10,37).

La OMS, en su guía de práctica clínica sobre las intervenciones de los equipos PROA, incluye desetiquetar las alergias a penicilina como estrategia clave para combatir la resistencia antimicrobiana global (89). La falta de disponibilidad de un servicio de alergología en muchos hospitales (90) genera la posibilidad de poder desetiquetar por otros profesionales que no sean alergólogos (91). Esta estrategia ha demostrado su eficacia y seguridad en algunos estudios (64,91). Las pruebas cutáneas y el test de provocación oral también constituyen un consumo de recursos considerable (91–93). Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de realizar pruebas de provocación oral sin haber realizado pruebas cutáneas previamente y por profesionales no alergólogos (48,64,94–96). Por tanto, estas estrategias podrían incluirse como parte de la actividad de los equipos PROA, para evitar el uso de antibióticos de amplio espectro y promover la administración de tratamientos de primera línea en una fase temprana de las infecciones (10,86,97–100).

La desensibilización está menos extendida, probablemente debido a la poca evidencia disponible sobre eficacia y seguridad y la falta de protocolos estandarizados, y pocos estudios de los mencionados anteriormente la incluyen como una opción para los equipos PROA. De hecho, la OMS no la incluye en su guía sobre intervenciones PROA (89). Sin embargo, otras guías de práctica clínica nacionales, como la española o la canadiense, sí que la incluyen (16,37) y varios estudios han demostrado su utilidad como estrategia PROA por demostrar mejoras en los resultados clínicos de los pacientes y menores tasas de complicaciones (98,101,102), aunque ningún estudio ha evaluado su coste-efectividad.

1.4. Proyecto ALER-PROA

En 2020, en el marco de la convocatoria competitiva de “Projectes de Millora de la Qualitat del Parc de Salut Mar”, se presentó el “Proyecto para la mejora de la prescripción de antibióticoterapia mediante la implementación de un programa integral

en pacientes etiquetados de alergia a la penicilina: proyecto ALER-PROA“ que fue premiado con una beca de tres años para su desarrollo como proyecto de mejora de calidad asistencial en el Hospital del Mar. El objetivo del proyecto es la implementación de un programa integral que permita mejorar la adecuación de las pautas antibióticas prescritas a pacientes con EAP y mejorar así su calidad asistencial. Se trata de un proyecto multidisciplinar dentro del ámbito del PROA que incluye mejorar la identificación de pacientes con antecedente de alergia, garantizando el registro correcto de alergias y su actualización en el sistema, la evaluación clínica integral del paciente con EAP por un especialista en enfermedades infecciosas, mejorar el diagnóstico de estos pacientes, asesoramiento sobre las pautas antibióticas preferibles y realización de desensibilización a pacientes en los casos necesarios.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital del Mar, como se muestra en el Anexo 1.

La presente tesis doctoral se ha realizado en el marco de este proyecto, con el objetivo de estandarizar y mejorar los protocolos de desensibilización en nuestro centro, así como ampliar la evidencia científica disponible en el ámbito de desensibilización a antibióticos. Finalmente, destacar que este proyecto fue, además, premiado con el primer premio en el año 2023 en la I Edición Premio PROA MÚTUA TERRASSA al proyecto con mayor impacto en la prevención de la Resistencia a Antibióticos.

2. Hipótesis

En la actualidad, las tasas de prevalencia de personas con EAP siguen siendo muy elevadas en la mayoría de los países y desconocidas en muchos otros, en cambio, la evidencia sobre la tolerancia de penicilinas y derivados en personas con EAP es amplia y sigue creciendo. Las consecuencias de una EAP también han sido extensamente publicadas y, por ello, esta etiqueta se considera un problema de salud pública, motivo por el que varias sociedades científicas y la OMS han incluido el manejo de pacientes con EAP en sus guías de práctica clínica. Sin embargo, este manejo es heterogéneo y, a veces, no es fácilmente implementable en los equipos PROA por falta de recursos.

La evidencia sobre la eficacia y desarrollo de las desensibilizaciones de antimicrobianos es escasa y, mayoritariamente, proviene de series de casos, por lo que es difícil conocer su eficacia y seguridad, así como la mejor forma de realizarlas, debido a una falta de protocolos estandarizados.

Los beta-lactámicos se consideran antibióticos de primera línea de tratamiento para la mayoría de las infecciones, como por ejemplo para tratar el *S. aureus* sensible a meticilina, donde presentan una eficacia muy superior a las alternativas disponibles. Además, se consideran los tratamientos de elección en infecciones bacterianas graves como las endocarditis o infecciones del sistema nervioso central. En pacientes con alergias confirmadas, o en aquellos en los que la alergia no está confirmada pero su situación clínica está comprometida para realizar el estudio de alergias, la realización de protocolos de desensibilización al antibiótico puede suponer un beneficio para pacientes EAP con infecciones bacterianas en las que los beta-lactámicos se consideran fármacos de elección. Por este motivo, se ha detectado la necesidad de profundizar en el conocimiento del proceso de desensibilización.

En base a la evidencia disponible, se plantean tres hipótesis iniciales:

1. La desensibilización es una estrategia eficaz y segura en el manejo pacientes con EAP con: a) alergia confirmada con pruebas de alergia positivas o con historial de reacciones de hipersensibilidad inmediata graves (anafilaxia) o b) pacientes sin alergia confirmada, pero en una situación clínica comprometida y necesidad del antibiótico al que presuntamente son alérgicos.
2. Los pacientes con EAP que se tratan con pautas alternativas no compuestas por beta-lactámicos tienen peores resultados clínicos que aquellos que se desensibilizan y se tratan con beta-lactámicos.

3. La implementación de las estrategias de desensibilización dentro del marco del PROA es coste-efectiva en el tratamiento de pacientes con EAP seleccionados.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Evaluar la eficacia y la seguridad de la desensibilización a antibióticos como herramienta de manejo de pacientes con alergia a antibióticos.

3.2. Objetivos secundarios

- Realizar una revisión sistemática de la literatura disponible sobre desensibilizaciones.
- Desarrollar protocolos de desensibilización a antibióticos teniendo en cuenta la evidencia científica existente.
- Comparar los resultados clínicos de pacientes con EAP a los que se han aplicado pautas de desensibilización de beta-lactámicos frente a los tratados con pautas antibióticas alternativas a los beta-lactámicos.
- Evaluar el coste-efectividad de las desensibilizaciones comparando con manejo con pautas alternativas.

4. Compendio de publicaciones

4.1. Artículo 1

Antibiotic desensitization as a potential tool in antimicrobial stewardship programs: retrospective data analysis and systematic literature review. Alicia Rodríguez-Alarcón, Jaime Barceló-Vidal, Daniel Echeverría-Esnal, Luisa Sorli, Roberto Güerri-Fernández, Sofía Martina Ramis Fernández, Adela Benitez-Cano, Elena Sendra, Inmaculada López Montesinos, Estela Membrilla-Fernández, Olivia Ferrández, Ramón Adalia, Juan Pablo Horcajada, Fernando Escolano, Silvia Gómez-Zorrilla and Santiago Grau. Expert review of anti-infective therapy 2022, VOL. 20, NO. 11, 1491–1500 <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2122443>.

ORIGINAL RESEARCH



Antibiotic desensitization as a potential tool in antimicrobial stewardship programs: retrospective data analysis and systematic literature review

Alicia Rodríguez-Alarcón^a, Jaime Barceló-Vidal^b, Daniel Echeverría-Esnal^b, Luisa Sorli^{b,c}, Roberto Güerri-Fernández^{b,c}, Sofía Martina Ramis Fernández^d, Adela Benítez-Cano^e, Elena Sendra^b, Inmaculada López Montesinos^b, Estela Membrilla-Fernández^f, Olivia Ferrández^a, Ramón Adalia^e, Juan Pablo Horcajada^{b,c}, Fernando Escolano^e, Silvia Gómez-Zorrilla^{b,c,g} and Santiago Grau, on behalf of PROA-PSMAR group.^{a,c,g}

^aPharmacy Service, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (IPAR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain; ^bInfectious Diseases Service, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (IPAR), Institut Hospital Del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain; ^cSpanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Centro de Investigación Biomedica en Red Enfermedades Infecciosas, CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ^dPediatrics Service, Hospital del Mar de Barcelona. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; ^eDepartment of Anesthesiology and Surgical Intensive Care, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain; ^fSurgery Service, Parc de Salut Mar. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) Fabra, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Objectives: Antibiotic allergy labels (AAL) are related to worse therapeutic results. Strategies to improve the management of these patients, such as the implementation of antibiotic desensitization, are essential for Antimicrobial Stewardship Programs (ASP). The aim of our study is to evaluate the efficacy and safety of antibiotic desensitization procedures for the management of patients with AAL.

Methods: A retrospective study from 2015 to 2022 was performed to describe all antibiotic desensitization conducted in our institution, within the framework of ASP. A systematic literature review using electronic databases, such as PubMed, was also done to identify studies describing antibiotic desensitization between 2000 and 2022.

Results: Sixteen antibiotic desensitization protocols were carried out in our institution. In fourteen cases, the desensitization was successfully completed, and the antibiotic could be used to treat the infection. In the systematic review, twenty-two studies were included, with a total of 202 desensitization episodes. In 97% of them, the desensitization was completed successfully. No desensitization-related mortality was observed neither in our cohort nor in literature review.

Conclusions: Antibiotic desensitization strategies should be considered a safe and effective tool that can be included in ASP for patients with a high risk of or confirmed allergy to penicillin.

ARTICLE HISTORY

Received 24 May 2022
Accepted 5 September 2022

KEYWORDS



anti-bacterial agents;
antimicrobial stewardship
programs; desensitization;
immunologic;
hypersensitivity; penicillin

1. Introduction


Antibiotics are widely used in the hospital setting, with an estimated 25–40% of admitted patients receiving treatment with these drugs [1,2]. Beta-lactams are considered the first-line treatment choice for most infections, due to their high efficacy and acceptable safety profile [1]. Penicillin allergy is associated with worse clinical outcomes, higher risk of mortality [3] and adverse effects, such as renal insufficiency, *Clostridioides difficile* infection (37%) and selection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other microorganisms [4].

A high percentage of the population, around 15–20%, is classified as allergic to penicillin [5,6]. This may lead to the use of alternative options that are less effective and safe, often associated with a broader antibiotic spectrum [1,5,7]. High rates of penicillin-allergy labeling pose a major public health

challenge, leading to the use of less effective antibiotic options and overuse of broad-spectrum antibiotics with a consequent increase in antimicrobial resistance and economic burden [8]. While more than 95% of patients labeled penicillin-allergic could probably tolerate another member of the family of penicillins [1,5,6,9], skin testing to confirm the allergy is not usually performed [5,6]. In this scenario, strategies to improve the management of patients with antibiotic allergy labels (AAL) are essential for Antimicrobial Stewardship Programs (ASP). Prior studies have demonstrated the utility of such interventions, mainly by incorporating antibiotic allergy testing into the ASP [10–13]. However, in most hospitals, when patients with AAL require antibiotics during hospitalization, skin testing is not always available. In addition, skin testing and drug provocation tests can carry the potential risk of severe, life threatening reactions in high-risk patients [14]. In

CONTACT Silvia Gómez-Zorrilla  sgomezorrilla@psmar.cat  Infectious Diseases Service, Hospital Del Mar (Barcelona, Spain), Passeig Marítim de la Barceloneta, 25–29 08003, Barcelona, Spain

Silvia Gómez-Zorrilla and Santiago Grau are joint senior authors in this work.

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2122443>

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

this context, drug desensitization could be another useful tool for ASP, especially in complicated infections such as endocarditis or central nervous system infections where beta-lactams are essential.

Antibiotic desensitization is a method of inducing drug tolerance by administering the diluted compound to the patient in progressively increasing concentrations until the required dose is reached [8]. Desensitization success rates range from 58% to 100%, although with limitations such as lack of precision concerning the reconstitution, storage, stability, and administration of the administered agent in the desensitization process, which may pose significant risks [15]. For this reason, standardized protocols are warranted [16].

Desensitization is mentioned as a valid option for treating allergic patients in the latest Scientific Statement published by the American Health Association (AHA), and most experts consider it a safe practice [17]. However, the implementation of desensitization protocols as part of an ASP is less widespread [18–20]. Since 2015, our institution, with the collaboration of infectious diseases and pharmacy departments, has piloted antibiotic desensitization protocols within the framework of the local ASP (PROA-PSMAR, Programa de Optimización de Antibióticos, Parc de Salut Mar). The aim of this study is to report experience of antibiotic desensitization in our center and to perform a systematic review of the available literature.

2. Materials and methods

2.1. Literature review

A systematic review of the literature published between January 2000 and March 2022 was conducted and reported in accordance with the quality standards described in the PRISMA 2009 checklist [21]. Studies were identified by searching electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane Plus Library and Google Scholar) for articles published in English. Using the PICO query tool to identify potentially relevant studies, we looked for AAL patients, antibiotic desensitization interventions and desensitization efficacy and safety as main outcomes. The key words used for this search were ‘desensitization,’ ‘beta-lactams,’ ‘allergy,’ ‘antibiotics,’ ‘penicillin,’ ‘cephalosporin’ and ‘carbapenem.’ All antibiotic agents in each of the above antimicrobial families were also searched individually.

Following deduplication, titles and abstracts were screened independently and blind-reviewed by two authors (A.R. and J. B.). Articles were included according to the criteria set out below. All potentially eligible papers underwent full-text review. Disagreements between reviewers were evaluated by a third reviewer (S.G-Z) and resolved by consensus.

All studies describing antibiotic desensitization were included. Exclusion criteria were publications prior to 2000; no antibiotics or beta-lactams; no description of the patient or desensitization, which means no description of patient’s clinical background and reasons for hospitalization, and no description of desensitization process, including process completion, complications or the need of antihistamine medication; no desensitization protocol included, which means no

description of antibiotic diluted bags’ preparation or administration speeds; and no description of outcomes or complications occurred during desensitization, which were the main variables required for our review.

Data were extracted from included studies using Microsoft Excel. Studies were characterized according to year of publication, setting, population, number of patients and desensitization, study design, antibiotic involved, study variables, outcomes, and complications.

2.2. Retrospective study

2.2.1. Study design and participants

A retrospective study was performed at the Hospital del Mar, a tertiary care university hospital in Barcelona (Spain) from 2015 to 2022. All patients over 18 years of age who had undergone antibiotic desensitization were selected from the pharmacy registry and included. Desensitization was indicated by the responsible physician, in accordance with the ASP. This strategy was reserved for patients with a history of severe allergy or doubtful allergy but at high risk of complications if penicillin-related antibiotics were not administered. Accordingly, desensitization was performed in: a) patients with confirmed allergy and the results of previous positive penicillin skin tests, b) patients with a history of immediate hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction), c) patients with a penicillin allergy label in whom hypersensitivity was not confirmed but who were in a compromised clinical situation and required penicillin or a penicillin-related antibiotic [1].

2.2.2. Desensitization protocol

Based on previous studies [8], different dilution bags were prepared in sterile laminar flow cabinets in the pharmacy. We prepared 11–16 bags, starting with the lowest drug concentration (1/10,000 of the usual dose) and increasing these progressively until the regular dose was reached. The protocols for each antibiotic are detailed in the supplementary material. Administration of these preparations began between 30 and 60 minutes after preparation. In all cases, the last antibiotic solution for desensitization was administered no later than 6 h after preparation.

Since desensitization strategies carry the risk of complications, all patients were transferred to an intensive care unit (ICU) and were strictly monitored and followed during desensitization. The physicians who supervised the desensitization were properly trained for the procedure and the nursing team followed a checklist provided by Pharmacy department.

2.2.3. Data collection and definitions

Demographic, clinical and epidemiological data were collected from hospital medical and nursing records and included the following: age and sex; comorbidities and severity of underlying diseases as assessed by the age-adjusted Charlson comorbidity index [22,23]. Severity of illness was calculated by Quick SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) [24] on the day of the desensitization procedure. Definition of infection was based on Centers for Disease Control and Prevention criteria [25]. Prior antibiotic exposure was defined

as administration of antibiotics for more than 48 h during hospital admission before desensitization.

Microbiological data: bacterial identification was confirmed by MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Antimicrobial susceptibility was interpreted following European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines [26]. The multi-drug-resistant (MDR) profile was defined according to current international standard definitions: Isolates were defined as MDR when they showed non-susceptibility to ≥ 1 agent in ≥ 3 antibiotic classes and as extensively drug-resistant (XDR) when they showed non-susceptibility to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 antibiotic classes [27].

Allergy history data collected included family allergy, the antibiotic involved, confirmation of allergy by skin prick test and/or intradermal skin test, date of allergy diagnosis, allergy symptoms at the time of the reaction and time elapsed since the last reaction (unknown, less than 1 year, 1 to 5 years, more than 10 years, childhood).

With respect to the desensitization procedure, the following data were collected: indication (therapeutic failure, absence of alternative treatments, severity, other), the antibiotic involved, duration of treatment after desensitization, completion of desensitization, reactions during and after desensitization, need for antihistamines.

2.2.4. Outcomes and Follow-up

The primary outcome was to evaluate the efficacy and safety of antibiotic desensitization strategies for the management of patients with AAL. Efficacy was defined as the ability to complete desensitized antibiotic for the treatment of the infection episode. Safety was defined as the absence of adverse events during and after the desensitization. Secondary outcomes were clinical cure at the end of antibiotic treatment, in-

hospital mortality, 30-days mortality and the need for rescue treatment with another antibiotic. Patients were followed up to 30 days from the date of beta-lactam desensitization.

2.3. Ethical approval

The study design was revised and approved by the Clinical Research Ethical Committee of Parc de Salut Mar (CEIC Parc de Salut Mar, registration no. 2021/9829/I). Patients gave informed consent prior to the desensitization procedure.

3. Results

3.1. Literature review

A total of 157 studies were found through the database search: 22 were included for analysis and 135 excluded (Figure 1). Thirty-seven studies were excluded because they were published before 2000, 22 did not describe a desensitization protocol or case reports, 21 did not describe any case report, two did not include the desensitization protocol, one did not describe desensitization outcomes, one desensitization was not a beta-lactam and one was not an antibiotic.

The included studies are reviewed in Table 1. Two hundred and two cases of desensitization of 54 beta-lactams: 23 (42.6%) cephalosporin, 18 (33.3%) penicillin, 10 (18.5%) carbapenem and three (5.6%) monobactam.

All studies were retrospective descriptive studies. A total of 197 (97.5%) desensitizations were successfully completed and generally well tolerated. The most common adverse event during desensitization was rash and urticarial reaction, generally mild in severity. Five patients did not complete desensitization; three patients suffered anaphylaxis, one had a generalized skin rash, and one was a pregnant patient who

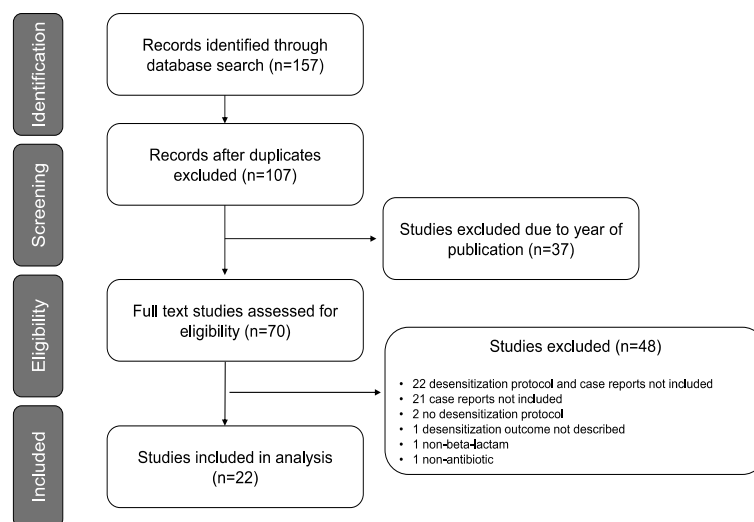


Figure 1. Flow diagram of search and study selection process.

Table 1. Literature review on beta-lactam desensitization.

Source (country)	Population	N° patients/ desensitizations	Study design	Antibiotics	Variables	Outcome	Complications
Yusin et al., 2013 (USA) [28]	Allergy background and serious infection requiring beta-lactam as their only option	12/13	Retrospective chart review	Imipenem Penicillin G Cefazidime Cefepime	Outcome Complications	Successful	None
Chen et al., 2019 (USA) [15]	Hypersensitivity reactions during or after antibiotic administration	36/61	Retrospective study	Meropenem Ampicillin Piperacillin/ Tazobactam Penicillin Cefazidime/ Avibactam, Meropenem Cefepime	Outcome Complications	59 (97%) desensitizations were successfully completed	6 rash, urticaria 2 cases of anaphylaxis ^a
Foer et al., 2019 (USA) [29]	Anaphylaxis experience and ECMO	3/3	Case reports	Cefazidime/ Avibactam, Meropenem Cefepime	Outcome Complications	Successful	None
Win et al., 2005 (USA) [30]	Positive skin test results to cephalosporins	8/8	Retrospective chart review	Cefepime Ceftriaxone Cefazolin	Time of desensitization Complications	2: 7–8 h 6: 2 h	None
Breuer et al., 2014 (ISRAEL) [31]	Allergy background	8/8	Retrospective review	Cefazidime Meropenem Aztreonam Piperacillin/ Tazobactam Cefepime Imipenem	Outcome Complications	7 successful 1 complication	1 case of anaphylaxis on day 2 after desensitization ^b
Gorman et al., 2003 (CANADA) [32]	40-year-old, benzylpenicillin allergy background (erythema)	1/1	Case report	Imipenem	Outcome Complications	Successful	None
Pham et al., 2017 (USA) [33]	Positive prick test and intradermal skin test	1/1	Case report	Penicillin	Tolerance of desensitization protocol Complications	Successful	None
Dalle et al., 2018 (BRAZIL) [34]	Pregnant women with syphilis and a diagnosis of allergy	10/10	Descriptive study	Penicillin V Benzathine penicillin	Outcome Complications	9 completed treatment	1 had urticarial reaction ^c
Jones et al., 2015 (USA) [35]	32-year-old woman with multidrug allergy	1/1	Case report	Cefaroline	Outcome Complications	Successful	None
Kuhlen et al., 2015 (USA) [36]	29-year-old pregnant woman with multiple beta-lactam allergy	1/1	Case report	Cefaroline	Outcome Complications	Successful	None
Gupta et al., 2016 (USA) [16]	History of allergy	5/5	Retrospective study	Ertapenem Ceftriaxone, Cefazidime Oxacillin	Outcome	Successful	Not described
De Maria et al., 2002 (USA) [37]	Pediatric patients with positive skin test for antimicrobial allergy	2/3	Retrospective study	Aztreonam, Cefazidime, Meropenem Fludoxacillin	Outcome	Successful	Not described
Kwong et al., 2018 (AUSTRALIA) [38]	60-year-old man with confirmed immediate hypersensitivity limited to fludoxacillin	1/1	Case report	Fludoxacillin	Outcome	Successful	Not described
Gugliani et al., 2012 (USA) [39]	Cystic fibrosis patient highly allergic to aztreonam	1/1	Case report	Aztreonam	Outcome Complications	Successful	None
Marin et al., 2018 (SPAIN) [40]	79-year-old woman with clinical suspicion of allergy to beta-lactams	1/1	Case report	Cloxacillin	Outcome Complications	Successful	None
Wilson et al., 2003 (USA) [41]	20-year-old man with cystic fibrosis and positive intradermal test to imipenem	1/1	Case report	Meropenem	Outcome Complications	Successful	None

(Continued)

Table 1. (Continued).

Source (country)	Population	N° patients/ desensitizations	Study design	Antibiotics	Variables Tolerant of desensitization	Outcome	Complications
Cenadas et al., 2012 (PORTUGAL) [42]	12-year-old boy with cystic fibrosis and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in sputum	1/1	Case report	Ceftazidime		Successful	None
Kumar et al., 2021 (AUSTRALIA) [43]	60-year-old man with penicillin anaphylaxis history and endocarditis due to <i>Abiotrophia defectiva</i>	1/1	Case report	Penicillin	Treatment completion	Successful	Not described
Staso et al., 2017 (USA) [44]	17-year-old male with mast cell activation syndrome with a history of antibiotic hypersensitivities presented with pneumonia	1/1	Case report	Ceftriaxone	Outcome Complications	Successful	None
Shah et al., 2019 (USA) [45]	30-year-old female with past medical history of mast cell activation syndrome presented with MSSA bacteremia	1/1	Case report	Cefazolin	Treatment Tolerant of Complications	Successful	None
Legere et al., 2009 (USA) [46]	Cystic fibrosis patients who underwent antibiotic desensitization between 1998 and 2009	15/52	Retrospective study	Meropenem Piperacillin/ tazobactam Ceftazidime Cefepime Cefoxitin	Outcome Complications	Successful (100% completed desensitization)	3 urticaria 1 nausea, diarrhea, erythema 1 acute respiratory failure ^a
González-García et al., 2021 (Spain) [47]	Patients admitted to their hospital who underwent beta-lactam antibiotic desensitization between 2018 and 2021	17/28	Retrospective study and literature review	Meropenem Ceftazidime Ampicillin Amoxicillin/ Clavulanate Ceftriaxone/ Tazobactam Cefepime Piperacillin/ Tazobactam Cloxacillin	Outcome Complications	27 successful 1 did not complete	1 skin rash 1 vesicular lesions with erythema

^aSix cases of rash or urticarial reaction were mild in severity and completed desensitization. Two cases that were categorized as anaphylaxis manifested urticaria, angioedema, oxygen desaturation, bronchospasm and/or hypotension and were treated with diphenhydramine, methylprednisolone and/or epinephrine. The desensitization process was prematurely aborted with resolution of symptoms in both patients. The antibiotics involved were ceftriaxone and amikacin.

^bThe antibiotic involved was ceftazidime and the patient required hospitalization in the intensive care unit.

^cPregnant patient did not complete desensitization because of a mild urticarial reaction. However, the reaction was not severe and a second penicillin desensitization was conducted and completed without complications after the second dose of penicillin.

^dFour patients had non-severe reactions, such as urticaria, erythema, nausea, and diarrhea, which resolved with diphenhydramine. One patient had acute respiratory failure and required intubation, although desensitization was not stopped and he completed the treatment.

^eOne patient had a generalized skin rash during ceftazidime desensitization and was forced to discontinue desensitization. Another patient had vesicular lesions with erythema and flaking on the arms, chest, back, armpits and thighs after completion of meropenem desensitization and did not complete antibiotic treatment.

suffered a non-severe urticarial reaction and desensitization was discontinued as a precaution due to pregnancy. However, the same patient underwent a second penicillin desensitization due to a syphilis infection without complications.

3.2. Retrospective study

A total of 16 desensitizations in 14 patients were performed at our center. The data corresponding to these patients are shown in Table 2. Ten (62.5%) women were included, median age was 74 (58–84) years with a median age-adjusted Charlson comorbidity index of 6 (2–12). The most common comorbidities were respiratory disease eight (50%) episodes, followed by cardiovascular six (37.5%) and neurologic diseases five (31.3%), diabetes mellitus five (31.3%), chronic kidney disease five (31.3%) and solid neoplasm, five (31.3%). Sources of infection are recorded in Table 2. Ten out of 16 episodes (62.5%) were bloodstream infections. In terms of site of acquisition, six out of 16 (37.5%) were hospital-acquired infections and six out of 16 (37.5%) were postoperative infections (two intrahospital pneumonia, two intraabdominal infections, one skin/soft tissue and one community-acquired osteoarticular infection).

The microbiological data are shown in Table 3. Regarding Enterobacterales, five out of nine (55.6%) were extended-spectrum beta-lactamase-producing (ESBL) strains. MDR *Pseudomonas aeruginosa* was present in one patient, and two patients had an XDR profile. Methicillin-resistant *S. aureus* was found in four patients. All *Enterococcus* isolates were *E. faecalis*.

When we analyzed previous antibiotics prescribed before desensitization, we observed that six (37.5%) cases had previously been exposed to molecules similar to those used in desensitization. The potentially allergy-triggering molecules previously used were imipenem, meropenem, ceftazidime, cefotaxime, and penicillin G.

Regarding allergy history, AAL was previously confirmed in only four (25%) cases by ID physician but not with specific allergy tests. In 10 (62.5%) cases, the patient did not know when the last allergic reaction occurred, three (18.8%) reactions occurred more than 10 years previously, two (12.5%) less than a year and one (6.3%) between one and five years previously. The clinical manifestations of allergy were six (37.5%) unknown, five (31.3%) rash, two (12.5%) anaphylaxis, one (6.3%) uvular edema, one (6.3%) fever, one (6.3%) pruritus.

The indications for desensitization were: five (31.3%) indications were due to absence of therapeutic alternative options, five (31.3%) to therapeutic failure, four (25%) to treatment optimization and two (12.5%) to severity.

With respect to tolerability, 11 (68.7%) cases showed no adverse reactions during the desensitization procedure. Three subjects (18.8%) showed some reaction: one patient suffered a mild cutaneous reaction, but desensitization was completed without problems and in the remaining two, desensitization was stopped due to anaphylactic shock in one patient, and the presence of dyspnea, rash and pruritus in the other.

Seven (43.7%) cases needed antibiotic rescue: four episodes of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infection (carbapenem-resistant) required ceftolozane/tazobactam, one episode due to toxicity required dalbavancin, and the two patients who did

not complete desensitization required amikacin and ceftazidime/avibactam.

There were no occurrences of desensitization-related mortality in our cohort. Overall, mortality during hospitalization occurred in two (12.5%) patients and both were infection-related.

4. Discussion

Desensitization can be a useful tool in the ASP setting. Overall, of the 202 episodes reviewed in the literature, a high percentage showed desensitization without complications and only five patients did not complete the whole procedure. In our series of 16 episodes, three had mild symptoms such as rash or pruritus and only two did not complete desensitization due to dyspnea and anaphylactic shock. This shows that antibiotic desensitization is well tolerated and safe. In our cohort, patients had a high age-adjusted Charlson comorbidity index (median 6), suggesting that the strategy is safe, even for complex patients with high comorbidity scores.

Drug hypersensitivity is an immunologic response to medication, classified by pathogenesis and time relative to antigen exposure. Type 1 or IgE-mediated hypersensitivity reactions are of greatest clinical concern because they occur immediately and can be severe and life-threatening [15,28]. The drug antigen interacts with IgE bound to receptors on mast cells, triggering degranulation and the release of inflammatory mediators and cytokines [15,29]. Antibodies against penicillin target the beta-lactam ring, a chemical structure common in agents belonging to the penicillin drug class [30]. Although IgE-mediated hypersensitivity reactions can be life-threatening, previous literature has demonstrated that most patients labeled as allergic to penicillin are not truly allergic [1,5,6,9]. Consistent with these studies, only 25% of patients in our cohort were based on a clinical history of high-risk allergy, although none had undergone skin testing to confirm allergy. In 37% of patients, the clinical manifestations of allergy were unknown, 62% did not know when the last allergic reaction occurred and 18% of reactions had occurred more than 10 years previously. AAL is associated with receiving suboptimal treatment using drugs that are less effective and safe [3,4] and every effort should be made to de-label AAL in clinical practice.

The aim of desensitization is to induce tolerance to a drug and prevent anaphylaxis [8]. Suboptimal doses of antigen, as low as 1/10 the optimal dose administered before an optimal dose, render mast cells and basophils unresponsive to antigens but not to other activating stimuli [29]. It is considered a valid option in patients with allergies confirmed by skin test or oral challenge and in those with a history of high-risk allergy (including previous anaphylactic reactions, previous recurrent allergic reactions or reactions to multiple beta-lactam antibiotics) [31] for whom the antibiotic to which they are allergic is the first therapeutic choice [8]. It is also indicated in patients without a confirmed allergy or history of high-risk allergy but who are in a compromised or unstable clinical situation, and in patients with severe infection where the first antibiotic option is the agent for desensitization [1].

Table 2. Case reports of desensitization performed at our hospital.

Case (Year)	Patient age/Sex	Main comorbidity	Infection: clinical presentation	Antibiotics used prior to desensitization	Desensitized Antibiotic	Duration of procedure	Desensitization Outcome	Desensitization Complications	Antihistamines	Antibiotic duration (days)	Infection outcome
1 (2018)	65/F	Pancreatic cancer	Pneumonia	Aztreonam Tigecycline Imipenem	Meropenem	3 h 45 min	Completed	Rash	Yes	10	Rescue therapy
2 (2015)	76/F	Colorectal cancer	Intraabdominal	Imipenem	Ceftolozane/ Tazobactam	3 h 30 min	Completed	None	No	10	Rescue therapy
3 (2015)	76/F	Colorectal cancer	Skin and soft tissue	None	Imipenem	3 h	Completed	None	Yes	11	Rescue therapy
4 (2018)	84/M	Chronic kidney disease	Endovascular	Vancomycin	Ceftaroline	3 h 45 min	Completed	None	No	25	Curation
5 (2019)	74/F	Ovarian cancer	Intraabdominal	Tigecycline Amikacin	Meropenem	3 h 45 min	Completed	None	No	7	Rescue therapy
6 (2018)	65/M	Hemorrhagic icterus	Pneumonia	Ciprofloxacin Tigecycline	Meropenem	3 h 45 min	Completed	None	No	7	Curation
7 (2019)	75/F	Chronic kidney disease	Endovascular	Vancomycin	Cloxacillin	3 h 30 min	Completed	None	No	15	Curation
8 (2019)	82/F	Cholangiocarcinoma	Pancreatobiliary	Aztreonam Tigecycline	Cefotaxime	4 h	Completed	None	No	14	Curation
9 (2019)	70/F	Parkinson disease	Skin and soft tissue	Aztreonam	Meropenem	3 h 45 min	Completed	None	No	6	Lost to follow-up
10 (2017)	80/M	Diabetes mellitus COPD	Endovascular	Daptomycin	Penicillin G	4 h	Completed	None	No	13	Curation
11 (2017)	80/M	Diabetes mellitus COPD	Endovascular	Daptomycin	Ceftriaxone	4 h	Completed	None	No	50	Curation
12 (2020)	70/F	Congestive heart failure	Endocarditis	Daptomycin	Ceftaroline	3 h 45 min	Completed	Rash Pruritus	Yes	7	Rescue therapy
13 (2020)	65/F	None	Meningoencephalitis	Cotrimoxazole Aztreonam	Ampicillin	4 h	Completed	None	No	8	Exitus
14 (2016)	74/F	None	Osteoarticular	Amikacin	Ciprofloxacin	2 h 40 min	Not completed	Erythema Pruritus	Yes	0	Rescue therapy
15 (2021)	58/M	Cirrhosis	Pneumonia	Levofloxacin	Meropenem	3 h 45 min	Completed	Dyspnea	No	6	Curation
16 (2021)	71/M	Chronic bronchitis	Pneumonia	Ceftazidime/avibactam Colistin	Cotrimoxazole	3 h 25 min	Not completed	Anaphylactic shock	Yes	0	Rescue therapy

Table 3. Microbiological data.

Microbiological family	Frequency, n (%) (n = 28)
Enterobacterales	9 (32.1)
<i>Enterococcus</i> spp	2 (7.1)
<i>Listeriaceae</i> spp	1 (3.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (14.3)
<i>Staphylococcus</i> spp	5 (17.8)
<i>Streptococcus</i> spp	4 (14.3)
<i>Stenotrophomonas</i> spp	1 (3.6)
Polymicrobial	7 (43.8)
MDR profile	12 (42.8)

Although desensitization is considered a safe practice [17], implementation of desensitization protocols as part of an ASP is less widespread [18–20] and the published literature on desensitization is scarce.

The advantages of desensitization are the possibility of using first-line antibiotics with fewer adverse effects and a reduction in costs. The disadvantages are the need to perform it in a strictly monitored area such as an ICU, the requirement to desensitize again if drug exposure is interrupted, and the need to desensitize for each specific agent regardless of molecular family.

The most common indications for desensitization in our hospital's experience were the absence of alternative therapeutic options and therapeutic failure. In fact, the strategy of desensitization allowed us to use first-line antibiotics and new beta-lactams in combination when there were no other options. In our cohort, desensitization also proved to be an effective strategy, even though new molecules such as ceftolozane/tazobactam or ceftaroline were being used.

The carbapenem family was the one most desensitized in our hospital (37.5%), followed by cephalosporins (31.2%). However, cross-reactivity between penicillin and cephalosporins is around 2% [1], and between 0.8 and 1% for carbapenems [32], which is attributed to the different R1 chains in their molecular structures [7,32]. This was a retrospective study and skin tests were not performed to confirm allergy, so that desensitization of patients who were not really allergic cannot be ruled out. Six patients in fact received a molecule from the same family as the desensitized agent. These molecules had a low percentage of cross-reactivity (3 carbapenem and 2 cephalosporins), so that the fact of receiving them does not rule out allergy. However, one of the previously received antibiotics was penicillin G, so that de-labeling was probably possible in this patient. Even so, skin allergy tests are not available at the time of acute infection in routine clinical practice and consequently patients with questionable allergies would benefit from desensitization.

Desensitization protocols should be included as part of an ASP [15,16,19,20]. However, as noted in this study and in the literature, the rates of confirmed allergy are low [5,6] and the addition of allergy skin testing and other delabeling procedures to ASPs would also be warranted [11–13].

Our study has certain limitations arising from the fact that the results of the review come from retrospective case series or case reports. Another limitation is that allergy was not confirmed by allergy testing in any case report or in our series. Also, most of the desensitized antibiotics were carbapenems or cephalosporins with low risk of cross-reactivity. Moreover,

reviewed studies were mainly from North America and Europe, which cannot be representative for the whole global population. Nevertheless, several strengths of this study can be highlighted. First, all information was reviewed by trained investigators. Second, this study is useful since it summarizes the published literature, as well as our hospital's experience of desensitization, and the protocols included in the supplementary material can be used in routine clinical practice. Unlike one recently published study [33], in our experience, the stability of the prepared solutions was not tested, since this information was obtained from the published literature [34]. Finally, one important strength is the inclusion of patients with high comorbidity scores, some of whom were affected by life-threatening infections.

This paper explored the safety and feasibility of antibiotic desensitization through clinical practice and literature review. The incidence of complications resulting from desensitization treatment was low, and no deaths were observed. This study can provide valuable reference for the safe and rational use of antibiotic desensitization in clinical practice. Antibiotic desensitization strategies, using standardized protocols and conducted in strictly monitored conditions, should be considered a safe procedure. The high effectivity rates and few adverse events found in literature and our clinical practice place desensitization as a tool that need to be implemented more often in ASP to improve the management of patients labeled penicillin-allergic.

5. Conclusion

Desensitization should be considered a safe and effective strategy that can be included in ASP for patients with a high risk of or confirmed allergy to penicillin. Other strategies for confirmation of allergy or de-labeling, such as directed anamnesis and bedside skin testing, should also be included in an ASP to compensate for the lack of population screening.

Acknowledgments

We would like to thank Janet Dawson for English editing. This study is part of a PhD program in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona (Spain). Silvia Gómez-Zorrilla has received a research grant from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) to support her research and the project "PI21/00509" funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and co-funded by the European Union. These data were previously presented, in part, in the 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2022), number 1673.

Funding

This paper was not funded.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Author contributions

A Rodríguez-Alarcón has substantially contributed to the conception and design of the review article and interpreting the relevant literature (1). J Barceló-Vidal has substantially contributed to the conception and design of the review article and interpreting the relevant literature (1). D Echeverría-Esnal has substantially contributed to the conception and design of the review article and interpreting the relevant literature (1). L Sorli has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). R Güerri-Fernández has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). S Martina Ramis Fernández has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). A Benítez-Cano has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). E Sendra has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). Ilópez Montesinos has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). E Membrilla-Fernández has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). O Ferrandez has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). R Adalia has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). J Pablo Horcajada has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). F Escolano has been involved in writing the review article or revised it for intellectual content (2). S Gómez-Zorrilla has substantially contributed to the conception and design of the review article and interpreting the relevant literature (1). S Grau has substantially contributed to the conception and design of the review article and interpreting the relevant literature (1).

ORCID

Alicia Rodríguez-Alarcón <http://orcid.org/0000-0002-3697-2552>
 Elena Sendra <http://orcid.org/0000-0002-4374-2173>
 Juan Pablo Horcajada <http://orcid.org/0000-0001-9873-5459>
 Silvia Gómez-Zorrilla <http://orcid.org/0000-0002-5987-068X>

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest (**) to readers.

- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *J Am Med Assoc.* 2019;321(2):188–199.
- of considerable interest. Review of evaluation and management of penicillin allergy and the importance in antimicrobial stewardship.**
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp.* 2012;36(1):33.e1–33.e30.
- Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al. Recorded penicillin allergy and risk of mortality: a population-based matched cohort study. *J Gen Intern Med.* 2019;34(9):1685–1687.
- Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *Bmj.* 2018;361:k2400.
- 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.
- Rose MT, Slavin M, Trubiano J. The democratisation of de-labelling: a review of direct oral challenge in adults with low-risk penicillin allergy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(11):1143–1153.

- Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, et al. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019;393(10167):183–198.
- Castells M, Khan DA, Phillips E. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2338–2351.
- of considerable interest. Review of management of patients with penicillin allergy label.**
- Trubiano JA, Franklin Adkinson N, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *J Am Med Assoc.* 2017;318(1):82–83.
- Estep PM, Ferreira JA, Dupree LH, et al. Impact of an antimicrobial stewardship initiative to evaluate β -lactam allergy in patients ordered aztreonam. *Am J Heal Pharm.* 2016;73(5_Supplement_1):S8–S13.
- Trubiano JA, Beekmann SE, Worth LJ, et al. Improving antimicrobial stewardship by antibiotic allergy delabeling: evaluation of knowledge, attitude, and practices throughout the emerging infections network. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(3):1–4.
- of interest. Review of current practice of antibiotic-allergic patients and emerging practices for antimicrobial stewardship programs.**
- Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy.* 2013;33(8):856–867.
- Harmon S, Richardson T, Simons H, et al. The clinical and financial impact of a pharmacist-driven penicillin skin testing program on antimicrobial stewardship practices. *Hospital Pharmacy.* 2020;55(1):58–63.
- Doña I, Torres MJ, Montañez MI, et al. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):288–298.
- Chen XJC, Fong K, Altshuler D, et al. Evaluation of pharmacy-developed antibiotic desensitization protocols. *Ann Pharmacother.* 2019;53(3):229–251.
- of interest. Study evaluating safety and successfulness of antimicrobial desensitization protocols.**
- Gupta M, Gomes JM, Irizarry J, et al. The use of standardized drug desensitization protocols at a pediatric institution. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):834–836.e5.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075–3123.
- Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, et al. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols. *Pharmacy.* 2019;7(3):112.
- of considerable interest. Antimicrobial desensitization protocols.**
- Jones BM, Jozefczyk C, Maguire C, et al. Beta-lactam allergy review: implications for antimicrobial stewardship programs. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2019;11(2):103–114.
- Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: an official American thoracic society workshop report in collaboration with the aacn, chest, cdc, and sccm. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(5):531–540.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264–269.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245–1251.
- Seymour CW, Liu ITsVX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *J Am Med Assoc.* 2016;315(8):762–774.
- CDC/NHSN. Surveillance definitions for specific type of infections. *Surveill Defin.* 2020;1–24.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 1.3 [Internet]. 2011. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.

27. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* [2012](#);18(3):268–281.
28. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, et al. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Infect Dis (Auckl).* [2013](#);58(8):1140–1148.
- **of considerable interest. Review of principle antibiotic hypersensitivity reactions, diagnosis and treatment. Review of principles of desensitization.**
29. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am.* [2009](#);29(3):585–606.
30. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med.* [2008](#);121(7):572–576.
31. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, et al. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* [2020](#);16(1):1–10.
- **of interest. Practical guidelines for the management of patients with beta-lactam allergy from Canadian society of allergy**
32. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* [2018](#);6(1):72–81.e1.
33. González-García R, Albanell-Fernández M, Aranda L, et al. Evaluation of desensitization protocols to betalactam antibiotics. *J Clin Pharm Ther.* [2021](#);46(1):1–8.
34. Trissel LA, Ashworth LD, Ashworth J. Trissel's stability of compounded formulations. 6th (United States: Apha Publications) ed. [2018](#).

4.2. Artículo 2

A retrospective case-control study to evaluate the use of beta-lactam desensitization in the management of penicillin-allergic patients: a potential strategy for Antimicrobial Stewardship Programs. Alicia Rodríguez-Alarcón, Manuela Sanz de Mena, Soukaina Sara Alanti, Daniel Echeverría-Esnal, Luisa Sorli, Elena Sendra, Adela Benítez-Cano, Estela Membrilla, Francesc Cots, Robert Güerri-Fernández, Ramón Adalia, Juan Pablo Horcajada, Fernando Escolano, Santiago Grau and Silvia Gómez-Zorrilla. Frontiers in Pharmacology 2023, VOL. 14, NO. 1260632. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1260632>.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Zul Kamal,
Shaheed Benazir Bhutto University,
Pakistan

REVIEWED BY
Islam M. Ghazi,
Long Island University-Brooklyn,
United States
Matthias Gerhard Vossen,
Medical University of Vienna, Austria

*CORRESPONDENCE
Silvia Gómez-Zorrilla,
✉ sgomezzorilla@psmar.cat

†These authors share senior authorship

RECEIVED 18 July 2023
ACCEPTED 23 October 2023
PUBLISHED 15 November 2023

CITATION
Rodríguez-Alarcón A, Sanz de Mena M,
Alanti SS, Echeverría-Esnal D, Sorli L,
Sendra E, Benítez-Cano A, Membrilla E,
Cots F, Güerri-Fernández R, Adalia R,
Horcajada JP, Escolano F, Grau S and
Gómez-Zorrilla S (2023), A retrospective
case-control study to evaluate the use of
beta-lactam desensitization in the
management of penicillin-allergic
patients: a potential strategy for
Antimicrobial Stewardship Programs.
Front. Pharmacol. 14:1260632.
doi: 10.3389/fphar.2023.1260632

COPYRIGHT
© 2023 Rodríguez-Alarcón, Sanz de
Mena, Alanti, Echeverría-Esnal, Sorli,
Sendra, Benítez-Cano, Membrilla, Cots,
Güerri-Fernández, Adalia, Horcajada,
Escolano, Grau and Gómez-Zorrilla. 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.

A retrospective case-control study to evaluate the use of beta-lactam desensitization in the management of penicillin-allergic patients: a potential strategy for Antimicrobial Stewardship Programs

Alicia Rodríguez-Alarcón¹, Manuela Sanz de Mena²,
Soukaina Sara Alanti², Daniel Echeverría-Esnal¹, Luisa Sorli^{2,3},
Elena Sendra², Adela Benítez-Cano⁴, Estela Membrilla⁵,
Francesc Cots⁶, Robert Güerri-Fernández^{2,3}, Ramón Adalia⁴,
Juan Pablo Horcajada^{2,3}, Fernando Escolano⁴, Santiago Grau^{1,3†}
and Silvia Gómez-Zorrilla^{2,3*†} on behalf of PROA-PSMAR

¹Pharmacy Service, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobial Research Group (IPAR), Hospital del Mar Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain, ²Infectious Diseases Service, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (IPAR), Hospital del Mar Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain, ³Center for Biomedical Research in Infectious Diseases Network (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ⁴Department of Anesthesiology and Surgical Intensive Care, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain, ⁵Surgery Service, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain, ⁶Management Control Department, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

Introduction: Penicillin allergy labels (PAL) are common in the hospital setting and are associated with worse clinical outcomes. Desensitization can be a useful strategy for allergic patients when alternative options are suboptimal or not available. The aim was to compare clinical outcomes of patients with PAL managed with antibiotic desensitization vs. those who received alternative non-beta-lactam antibiotic treatments.

Methods: A retrospective 3:1 case-control study was performed between 2015–2022. Cases were adult PAL patients with infection who required antibiotic desensitization; controls were PAL patients with infection managed with an alternative antibiotic treatment. Cases and controls were adjusted for age, sex, infection source, and critical or non-critical medical services.

Results: Fifty-six patients were included: 14 in the desensitization group, 42 in the control group. Compared to the control group, desensitized PAL patients had more comorbidities, with a higher Charlson index (7.4 vs. 5; $p = 0.00$) and more infections caused by multidrug-resistant (MDR) pathogens (57.1% vs. 28.6%; $p = 0.05$). Thirty-day mortality was 14.3% in the desensitized group, 28.6% in the control group ($p = 0.24$). Clinical cure occurred in 71.4% cases and 54.8% controls ($p = 0.22$). Four control patients selected for MDR strains after alternative

treatment; selection of MDR strains did not occur in desensitized patients. Five controls had antibiotic-related adverse events, including *Clostridioides difficile* or nephrotoxicity. No antibiotic-related adverse events were found in the study group. In multivariate analysis, no differences between groups were observed for main variables.

Conclusion: Desensitization was not associated with worse clinical outcomes, despite more severe patients in this group. Our study suggests that antibiotic desensitization may be a useful Antimicrobial Stewardship tool for the management of selected PAL patients.

KEYWORDS

antibiotic desensitization, penicillins, beta-lactams, antimicrobial stewardship programs, hypersensitivity, allergy

1 Introduction

Antibiotic hypersensitivity is the most commonly reported class of drug hypersensitivity (Wong et al., 2019; Macy, 2020). A high percentage of the population (15%–20%) carries a penicillin allergy label (PAL) (Blumenthal et al., 2017; Rose et al., 2020). Indeed, penicillin allergy is the leading reported antibiotic allergy and accounts for more than half of all antibiotic allergies (Macy, 2020).

Beta-lactams are among the most commonly prescribed antibiotics with numerous clinical indications and are considered the first-line therapy in many bacterial infections (Categorisation, 2019). Alternative treatments used instead of beta-lactam antibiotics in patients with PAL are less effective, are often associated with a higher frequency of adverse effects, provide unnecessary exposure to broad-spectrum antibiotics with the attendant risk of selection of multidrug-resistant (MDR) microorganisms, and are also associated with increased costs (Blumenthal et al., 2018; Blumenthal et al., 2019a; Castells et al., 2019; Shenoy et al., 2019; Blumenthal et al., 2020).

Published studies exploring the management of PAL patients are increasing (Trubiano et al., 2016; Trubiano et al., 2017a; Trubiano et al., 2017b; Rose et al., 2020; Wijnakker et al., 2023; Stone et al., 2020; Ramsey and Mustafa, 2023). Early de-labelling of PAL patients is strongly supported as one of the main actions in Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) to avoid unnecessary use of broad-spectrum antibiotics in low-risk allergic patients and to promote the administration of first-line treatment at an early stage of infection (Wijnakker et al., 2023; Ramsey and Mustafa, 2023). There are some strategies available to remove an allergy label, such as skin tests and oral provocation, as well as obtaining a complete allergy history (Trubiano et al., 2016; Trubiano et al., 2017a; Trubiano et al., 2017b; Rose et al., 2020; Stone et al., 2020). Although less widespread, antibiotic desensitization is an option in patients with confirmed or high-risk penicillin allergy (Habib et al., 2015; Paño-Pardo et al., 2022; Rodríguez-Alarcón et al., 2022). The mechanism of desensitization is to induce tolerance to the drug by administering increasing concentrations of the diluted antibiotic and to prevent anaphylaxis due to inhibition of IgE cross-linking and mast cell degranulation. For this reason, desensitization is indicated only for Ig E-mediated allergic reactions (Blumenthal et al., 2019a; Castells et al., 2019). This strategy is only useful at the time of active infection. When antibiotic treatment is stopped, it should be performed again (Rodríguez-Alarcón et al., 2022).

Prior study suggest that desensitization is well tolerated, even in complex patients with high comorbidity scores (Rodríguez-Alarcón et al., 2022). In clinical practice, the most common indications for desensitization are absence of alternative therapeutic options and therapeutic failure (Rodríguez-Alarcón et al., 2022).

We hypothesized that PAL patients who are managed with alternative non-beta-lactam antibiotic treatments have worse outcomes than those who are desensitized and treated with beta-lactams. To the best of our knowledge, this is the first study to assess this issue in a cohort of PAL patients. Previous studies have noted that prolongation of hospitalization, surgical site infection and treatment failure are costly outcomes that are increased in PAL patients (Huang et al., 2018; Stone et al., 2020). However, studies comparing desensitization to alternative treatments in PAL patients are lacking.

We conducted a 3:1 case-control study to compare the clinical outcomes and mortality of PAL patients with infection who were managed with antibiotic desensitization vs. those who were not desensitized and received alternative non-beta-lactam antibiotic treatment.

2 Materials and methods

2.1 Study design and participants

A retrospective 3:1 case-control study was conducted at a tertiary care university hospital in Barcelona (Spain), between 2015 and 2022. All adult PAL patients who required antibiotic desensitization for treatment of the infections during the study period were considered cases. In these cases, patients were managed with beta-lactam desensitization and subsequently given a beta-lactam antibiotic. They were identified through electronic medical records. The control group consisted of PAL patients with a clinical infection who required antibiotic therapy and were potentially eligible to receive a desensitization but were managed with alternative antibiotic treatment based on physician decision. The controls were selected per case, adjusted for age, sex, infection source and critical versus non-critical medical services. Controls were included consecutively starting from the initial day of the study period until the required sample size was reached.

Patients with loss to 30-day follow up or with missing data in the study outcomes were excluded. STROBE guidelines were used to report the study (Supplementary Table S1).

2.2 Desensitization protocol

An Infectious Diseases physician prescribed desensitization in selected patients. The selection was made from patients with severe or life-threatening infections for whom the physician considered that alternative treatment was not available or was suboptimal and could compromise the patient's life expectancy due to the source of infection (e.g., central nervous system) or microbiology (Shenoy et al., 2019; Paño-Pardo et al., 2022). In addition, these patients had to meet one of the following criteria: a) patients with confirmed allergy and the results of previous skin tests positive for penicillin; b) a history of immediate hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction); c) PAL with unconfirmed hypersensitivity, but in a compromised clinical situation and in need of penicillin or a penicillin-related antibiotic (Shenoy et al., 2019). These indications were stipulated based on the non-availability of assessment by allergist during the hospitalization of patients in our center.

Since desensitization strategies carry the risk of complications, all patients were transferred to an intensive care unit (ICU) and were strictly monitored and followed during the procedure. The physicians who supervised desensitization were properly trained for the procedure and the nursing team followed a checklist provided by the pharmacy department (Chen et al., 2019; Rodríguez-Alarcón et al., 2022). Desensitization bags were prepared in sterile laminar flow cabinets in the pharmacy, following predefined protocols for each antibiotic (Rodríguez-Alarcón et al., 2022). Desensitization was not associated with a delay in the administration of antibiotic therapy, since the patient received desensitization within the first few hours after it was prescribed. If the procedure had to be delayed, the patient received a single dose of the alternative antibiotic agent before desensitization to avoid delays in antibiotic administration.

2.3 Data collection and definitions

Demographic, clinical and epidemiological data were collected from hospital medical and nursing records as follows: age and sex; comorbidities and severity of underlying diseases assessed using the age-adjusted Charlson comorbidity index (Charlson et al., 1987; Charlson et al., 1994). Individual matching of three controls, whenever possible, was used with each case. Case and control groups were adjusted for age, sex, infection source (endocarditis, endovascular, intraabdominal, pancreaticobiliary, skin and soft tissue (SST), respiratory and central nervous system) and critical care vs. non-critical care unit patients. The definitions for specific types of infection were based on Centers for Disease Control and Prevention criteria (CDC/NHSN, 2020). Disease severity was calculated using quick SOFA (Seymour et al., 2016) on the day of the desensitization procedure in the study group, and on the day of initiation of alternative treatment in the control group, adjusted for the previously mentioned criteria. The MDR profile was defined according to current international standard definitions (Magiorakos et al., 2012).

Data on allergy history included date of allergy diagnosis (unknown date of allergy diagnosis, less than 1 year, 1–5 years, more than 10 years, childhood). Date of allergy diagnosis was defined as unknown when a patient had an allergy label but did

not remember when they were diagnosed. Medical confirmation of allergy, skin prick and/or intradermal testing, clinical manifestations of allergy and antibiotic involved were also collected. All patients with a delayed-type allergic reaction, such as Toxic epidermal necrolysis (TEN), belonged to the control group, as desensitization is not indicated in these patients because it is not IgE-mediated.

Data on the desensitization procedure (indication, antibiotic involved, duration, completion, reactions) were recorded as previously described (Rodríguez-Alarcón et al., 2022). Desensitization costs were calculated including antibiotic cost plus materials for preparation (bags, serums and syringes), human resources in pharmacy (pharmacy technician) and the cost of a 4-h process in an intensive care unit based on critical unit bed-day cost in Spain which is estimated to be 1,250€/day (Rodríguez Villar and Barrientos Yuste, 2014).

2.4 Outcomes and follow-up

The primary outcome variable was clinical cure. Secondary outcomes were 30-day all-cause mortality, infection-related mortality, infection-related hospital days, adverse events related to antibiotic therapy, and hospital readmission at 30 days.

Clinical cure was considered when all signs and symptoms of infection were completely resolved on the day of hospital discharge. Our study included patients with different infectious syndromes, in which length of hospitalization, duration of treatment and/or time to clinical cure can vary depending on the source of infection. For this reason, we performed a second analysis, considering clinical cure at end of treatment (EOT), defined as the resolution of all signs and symptoms of infection at the end of antimicrobial therapy.

Infection-related hospital days was defined as days from the onset of the infection until the end of infection, considered to be discontinuation of antibiotic treatment if the antibiotic was stopped during hospitalization, or hospital discharge if the patient did not finish antibiotic treatment before leaving the hospital.

Hospital readmission was assessed within 30 days of hospital discharge. Patients were followed up to 30 days.

2.5 Statistical analysis

It was not possible to calculate the sample size due to the small number of desensitization cases, since desensitization was only prescribed in selected patients. Based on recommendations from studies conducted in rare diseases, the case-control ratio of 1:3 was chosen precisely to increase the precision of the statistical analysis (Iwagami and Shinozaki, 2022). Continuous quantitative variables are presented as means and standard deviation (SD), and categorical variables as number of cases and percentages. The Student's t-test or Mann-Whitney U test were applied to compare continuous variables, and Fisher's exact test or Pearson's χ^2 test to contrast categorical variables, as appropriate. All *p*-values were 2-tailed, and statistical significance was set at <0.05 . Logistic regression models adjusted for potential confounders were fitted to assess the impact of antibiotic desensitization on outcomes (clinical cure, hospital readmission, mortality). Statistical analysis was performed using SPSS v.25.

TABLE 1 Demographic, clinical and epidemiological data.

Demographic	Desensitized group N = 14	Control group N = 42	p-value
Female	9 (64.3)	22 (52.4)	0.32
Male	5 (35.7)	20 (47.6)	0.32
Age, m (SD)	72.8 (±7.5)	73.5 (±13.8)	0.49
Comorbidities			
CHARLSON, m (SD)	7.4 (±3.3)	5 (±2.3)	0.01
Diabetes mellitus	5 (35.7)	11 (26.2)	0.36
Respiratory disease	8 (57.1)	11 (26.2)	0.04
Heart disease	6 (42.9)	12 (28.6)	0.25
Chronic kidney disease	5 (35.7)	5 (11.9)	0.05
Liver disease	3 (21.4)	3 (7.1)	0.16
Solid malignancy	5 (35.7)	10 (23.8)	0.29
Haematological neoplasm	0 (0)	1 (2.4)	0.75
Neurological disease	5 (35.7)	4 (9.5)	0.03
Critical care unit	5 (35.7)	13 (31)	0.49
Infection source			0.78
-Pulmonary	2 (14.3)	11 (26.2)	
-Intraabdominal	3 (21.4)	8 (19)	
-SST	2 (14.3)	7 (16.7)	
-Pancreaticobiliary	1 (7.1)	6 (14.3)	
-Endovascular	2 (14.3)	4 (9.5)	
-Endocarditis	3 (21.4)	3 (7.1)	
-Central nervous system	1 (7.1)	3 (7.1)	
Infection data			
Hospital-acquired	5 (35.7)	20 (47.6)	0.32
Community-acquired	9 (64.3)	22 (52.4)	0.32
Post-surgical infection	5 (35.7)	16 (38.1)	0.57
Bloodstream infection	10 (71.4)	22 (52.4)	0.17
QuickSOFA, m (SD)	0.9 (±0.9)	0.9 (±0.9)	0.84
Polymicrobial	6 (42.9)	11 (26.2)	0.19
MDR pathogens ^a	8 (57.1)	12 (28.6)	0.05

Data are presented as *n* (%), unless otherwise specified. SST: skin and soft tissue. quickSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment. MDR: multidrug-resistant.

^aAt least one MDR pathogen present in cultures. Statistical significance at *p* < 0.05.

2.6 Ethical approval

The study design was revised and approved by the Clinical Research Ethical Committee of Parc de Salut Mar (CEIC Parc de Salut Mar, registration no. 2021/9829/I). The need for written consent to participate in the study was waived due to the observational and retrospective nature of the study. However, patients who were desensitized provided written informed

consent prior to the desensitization procedure, as required by standard clinical practice.

3 Results

Fifty-six patients were included: 14 in the desensitization group and 42 in the control group. The demographic, clinical and

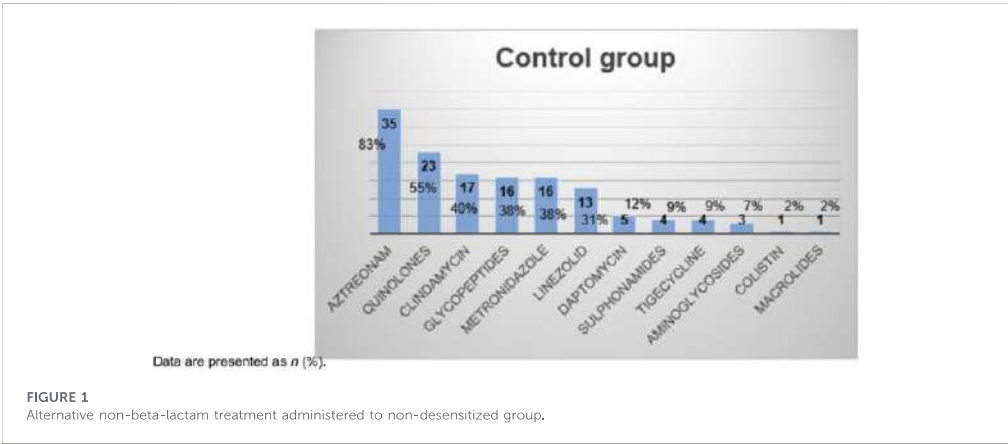


TABLE 2 Primary and secondary outcomes.

	Desensitized group N = 14	Control group N = 42	p-value
30-day all-cause mortality	2 (14.3)	12 (28.6)	0.24
In-hospital mortality	2 (14.3)	11 (26.2)	0.30
Infection-related mortality	2 (14.3)	9 (21.4)	0.44
Clinical cure (hospital discharge)	10 (71.4)	23 (54.8)	0.22
30-day hospital readmission	5 (35.7)	7 (16.7)	0.13
Antibiotic-related adverse events	0 (0)	5 (11.9)	0.22

Data are presented as n (%), unless otherwise specified. Statistical significance at $p < 0.05$.

epidemiological data are shown in Table 1. The results of desensitization were published in a previous study (Rodríguez-Alarcón et al., 2022).

No statistically significant differences in allergy data were found between groups: the dates of allergy diagnosis were as follows: unknown 41 patients (73.2%), in childhood in 3 (5.4%), more than 10 years earlier in 5 (8.9%), between 1 and 5 years earlier in 3 (5.4%), and less than 1 year earlier in 4 (7.1%). Previous clinical manifestations associated with the allergy were: unknown 34 (60.7%), rash 13 (23.2%), anaphylaxis 3 (5.4%), others 6 (10.7%) (uvular edema, dizziness, TEN).

The indications for desensitization in the study group were a lack of available alternative treatment options, failure of non-beta-lactam treatment, or the need to optimize treatment in severe infections (Rodríguez-Alarcón et al., 2022).

Regarding antibiotic treatment, Figure 1 includes alternative non-beta-lactam treatment received by control group. Table 2 shows differences in primary and secondary outcomes between the two groups.

Twelve patients were readmitted to hospital within 30 days, and five were infection-related (two in the desensitized group and three in the control group). With respect to selection of MDR strains,

none of the desensitized patients who did not previously have a MDR isolate, selected MDR pathogens after being readmitted. In contrast, four patients in the control group who did not previously have MDR pathogens, selected an MDR strain after readmission. Moreover, antibiotic-related adverse events occurred only in the control group. These were: nephrotoxicity in two patients (both related to vancomycin treatment), *Clostridioides difficile* infection in one patient, hepatotoxicity in one patient (related to teicoplanin treatment), and gastrointestinal disorders in one patient (related to levofloxacin treatment).

Univariate and multivariate analysis of the main outcome are shown in Table 3. No differences in clinical cure were observed at hospital discharge between desensitized patients and those who received an alternative treatment after adjusting for potential confounding variables. No statistically significant differences in clinical cure at EOT were found.

For secondary outcomes, 30-day all-cause mortality and 30-day hospital readmission between desensitized patients and the control group were included in the adjusted analysis (Tables 4, 5, respectively).

Number of infection-related hospital days were 36.4 (± 22.4) in the desensitization group and 16.1 (± 17.9) in the control group ($p = 0.00$). In the multiple regression model, there were associations with

TABLE 3 Univariate and multivariate analysis of variables predicting clinical cure.

Overall cohort (<i>n</i> = 56, clinical cure = 33)						
	Clinical cure (<i>N</i> = 33)	Non-clinical cure (<i>N</i> = 23)	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Age	73.85 (±12.01)	72.51 (±13.38)	0.97 (0.92–1.03)	0.36	0.98 (0.93–1.03)	0.49
Male	13 (39.4)	12 (52.2)	0.72 (0.19–2.73)	0.63		
CHARLSON index	6.06 (±2.77)	4.96 (±2.69)	1.36 (0.97–1.92)	0.07	1.30 (0.97–1.75)	0.08
Pulmonary disease	11 (33.3)	8 (34.8)	0.57 (0.12–2.79)	0.49		
Chronic kidney disease	5 (15.2)	5 (21.7)	0.17 (0.02–1.28)	0.09	0.24 (0.042–1.43)	0.12
Desensitization	10 (30.3)	4 (17.4)	0.38 (0.07–2.21)	0.28	0.54 (0.11–2.62)	0.45
Post-surgical infection	13 (39.4)	8 (34.8)	1.58 (0.36–6.88)	0.54		
Bloodstream infection	19 (57.6)	13 (56.5)	1.30 (0.30–5.60)	0.72		
QuickSOFA	0.70 (±0.81)	1.22 (±1.08)	0.42 (0.19–0.89)	0.02	0.47 (0.24–0.92)	0.03
Polymicrobial	10 (30.3)	7 (30.4)	0.77 (0.14–4.19)	0.76		
MDR microorganisms	11 (33.3)	9 (39.1)	0.45 (0.09–2.23)	0.33		

Data are presented as *n* (%), unless otherwise specified. OR: odds ratio, CI: confidence interval. quickSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment. MDR: multidrug-resistant. Statistical significance at *p* < 0.05.

TABLE 4 Univariate and multivariate analysis of variables predicting 30-day all-cause mortality.

Overall cohort (<i>n</i> = 56, 30-day all-cause mortality = 14)						
	Mortality (<i>N</i> = 14)	Non-mortality (<i>N</i> = 42)	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Age, <i>m</i> (SD)	68.05 (±12.8)	75.05 (±12.0)	0.95 (0.89–1.01)	0.10	0.95 (0.89–1.01)	0.09
Male	5 (35.7)	20 (47.6)	0.29 (0.06–1.54)	0.15	0.36 (0.08–1.59)	0.18
CHARLSON index, <i>m</i> (SD)	5.29 (±2.8)	5.71 (±2.8)	1.03 (0.77–1.37)	0.85	1.07 (0.82–1.39)	0.61
Pulmonary disease	4 (28.6)	15 (35.7)	1.34 (0.22–7.99)	0.75		
Chronic kidney disease	3 (21.4)	7 (16.7)	1.94 (0.26–14.35)	0.52		
Desensitization	2 (14.3)	12 (28.6)	3.09 (0.38–25.06)	0.29	2.83 (0.42–19.25)	0.29
Post-surgical infection	6 (42.9)	15 (35.7)	1.33 (0.29–6.06)	0.71		
Bloodstream infection	7 (50.0)	25 (59.5)	0.63 (0.11–3.56)	0.60		
QuickSOFA, <i>m</i> (SD)	1.36 (±1.0)	0.76 (±0.9)	2.04 (0.93–4.46)	0.07	1.82 (0.89–3.68)	0.09
Polymicrobial	3 (21.4)	14 (33.3)	0.67 (0.07–6.22)	0.72		
MDR pathogens	4 (28.6)	16 (38.1)	0.86 (0.10–7.33)	0.89	0.61 (0.13–2.89)	0.53

Data are presented as *n* (%), unless otherwise specified. OR: odds ratio, CI: confidence interval. quickSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment. MDR: multidrug-resistant. Statistical significance at *p* < 0.05.

age (*p* = 0.01) and CHARLSON (*p* < 0.00), but not with desensitization (*p* = 0.36).

The cost of the desensitization procedure was estimated to be approximately 250.50€ per patient. The cost of hospitalization between groups (desensitization and control groups) was not compared.

4 Discussion

The present study describes in some detail the clinical characteristics and outcomes of PAL patients with infections who were managed with beta-lactam desensitization followed by beta-lactams compared to those with infection who were treated with

TABLE 5 Univariate and multivariate analysis of variables predicting 30-day hospital readmission.

Overall cohort (n = 56, 30-day hospital readmission = 12)						
	Readmission (N = 12)	No readmission (N = 44)	Unadjusted OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Age	77.66 (±7.8)	72.11 (±13.3)	1.04 (0.93–1.17)	0.47		
Male	5 (35.7)	20 (47.6)	0.43 (0.05–3.76)	0.45		
CHARLSON index	8.50 (±3.1)	4.80 (±2.1)	2.29 (1.29–4.07)	0.00	1.91 (1.27–2.86)	0.00
Pulmonary disease	4 (28.6)	15 (35.7)	6.41 (0.63–65.00)	0.12	2.73 (0.50–14.79)	0.24
Chronic kidney disease	3 (21.4)	7 (16.7)	0.19 (0.01–4.28)	0.29	0.45 (0.05–3.94)	0.47
Desensitization	2 (14.3)	12 (28.6)	1.51 (0.06–40.23)	0.80	1.71 (0.20–14.27)	0.62
Post-surgical infection	6 (42.9)	15 (35.7)	0.50 (0.04–5.52)	0.57		
Bloodstream infection	7 (50.0)	25 (59.5)	1.59 (0.13–19.87)	0.72		
QuickSOFA	1.00 (±0.8)	0.89 (±0.9)	0.58 (0.17–1.94)	0.37		
Polymicrobial	3 (21.4)	14 (33.3)	0.24 (0.01–5.64)	0.38		
MDR microorganisms	4 (28.6)	16 (38.1)	0.58 (0.05–6.17)	0.65		

Data are presented as n (%), unless otherwise specified. OR: odds ratio, CI: confidence interval. quickSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment. MDR: multidrug-resistant. Statistical significance at $p < 0.05$.

alternative antibiotic therapy. In our study, desensitized patients had higher severity of underlying diseases as assessed by the Charlson comorbidity index. It may be assumed that physicians preferred to use a beta-lactam antibiotic in more complicated patients. Nevertheless, the desensitized group was not associated with worse clinical outcomes (clinical cure, mortality, readmissions) in adjusted analysis. Furthermore, desensitized patients had fewer adverse antibiotic events, including *C. difficile* infection and MDR selection.

Desensitization allows patients to receive more optimal treatments with higher clinical cure rates and lower mortality. In a study carried out in 2020, allergy-labelled patients who received alternative treatments were more likely to die in hospital (Krah et al., 2021). Another study evaluating mortality in recorded penicillin allergy found that that label was associated with a 14% increased risk of death, a result that is potentially modifiable by allergy testing to remove the label and better antibiotic prescribing (Blumenthal et al., 2019b). We observed a non-statistically significant trend toward clinical cure in desensitized patients. Mortality rates in our study were almost twice as high in the non-desensitized group (29% vs. 14%), which is consistent with the literature above.

Despite the fact that the desensitized group had more comorbidities, including respiratory, kidney and neurological diseases, the mortality rates in this group were lower and clinical cure was higher, although no statistically significant differences were observed, probably due to the small sample size. The study group had more severe infections, with more bloodstream or polymicrobial infections and MDR microorganisms, the latter with statistically significant differences.

Desensitization was not independently associated with hospital readmission. Duration of hospitalization attributable to infection

was longer in the desensitization group; in the adjusted analysis, it was related to age and Charlson index, but desensitization was not independently associated.

It should be noted that, despite the small sample size, the desensitization group did not select for MDR pathogens, whereas the control group did. These data should be interpreted with caution due to the small number amount of patients, but are nevertheless consistent with previous data suggesting that PAL patients treated with alternative antibiotics are more likely to have MDR infections or to be colonized with an MDR organism (Blumenthal et al., 2018; Blumenthal et al., 2019a; Castells et al., 2019; Shenoy et al., 2019; Blumenthal et al., 2020; Stone et al., 2020; Krah et al., 2021). This may be due to the broader spectrum of alternative treatments. In our cohort, we observed that the non-desensitized group frequently received broad-spectrum antibiotics. Our study suggests that this problem could be partially avoided by desensitizing patients with penicillin allergy as part of the activity of ASP.

Another interesting finding is that desensitization did not cause any adverse events related to the desensitized antibiotic, confirming that this strategy is safe. The use of alternative treatments poses a risk of antibiotic-related adverse events such as nephrotoxicity or *C. difficile*, which could complicate the course of infection. Previous studies also suggest that the use of alternative treatments in PAL patients is associated with an increased risk of adverse events (Castells et al., 2019). A high comorbidity index and chronic kidney disease did not induce antibiotic-related adverse events in the study group, which is an important finding because patients with renal insufficiency, who cannot take certain alternative treatments due to their nephrotoxicity, may be a suitable group for desensitization.

The studies carried out so far have been mainly descriptive with small sample sizes (González-García et al., 2021; Rodríguez-Alarcón et al., 2022). Based on current evidence, desensitization should be used as a last resort in the management of PAL patients. The results observed, both in our study and in the literature, provide support that this strategy can be used safely in selected patients. Our study suggests that PAL patients with severe infections for which there are no alternative options available or in whom an alternative antibiotic treatment has failed, may benefit from desensitization. Patients with serious or life-threatening infections in whom the use of alternative antibiotics may be associated with a worse clinical outcome than the use of beta-lactams are also potential candidates for receipt of desensitization. Nevertheless, it should be borne in mind that this is not a risk-free practice since it must be performed in a strictly monitored area such as the ICU, prepared in a sterile cabinet, and the desensitization procedure must be restarted if it is interrupted, or the antibiotic needs to be re-administered. Nevertheless, the time spent in the ICU is usually short (hours) and standardized protocols can be created to prevent certain risks.

In our study, one of the most commonly used antibiotics in the control group was aztreonam, a monobactam class antibiotic with good activity against gram-negative bacteria but has no activity against gram-positive or anaerobic bacteria (Ramsey and MacGowan, 2016). Although aztreonam has a beta-lactam ring, it does not have a bicyclic structure and can be safely administered in patients with penicillin or cephalosporin allergy, with the exception of ceftazidime (Castells et al., 2019). Ceftazidime and aztreonam have identical side chains and clinical cross-reactivity may occur between these antibiotics (Castells et al., 2019; Wijnakker et al., 2023). As aztreonam contains a beta-lactam ring, its inclusion in the control group may have introduced a bias toward better treatment efficacy than if only non-beta-lactam alternative antibiotics had been included. The decision to include aztreonam as an alternative treatment was based on the fact that it is not generally considered a first-line antibiotic (Ramsey and MacGowan, 2016).

The study has certain limitations derived from the fact that the results are based on a retrospective, single-center, case series study. Second, the sample size of the study group was small, due to the prescription of desensitization in selected patients. A 1:3 ratio was selected to increase the precision of the statistical analysis, based on the recommendations of studies applied in rare diseases (Iwagami and Shinozaki, 2022). Future studies with larger samples are required to confirm the optimal methodology to analyze the matter in this study. Third, due to the retrospective nature of the study and the fact that allergy testing was not routinely performed at our center, the penicillin allergy label was not confirmed in all patients, and some of them had an allergy diagnosis of more than 10 years. Confirmation that IgE-mediated hypersensitivity was still present at the time of desensitization was not possible either due to laboratory delays. While we are aware that it would be ideal to confirm allergy prior to desensitization, there are also certain differences between countries in terms of accessibility to allergists (Paño-Pardo et al., 2022), and in the context of a life-threatening infection where the patient is unstable, a full allergy anamnesis is difficult to make. If it is not possible to carry out a thorough allergy evaluation at the time,

desensitization is justified even when the allergy label cannot be confirmed, especially in patients with serious and active life-threatening infections, to avoid delaying beta-lactam administration if the patient can realistically benefit from it for the treatment of their infection (Shenoy et al., 2019; Paño-Pardo et al., 2022). Although a good attempt was made to adjust fully for few covariates, the final number of events was low, which restricts the accuracy of some estimates. There were differences in the baseline characteristics between the two study groups; more specifically, the desensitization group had higher comorbidity scores and more drug-resistant infections and these patients were also more likely to be selected for the desensitization procedure. Although it would have been interesting to conduct an economic analysis to compare the groups, this was not possible due to the retrospective nature of the study and the fact that it was impossible to obtain certain data, especially for patients during the COVID-19 pandemics. This is why we only calculated the approximate cost of desensitization.

Several strengths of this study can be highlighted. Recent interventions have focused on the process and outcomes of de-labelling through a thorough history taking, skin testing and oral challenge, but we explored a unique aspect of antibiotic allergy management: desensitization. To our knowledge, this is the first study to compare the clinical characteristics and outcomes of PAL patients treated with beta-lactams after desensitization versus those managed with alternative options. Beta-lactams are the first-line treatment in many bacterial infections and alternative non beta-lactam treatments are often less effective and associated with more adverse effects. This study provided evidence that desensitization was effective, safe, and not associated with worse clinical cure. Due to the small sample size, the results should be interpreted with caution, but the lack of robust studies in the literature makes our study an interesting starting point to present desensitization as an available option to consider in selected PAL patients that is both effective and safe. Finally, antibiotic desensitization was conducted in severely ill patients with high comorbidity scores, some of them with life-threatening infections. Despite this, the desensitization strategy in our cohort proved to be safe, with no adverse events associated with either desensitization or beta-lactams.

We believe that this study can serve as the basis for a prospective study with desensitization as the intervention.

To conclude, despite higher comorbidity scores and MDR infections, desensitization of PAL patients was not associated with worse clinical cure, higher hospital readmissions or higher mortality rates when compared to PAL patients treated with alternative antibiotics. Our results suggest that antibiotic desensitization could be a useful tool in Antimicrobial Stewardship Programs for the management of selected patients allergic to antibiotics.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The study design was revised and approved by the Clinical Research Ethical Committee of Parc de Salut Mar (CEIC Parc de Salut Mar, registration no. 2021/9829/I). The need for written consent to participate in the study was waived due to the observational and retrospective nature of the study. However, patients who were desensitized provided written informed consent prior to the desensitization procedure, as required by standard clinical practice.

Author contributions

AR-A: Conceptualization, Data curation, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Resources, Validation, Writing–original draft, Writing–review and editing. MS: Writing–review and editing, Data curation, Investigation, Resources, Validation. SA: Writing–review and editing, Investigation, Methodology, Resources, Validation. DE-E: Formal Analysis, Investigation, Methodology, Validation, Writing–review and editing. LS: Investigation, Methodology, Visualization, Writing–review and editing. ES: Data curation, Investigation, Methodology, Resources, Validation, Writing–review and editing. AB-C: Investigation, Resources, Validation, Writing–review and editing. EM: Investigation, Resources, Validation, Writing–review and editing. FC: Data curation, Methodology, Resources, Writing–review and editing. RG-F: Investigation, Methodology, Resources, Writing–review and editing. RA: Methodology, Supervision, Validation, Writing–review and editing. JH: Validation, Writing–review and editing. FE: Validation, Visualization, Writing–original draft, Writing–review and editing, Investigation, Methodology, Resources, Supervision. SG: Conceptualization, Data curation, Formal Analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing–original draft, Writing–review and editing. SG-Z: Conceptualization, Data curation, Formal Analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Resources, Supervision, Validation, Writing–original draft, Writing–review and editing.

References

- Blumenthal, K. G., Kuper, K., Schulz, L. T., Bhowmick, T., Postelnick, M., Lee, F., et al. (2020). Association between penicillin allergy documentation and antibiotic use. *JAMA Intern Med.* 180 (8), 1120–1122. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2227
- 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 (June), k2400. doi:10.1136/bmj.k2400
- Blumenthal, K. G., Lu, N., Zhang, Y., Walensky, R. P., and Choi, H. K. (2019b). Recorded penicillin allergy and risk of mortality: a population-based matched cohort study. *J. Gen. Intern Med.* 34 (9), 1685–1687. doi:10.1007/s11606-019-04991-y
- Blumenthal, K. G., Peter, J. G., Trubiano, J. A., and Phillips, E. J. (2019a). Antibiotic allergy. *Lancet* 393 (10167), 183–198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9
- Blumenthal, K. G., Wickner, P. G., Hurwitz, S., Pricco, N., Nee, A. E., Laskowski, K., et al. (2017). Tackling inpatient penicillin allergies: assessing tools for antimicrobial stewardship. *J. Allergy Clin. Immunol.* 140 (1), 154–161. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.005
- Castells, M., Khan, D. A., and Phillips, E. (2019). Penicillin allergy. *N. Engl. J. Med.* 381, 2338–2351. doi:10.1056/NEJMr1807761
- Categorisation, E. M. A. (2019). Of antibiotics in the European Union. *Eur. Med. Agency.* 31 (December), 1–73.
- CDC/NHSN (2020). Surveillance definitions for specific type of infections. *Surveill. Defin.* 1–24.
- Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J., and Gold, J. (1994). Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* 47 (11), 1245–1251. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., and MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40 (5), 373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Chen, X. J. C., Fong, K., Altschuler, D., Dubrovskaya, Y., Louie, E., Amoroso, N., et al. (2019). Evaluation of pharmacy-developed antibiotic desensitization protocols. *Ann. Pharmacother.* 53 (3), 229–251. doi:10.1177/1060028018801959
- González-García, R., Albanell-Fernández, M., Aranda, L., Gelis, S., Bartra, J., Soy Muner, D., et al. (2021). Evaluation of desensitization protocols to betalactam antibiotics. *J. Clin. Pharm. Ther.* 47 (June), 592–599. doi:10.1111/jcpt.13578

Funding

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This study was carried out as a part of our routine work.

Acknowledgments

We would like to thank Janet Dawson for English editing and Enric García-Alzorri for providing the necessary resource consumption data. This study is part of Alicia Rodríguez's PhD program in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona (Spain). Silvia Gómez-Zorrilla has received research grants unrelated with this study from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) to support her research and the project “PI21/00509” funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and co-funded by the European Union.

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.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1260632/full#supplementary-material>

- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorni, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., et al. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 36 (44), 3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- Huang, K. H. G., Cluzet, V., Hamilton, K., and Fadugba, O. (2018). The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 67 (1), 27–33. doi:10.1093/cid/ciy037
- Iwagami, M., and Shinozaki, T. (2022). Introduction to matching in case-control and cohort studies. *Ann. Clin. Epidemiol.* 4 (2), 33–40. doi:10.37737/ace.22005
- Krah, N. M., Jones, T. W., Lake, J., and Hersh, A. L. (2021). The impact of antibiotic allergy labels on antibiotic exposure, clinical outcomes, and healthcare costs: a systematic review. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 42 (5), 530–548. doi:10.1017/ice.2020.1229
- Macy, E. (2020). Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 124 (6), 550–557. Available from. doi:10.1016/j.anai.2019.12.016
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., et al. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18 (3), 268–281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- Paño-Pardo, J. R., Rodilla, E. M., Sacristan, S. C., Saldaña, J. L. C., Párraga, L. P., León, J. L. D. P., et al. (2022). Management of patients with suspected or confirmed antibiotic allergy. Executive summary of guidance from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)* 41 (3), 181–186. doi:10.1016/j.eimce.2022.08.010
- Ramsey, A., and Mustafa, S. (2023). The penicillin allergy decision rule - something new for penicillin allergy. *JAMA Intern. Med.* 183 (9), 953–954. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3936
- Ramsey, C., and MacGowan, A. P. (2016). A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J. Antimicrob. Chemother.* 71 (10), 2704–2712. doi:10.1093/jac/dkw231
- Rodríguez-Alarcón, A., Barceló-Vidal, J., Echeverría-Ensal, D., Sorli, L., Güerri-Fernández, R., Ramis Fernández, S. M., et al. (2022). Antibiotic desensitization as a potential tool in antimicrobial stewardship programs: retrospective data analysis and systematic literature review. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 20 (11), 1491–1500. doi:10.1080/14787210.2022.2122443
- Rodríguez Villar, S., and Barrientos Yuste, R. M. (2014). Long-term admission to the intensive care unit: a cost-benefit analysis. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 61 (9), 489–496. doi:10.1016/j.redar.2014.02.008
- Rose, M. T., Slavin, M., and Trubiano, J. (2020). The democratisation of de-labelling: a review of direct oral challenge in adults with low-risk penicillin allergy. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8 (11), 1143–1153. doi:10.1080/14787210.2020.1792775
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., et al. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 315 (8), 762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288
- Shenoy, E. S., Macy, E., Rowe, T., and Blumenthal, K. G. (2019). Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 321 (2), 188–199. doi:10.1001/jama.2018.19283
- Stone, C. A., Trubiano, J., Coleman, D. T., Rukasin, C. R., and Phillips, E. J. (2020). The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 75 (2), 273–288. doi:10.1111/all.13848
- Trubiano, J. A., Beekmann, S. E., Worth, L. J., Polgreen, P. M., Thursky, K. A., Slavin, M. A., et al. (2016). Improving antimicrobial stewardship by antibiotic allergy delabeling: evaluation of knowledge, attitude, and practices throughout the emerging infections network. *Open Forum Infect. Dis.* 3 (3), ofw153–4. doi:10.1093/ofid/ofw153
- Trubiano, J. A., Franklin Adkinson, N., and Phillips, E. J. (2017a). Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 318 (1), 82–83. doi:10.1001/jama.2017.6510
- Trubiano, J. A., Thursky, K. A., Stewardson, A. J., Urbancic, K., Worth, L. J., Jackson, C., et al. (2017b). Impact of an integrated antibiotic allergy testing program on antimicrobial stewardship: a multicenter evaluation. *Clin. Infect. Dis.* 65 (1), 166–174. doi:10.1093/cid/cix244
- Wijnakker, R., van Maaren, M. S., Bode, L. G. M., Bulatovic, M., Hendriks, B. J. C., Loogman, M. C. M., et al. (2023). The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin. Microbiol. Infect.* 29 (7), 863–875. doi:10.1016/j.cmi.2023.04.008
- Wong, A., Seger, D. L., Lai, K. H., Goss, F. R., Blumenthal, K. G., and Zhou, L. (2019). Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health records within a large health system. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7 (4), 1253–1260. doi:10.1016/j.jaip.2018.11.023

4.3. Artículo 3

The Cost-Effectiveness of Beta-Lactam Desensitization in the Management of Penicillin-Allergic Patients. Alicia Rodríguez-Alarcón, Santiago Grau, Silvia Gómez-Zorrilla and Carlos Rubio-Terrés. Antibiotics 2025, VOL. 14, NO. 646. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14070646>.

Article

The Cost-Effectiveness of Beta-Lactam Desensitization in the Management of Penicillin-Allergic Patients

Alicia Rodríguez-Alarcón ^{1,2} , Santiago Grau ^{1,2,3,4,*} , Silvia Gómez-Zorrilla ^{2,3,4,5}  and Carlos Rubio-Terrés ⁶

- ¹ Pharmacy Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; arodriguezalarcon@hmar.cat
- ² Medical School, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, Spain; sgomez-zorrilla@hmar.cat
- ³ Department of Medicine, Universitat Pompeu Fabra (UPF), 08003 Barcelona, Spain
- ⁴ Center for Biomedical Research in Infectious Diseases Network (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- ⁵ Infectious Diseases Department, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobial Research Group (IPAR), Hospital del Mar Research Institute, 08003 Barcelona, Spain
- ⁶ Health Value, S.L., 28034 Madrid, Spain; crubioterres@healthvalue.org
- * Correspondence: sgrau@hmar.cat

Abstract

Background/Objectives: Antibiotic management of hospitalized penicillin-allergic patients (PAPs) is associated with prolonged hospital stays, adverse reactions and treatment failure, resulting in increased healthcare costs. This study aimed to estimate the cost-effectiveness of beta-lactam desensitization (DES) in the management of PAPs. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed using a probabilistic model with 1000 s-order Monte Carlo simulations. Hospital costs (in 2025 Euros) and effectiveness outcomes (cure and survival rates) were derived from a Spanish retrospective case-control study conducted between 2015 and 2022, which included 56 PAPs (14 in the desensitization group [DES] and 42 in the control group without DES [NDES]; ratio 1:3), and collected healthcare costs per patient. **Results:** The incremental cost of the DES group was EUR 37,805 (95% CI: EUR 2023–EUR 126,785), with a 100% probability of incurring additional costs compared to the NDES group. The cure rate was 16.5% higher in the DES group (95% CI: 13.3–20.0%), and the estimated gain in life-years per patient (LYG) was 1.42 (95% CI: 1.15–1.73) versus NDES. The cost per life-year gained (LYG) with DES versus NDES was EUR 24,618 ± EUR 19,535 (95% CI: EUR 1755–EUR 73,488). The probability that DES would be cost-effective (cost per LYG < EUR 25,000 and <EUR 30,000) was 61.1% and 100%, respectively. **Conclusions:** According to this analysis, DES appears to be a cost-effective option for managing PAPs. These findings should be confirmed in clinical studies with larger sample sizes.

Keywords: desensitization; cost-effectiveness; penicillin allergy; antimicrobial stewardship programs



Academic Editor: Masafumi Seki

Received: 30 May 2025

Revised: 20 June 2025

Accepted: 23 June 2025

Published: 25 June 2025

Citation: Rodríguez-Alarcón, A.; Grau, S.; Gómez-Zorrilla, S.; Rubio-Terrés, C. The Cost-Effectiveness of Beta-Lactam Desensitization in the Management of Penicillin-Allergic Patients. *Antibiotics* **2025**, *14*, 646. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14070646>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Penicillin-allergic patients (PAPs) are common in hospital settings, as penicillin allergies labels have an estimated prevalence of 15–20% in the general population [1,2]. However, a significant proportion of these labels are inaccurate or outdated, as true IgE-mediated hypersensitivity is confirmed in less than 10% of cases upon formal allergy testing [3,4]. Despite this, the presence of a penicillin allergy label often leads clinicians to avoid beta-lactam antibiotics, resulting in the use of alternative agents that are broader-spectrum, less effective, or more toxic [1,5]. Prolonged hospital stays and higher mortality

rates are present in PAPs due to the failure of alternative treatment [6], antimicrobial resistance selection, or adverse reactions, such as *Clostridioides difficile* infection, surgical site infections, or adverse events, especially when exposed to nephrotoxic agents like vancomycin or aminoglycosides [1,3,7–11].

The economic burden of hospitalized PAPs is supposed to be higher as some studies have suggested [12,13]. This is attributed to extended lengths of stay, costlier diagnoses, and procedures and the administration of more expensive or toxic antimicrobials. In fact, hospital charges for PAPs have been reported to be approximately 9.1% higher than for non-labeled patients [12].

Desensitization (DES) may be a useful strategy for allergic patients when alternative treatments are suboptimal or unavailable [14,15]. DES is a protocolized process that induces temporary tolerance to the antibiotic through the administration of incrementally increasing doses of a diluted formulation [1,3]. Accordingly, it is possible to safely give beta-lactams to PAPs as suboptimal doses of drugs do not produce immunologic responses to allergens and avoid anaphylaxis due to inhibition of IgE cross-linking and mast cell degranulation [16]. This strategy can effectively and safely allow the use of first-line antibiotics in IgE-mediated allergic patients which poses an interesting option for antimicrobial stewardship programs (ASPs) [14]. In ASPs, one of the main goals is the early de-labeling of PAPs by performing skin tests and oral provocation as these are considered the gold-standard for allergy diagnosis [17,18], but DES is considered a valid option for high-risk patients (history of immediate severe hypersensitivity reaction or in a compromised clinical situation) or those with a confirmed allergy when alternative treatment is not available or is suboptimal and could compromise patient's life expectancy due to the source of infection [1,17]. However, the implementation of DES protocols as part of ASPs is less widespread [19–21].

In 2023, a study was published comparing clinical outcomes between PAPs treated with antibiotic DES and those who received alternative non-beta-lactam antibiotic therapies [15]. This Spanish retrospective case–control study, conducted between 2015 and 2022, included 56 PAPs (14 in the DES group and 42 in the non-desensitized control group [NDES], in a 1:3 ratio). The thirty-day mortality was 14.3% in the DES group versus 28.6% in the NDES group ($p = 0.24$). A clinical cure was achieved in 71.4% of the DES group and 54.8% of the NDES group ($p = 0.22$) [15]. Although these differences were not statistically significant, they suggest a clinically relevant trend favoring DES. These findings point toward potential improvements in patient outcomes, reduced complications, and the possibility of greater cost-effectiveness. Given the mounting pressure on healthcare systems to optimize resource allocation and promote high-value care, assessing the economic implications of DES is particularly timely. To assess this hypothesis, an economic model was developed to estimate the cost-effectiveness of beta-lactam DES in the treatment of PAPs.

2. Results

2.1. Deterministic Cost and Effectiveness Analysis

The cost per patient with DES and NDES was EUR 53,665 and EUR 14,102, respectively. Therefore, the cost per patient was EUR 39,563 higher with DES (Table 1). The cure rate with DES and NDES was 71.4% and 54.8%, respectively [15]. The survival rate with DES and NDES was 85.7% and 71.4%, respectively (Table 1).

Table 1. Cost and effectiveness data used in the economic model.

Variable	DES ¹ (Mean)	NDES ² (Mean)	Difference	Min Value	Max Value	SD	Distribution	Alpha	Beta
Cost per patient (EUR)	53,665	14,102	39,563	11,102	145,441	34,270	Gamma	1.3	29,685
Cure rate	0.714	0.548	0.166	0.133	0.199	0.017	Beta	79.9	401.6
Survival rate	0.857	0.714	0.143	0.114	0.172	0.015	Beta	82.2	492.4

¹ DES: beta-lactam desensitization; ² NDES: no desensitization.

2.2. Probabilistic Cost Analysis

The mean incremental cost per patient associated with DES, compared to NDES, was EUR 37,805 (95% CI: EUR 2023; EUR 126,785) (Table 2). The probability that the DES option entails an additional cost was estimated at 100%.

Table 2. Cost-effectiveness results for beta-lactam desensitization in PAPs.

Item	Result
Additional cost per patient (DES vs. NDES) ¹	EUR 37,805 (95% CI: EUR 2023–EUR 126,785)
Life-years gained (LYG) per patient (DES vs. NDES) ²	1.42 (95% CI: 1.15–1.73)
Cost per LYG (DES vs. NDES) ³	EUR 24,618 ± EUR 19,535 (95% CI: EUR 1755–EUR 73,488)
Probability of cost-effectiveness (cost/LYG < EUR 25,000)	61.1%
Probability of cost-effectiveness (cost/LYG < EUR 30,000)	100%

¹ DES vs. NDES: beta-lactam desensitization vs. no desensitization

¹ Additional cost per patient: the mean increase in direct hospital costs incurred when treating a PAP using beta-lactam DES, compared to standard NDES. ² Life-years gained per patient: the average number of additional years of life expected per patient as a result of receiving DES compared to NDES. ³ Cost per life-year gained: the incremental cost-effectiveness ratio calculated as the additional cost required to gain one extra year of life by using DES instead of NDES.

2.3. Probabilistic Effectiveness Analysis

Compared to NDES, the DES strategy resulted in a mean gain of 1.42 life-years (95% CI: 1.14; 1.73) in terms of average life-years gained (LYG) (Table 2).

2.4. Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis

The incremental cost per additional cure with DES versus NDES was estimated at EUR 212,493 (95% CI: EUR 15,493; EUR 634,462).

The incremental cost per life-year gained (LYG) with DES compared to NDES was EUR 24,618 ± EUR 19,535 (95% CI: EUR 1755–EUR 73,488) (Table 2). The probability that DES is cost-effective at a willingness-to-pay (WTP) threshold of <EUR 25,000 and <EUR 30,000 per LYG was 61.1% and 100%, respectively.

3. Discussion

This study presents a cost-effectiveness analysis of beta-lactam DES in the management of PAPs, a population often excluded from optimal antimicrobial therapy due to penicillin allergy labels [1,5,6]. The DES strategy was more effective than NDES in terms of both cure and survival. This finding suggests that DES may represent a clinically advantageous and economically sustainable strategy, potentially improving clinical outcomes while optimizing resource use within hospital settings.

The economic model developed here estimates a favorable cost-effectiveness profile for DES, with a 100% probability of being cost-effective at a WTP threshold of EUR 30,000 per LYG, and a 61.1% probability at the more conservative threshold of EUR 25,000. These figures are notable, as they suggest that DES not only aligns with established clinical goals (improving survival and cure rates) but may also fall within acceptable thresh-

olds of health system affordability, particularly in publicly funded settings like the Spanish National Health System, where WTP thresholds are commonly estimated between EUR 21,000 and EUR 25,000 per quality-adjusted life year (QALY) gained [22].

To our knowledge, this is the first cost-effectiveness analysis conducted to evaluate DES in hospitalized PAPs. Among the main strengths of this analysis is the fact that cost data were derived from real-world clinical practice—a case-control study that collected effectiveness and cost data between 2015 and 2022 [15]. Another strength lies in the robustness of the economic model: in the probabilistic analysis, the probability of DES being cost-effective was 100% at a willingness-to-pay threshold of EUR 30,000 per LYG, although this probability dropped to 61.1% at the EUR 25,000 threshold.

Nevertheless, several limitations must be acknowledged when interpreting the results. First and foremost is the limited sample size ($N = 56$) of the source study, which inherently restricts the statistical power to detect significant differences in clinical outcomes. As stated in Rodríguez-Alarcón et al. study, sample size calculation was not considered feasible and a ratio 1:3 was selected for increasing statistical precision, as has been carried out in clinical trials involving rare diseases [15]. While a trend toward lower 30-day mortality and higher clinical cure rates was observed in the DES group compared to the NDES group, these differences did not reach statistical significance and were previously discussed in the source study [15]. This likely reflects a Type II error due to the small cohort, as previously noted in the methodological literature [23]. Despite this, as beta-lactam desensitization may be associated with increased costs due to the need to be performed in critical care units where patients are closely monitored during the time of procedure (usually 4–6 h), we considered relevant to conduct a cost-effectiveness model to clarify this issue and increase knowledge about this strategy, as the benefits of using first-line beta-lactam antibiotics in PAPs are considerable [1,3,5–11]. Furthermore, the lack of randomization and the retrospective design raise the possibility of residual confounding. Another limitation lies in the fact that long-term follow-up of the patients could not be carried out, a situation that could either overestimate or underestimate the results of the study. The economic model applied has been based on the experience applied in rare diseases and, in others such as oncological diseases, where cohorts that are usually compared do not reach statistically significant differences.

Although cost-utility analysis may be the method of choice in some circumstances, given that quality-adjusted life years (QALYs) encompass both the quantity and quality of life, in our study we opted solely for a cost-effectiveness analysis, which analyzed the cost of gaining a year of life with the most effective option. This was carried out for the following reasons: (i) The clinical study on which the economic analysis is based provides survival data, but not utility data, as patients' quality of life data was not possible to obtain due to retrospective nature of the study. Consequently, the robust data for the economic analysis are those obtained directly from the Spanish patients in the clinical study; and (ii) Since the clinical study did not collect utility data and no data are available on Spanish patients in similar circumstances, introducing QALYs into the analysis would require making assumptions based on data from patients in other countries. This would weaken the internal validity of the economic model. Therefore, it was considered more appropriate to calculate the cost per life-year gained.

There was notable variability in prognostic factors (Charlson index, respiratory or renal disease) between the DES and NDES groups, which may explain the substantial cost difference: EUR 53,665 per patient in the DES group versus EUR 14,102 in the NDES group [15]. This cost gap might reflect underlying comorbidities rather than the DES procedure itself. This suggests that DES may have been reserved for patients with more severe infections or higher clinical risk, further complicating direct comparisons between groups. In fact, the multivariate analysis performed in Rodríguez-Alarcón et al.'s study

reflects that hospital readmission rate and length of hospital stay were related to age and the Charlson index and were not independently associated with desensitization; therefore, the difference in resource consumption may be related to the baseline characteristics of patients [15]. It would be interesting to conduct further studies with larger sample sizes that include a multivariate sensitivity analysis to assess the effect of confounding.

Moreover, while the model assumes that improved access to beta-lactam antibiotics through DES leads to better outcomes and reduced long-term costs, this assumption requires confirmation in prospective, adequately powered studies. In addition, this study is based on single-center Spanish data which may limit the generalizability of the findings to other healthcare systems with different hospital cost structures, drug pricing, and antimicrobial stewardship policies. Large-scale multicenter trials or real-world implementation studies with standardized criteria for DES eligibility would be instrumental in validating these findings and refining the economic model. It would also be useful to evaluate additional outcomes, such as antimicrobial resistance patterns, readmission rates, and patient-reported quality of life.

In conclusion, despite the limitations inherent in modeling and retrospective data analysis, the present study provides preliminary evidence supporting the cost-effectiveness of beta-lactam DES in hospitalized high-risk PAPs with a confirmed allergy or in a compromised clinical situation when alternative treatment is not available or is considered suboptimal. Given the growing emphasis on value-based healthcare and antimicrobial stewardship, DES represents a promising strategy to improve the quality and efficiency of infectious disease management. The observed results should be verified in other future studies that could include a larger number of patients.

4. Materials and Methods

A cost-effectiveness analysis was conducted using a probabilistic decision-analytic model, incorporating 1000 s-order Monte Carlo simulations to account for parameter uncertainty [23,24]. Cost variables (continuous) were modeled using gamma distributions, while probability variables (dichotomous) were modeled using beta distributions, based on the minimum and maximum values obtained from the observational study [15], in accordance with established methodological guidelines [25,26]. A deterministic analysis of the per-patient cost difference was also performed.

The analysis adopted the perspective of the Spanish National Health System, including only direct hospital costs. Both cost data (in 2025 Euros) and effectiveness outcomes (cure and survival rates) for DES and NDES were derived from a retrospective cohort study by Rodríguez-Alarcón et al. [15].

DES-related costs included antibiotic acquisition, preparation materials (infusion bags, diluents, syringes), pharmacy personnel time (pharmacy technician), and a 4 h intensive care unit (ICU) stay, based on the estimated daily ICU cost of EUR 1250 in Spain [15,27].

In the deterministic analysis, the following outcomes were compared between the DES and NDES groups: (i) mean cost per patient; (ii) cure rate; and (iii) survival rate (Table 1). The probabilistic sensitivity analysis (PSA) results were reported as (i) the mean cost savings per patient (with 95% confidence intervals); (ii) probability of cost savings with DES; (iii) LYG per patient (mean and 95% CI); (iv) incremental cost per LYG (mean and 95% CI); and (v) probability of cost-effectiveness at two (WTP) thresholds (EUR 25,000 and EUR 30,000 per LYG) (Table 2). An additional outcome estimated in the PSA was the incremental cost per additional cure with DES compared to NDES. Table 1 includes the alpha and beta parameters used in probabilistic modeling.

Life expectancy gains were estimated using the mean patient age from the observational cohort (73.3 years) [15] and life expectancy for men and women in Spain (80.3 and 85.8 years, respectively), as reported by the National Institute of Statistics [22].

5. Conclusions

According to the present study, beta-lactam desensitization (DES) appears to be a cost-effective strategy for the treatment of selected PAPs. These results should be interpreted with caution due to the exploratory nature of the study, which employed data from a previously published study that did not demonstrate statistically significant differences, likely due to the limited sample size. Further validation in clinical studies with larger populations is warranted.

Author Contributions: Conceptualization, A.R.-A., S.G. and C.R.-T.; methodology, A.R.-A., S.G. and C.R.-T.; software, C.R.-T.; validation, A.R.-A., S.G. and S.G.-Z.; formal analysis, A.R.-A., S.G. and C.R.-T.; investigation, A.R.-A., S.G. and C.R.-T.; resources, A.R.-A. and C.R.-T.; data curation, A.R.-A.; writing—original draft preparation, A.R.-A. and C.R.-T.; writing—review and editing, S.G. and S.G.-Z.; visualization, A.R.-A. and C.R.-T.; supervision, S.G. and C.R.-T.; project administration, S.G. and C.R.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study design was revised and approved by the Clinical Research Ethical Committee of Parc de Salut Mar (CEIC Parc de Salut Mar, registration no. 2021/9829/I).

Informed Consent Statement: The need for written consent to participate in the study was waived due to the observational and retrospective nature of the study. However, patients who were desensitized provided written informed consent prior to the desensitization procedure, as required by standard clinical practice.

Data Availability Statement: The original contributions presented in this study are included in the article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Acknowledgments: We would like to thank Enric García-Alzorri for providing the necessary resource consumption data. This study is part of Alicia Rodríguez's Ph.D. program in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona (Spain). During the preparation of this manuscript/study, the author(s) used ChatGPT (GPT-4, OpenAI) for the purpose of language editing. The authors have reviewed and edited the paper and take full responsibility for the content of this publication.

Conflicts of Interest: Author Carlos Rubio-Terrés was employed by the company Health Value, SL, Madrid, Spain. The remaining 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.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

PAPs	Penicillin-allergic patients
DES	Desensitization
ASP	Antimicrobial Stewardship Programs
NDES	No desensitization
LYG	Life-years gained
WTP	Willingness-to-pay
QALY	Quality-adjusted life year
ICU	Intensive care unit
PSA	Probabilistic sensitivity analysis

References

- Shenoy, E.S.; Macy, E.; Rowe, T.; Blumenthal, K.G. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2019**, *321*, 188–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rodríguez-Baño, J.; Paño-Pardo, J.R.; Alvarez-Rocha, L.; Asensio, Á.; Calbo, E.; Cercenado, E.; Cisneros, J.M.; Cobo, J.; Delgado, O.; Garnacho-Montero, J.; et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm. Hosp.* **2012**, *36*, e1–e30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Blumenthal, K.G.; Peter, J.G.; Trubiano, J.A.; Phillips, E.J. Antibiotic allergy. *Lancet* **2019**, *393*, 183–198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Trubiano, J.A.; Franklin Adkinson, N.; Phillips, E.J. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2017**, *318*, 82–83. [[CrossRef](#)]
- World Health Organization. *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) Antibiotic Book*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
- Pérez-Encinas, M.; Lorenzo-Martínez, S.; Losa-García, J.E.; Walter, S.; Tejedor-Alonso, M.A. Impact of Penicillin Allergy Label on Length of Stay and Mortality in Hospitalized Patients through a Clinical Administrative National Dataset. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2022**, *183*, 498–506. [[CrossRef](#)]
- Huang, K.H.G.; Cluzet, V.; Hamilton, K.; Fadugba, O. The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *67*, 27–33. [[CrossRef](#)]
- Blumenthal, K.G.; Kuper, K.; Schulz, L.T.; Bhowmick, T.; Postelnick, M.; Lee, F.; Walensky, R.P. Association between penicillin allergy documentation and antibiotic use. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1120–1122. [[CrossRef](#)]
- Blumenthal, K.G.; Lu, N.; Zhang, Y.; Li, Y.; Walensky, R.P.; Choi, H.K. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: Population based matched cohort study. *BMJ* **2018**, *361*, k2400. [[CrossRef](#)]
- Castells, M.; Khan David, A.; Phillips, E. Penicillin Allergy. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2338–2351. [[CrossRef](#)]
- Blumenthal, K.G.; Ryan, E.E.; Li, Y.; Lee, H.; Kuhlen, J.L.; Shenoy, E.S. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, 329–336. [[CrossRef](#)]
- Sousa-Pinto, B.; Cardoso-Fernandes, A.; Araújo, L.; Fonseca, J.A.; Freitas, A.; Delgado, L. Clinical and economic burden of hospitalizations with registration of penicillin allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2018**, *120*, 190–194.e2. [[CrossRef](#)]
- Krah, N.M.; Jones, T.W.; Lake, J.; Hersh, A.L. The impact of antibiotic allergy labels on antibiotic exposure, clinical outcomes, and healthcare costs: A systematic review. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2021**, *42*, 530–548. [[CrossRef](#)]
- Rodríguez-Alarcón, A.; Barceló-Vidal, J.; Echeverría-Esnal, D.; Sorli, L.; Güerri-Fernández, R.; Ramis Fernández, S.M.; Benítez-Cano, A.; Sendra, E.; López Montesinos, I.; Membrilla-Fernández, E.; et al. Antibiotic desensitization as a potential tool in antimicrobial stewardship programs: Retrospective data analysis and systematic literature review. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* **2022**, *20*, 1491–1500. [[CrossRef](#)]
- Rodríguez-Alarcón, A.; Sanz de Mena, M.; Alanti, S.S.; Echeverría-Esnal, D.; Sorli, L.; Sendra, E.; Benítez-Cano, A.; Membrilla, E.; Cots, F.; Güerri-Fernández, R.; et al. A retrospective case-control study to evaluate the use of beta-lactam desensitization in the management of penicillin-allergic patients: A potential strategy for Antimicrobial Stewardship Programs. *Front. Pharmacol.* **2023**, *14*, 1260632. [[CrossRef](#)]
- Castells, M. Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* **2009**, *29*, 585–606. [[CrossRef](#)]
- Paño-Pardo, J.; Moreno Rodilla, E.; Cobo Sacristan, S.; Cubero Saldaña, J.; Periañez Párraga, L.; del Pozo León, J.; Genti, P.R.; Oviedo, A.R.; Jaén, M.J.T.; Vidal-Cortes, P.; et al. Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy. Executive Summary of Guidance from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spa. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2022**, *43*, 181–186.
- Ansotegui, I.J.; Melioli, G.; Canonica, G.W.; Caraballo, L.; Villa, E.; Ebisawa, M.; Passalacqua, G.; Savi, E.; Ebo, D.; Gómez, R.M.; et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* **2020**, *13*, 100080. [[CrossRef](#)]
- Chastain, D.B.; Hutzley, V.J.; Parekh, J.; Alegro, J.V.G. Antimicrobial desensitization: A review of published protocols. *Pharmacy* **2019**, *7*, 112. [[CrossRef](#)]
- Jones, B.M.; Jozefczyk, C.; Maguire, C.; Miliken, S.; Weisz, E.E.; Bland, C.M. Beta-lactam Allergy Review: Implications for Antimicrobial Stewardship Programs. *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* **2019**, *11*, 103–114. [[CrossRef](#)]
- Wunderink, R.G.; Srinivasan, A.; Barie, P.S.; Chastre, J.; Dela Cruz, C.S.; Douglas, I.S.; Ecklund, M.; Evans, S.E.; Evans, S.R.; Gerlach, A.T.; et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: An official American thoracic society workshop report in collaboration with the aacn, chest, cdc, and sccm. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2020**, *17*, 531–540. [[CrossRef](#)]

22. INE (Instituto Nacional de Estadística). Esperanza de Vida a Diferentes Edades. Available online: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484459&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaIndicador¶m3=1259937499084#:~:text=Lascifrasdefinitivasdela,3a%C3%B1osparaloshombres (accessed on 25 June 2024).
23. Eckhardt, R.; Ulam, S.; von Neumann, J. The Monte Carlo method. *Los Alamos Sci.* **1987**, *15*, 131–146.
24. Rubio Terrés, C. Diseño estadístico de ensayos clínicos [Statistical design in clinical trials]. *Med. Clin.* **1996**, *107*, 303–309.
25. Briggs, A.; Claxton, K.; Sculpher, M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*; OUP Oxford: Oxford, UK, 2006.
26. Gray, A.; Clarke, P.; Wolstenholme, J.; Wordsworth, S. *Applied Methods of Cost–Effectiveness Analysis in Healthcare*; OUP Oxford: Oxford, UK, 2012.
27. Rodríguez Villar, S.; Barrientos Yuste, R.M. Long-term admission to the intensive care unit: A cost-benefit analysis. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* **2014**, *61*, 489–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5. Resumen global de los resultados

En primer lugar, se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre desensibilizaciones de artículos publicados en inglés desde el año 2000 hasta marzo de 2022, siguiendo los estándares PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) 2009 checklist y usando la herramienta PICO (Paciente o Población, Intervención, Comparación y Desenlace o “Outcome”) para identificar estudios potencialmente relevantes. Asimismo, se realizó un estudio retrospectivo entre 2015 y 2022 que incluyó a todos los pacientes que habían recibido una desensibilización en el Hospital del Mar durante este período. Se desarrollaron protocolos normalizados y estructurados de desensibilización que se incluyen en el Anexo 2.

Se encontraron 157 estudios, de los que sólo se incluyeron 22 en el análisis. Los motivos de exclusión fueron: 37 por año de publicación anterior al 2000, 22 no incluían el protocolo de desensibilización ni los casos reportados, 21 no describían los casos, 2 no incluían el protocolo de desensibilización, 1 no describía el resultado clínico de la desensibilización, 1 no incluía beta-lactámicos y 1 no incluía antibióticos.

En total, se revisan 202 casos de desensibilizaciones de 54 beta-lactámicos: 42,6% cefalosporinas, 33,3% penicilinas, 18,5% carbapenémicos y 5,6% monobactams. Todos los estudios eran retrospectivos. Las desensibilizaciones fueron completadas y bien toleradas en 97,5% de los casos. Los efectos adversos más comunes fueron reacciones cutáneas leves (rash, urticaria) y no se documentó ningún caso de mortalidad relacionado con la desensibilización.

Se realizaron un total de 16 desensibilizaciones en 14 pacientes en nuestro centro. Un 62,5% fueron mujeres, edad de 74 (58-84) años y con un índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad de 6 (2-12). Los focos de infección fueron variados, siendo bacteriemias un 62,5% de los episodios, 37,5% adquiridos en el hospital y 37,5% post-quirúrgicos. Con respecto a la microbiología, un 32,1% fueron Enterobacterales y, de éstos, un 55,6% fueron cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

La EAP había sido confirmada sólo en 4 casos. El 62,5% de los casos no recordaban cuando había ocurrido la última reacción alérgica, en el 18,8% había ocurrido hace más de 10 años, en el 12,5% en menos de un año y en el 6,5% había ocurrido hacía entre 5 y 10 años. Sólo en 2 casos había ocurrido una reacción anafiláctica previamente.

Las moléculas desensibilizadas fueron 5 meropenem, 2 ceftarolina, imipenem, ceftolozano/tazobactam, cloxacilina, cefotaxima, penicilina G, ceftriaxona, ampicilina, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

Las desensibilizaciones se completaron en 14 casos (87,5%) y fueron bien toleradas, sólo en 3 casos (18,8%) se observó algún efecto adverso: un caso presentó una reacción cutánea leve que no requirió la discontinuación del proceso, y en dos casos no se completó: un caso por un shock anafiláctico y el otro por disnea, rash y prurito. El caso de anafilaxia se manejó correctamente en la unidad de críticos sin repercusión para el paciente.

Las indicaciones de las desensibilizaciones fueron en un 31,3% ausencia de alternativas terapéuticas, un 31,3% fallo terapéutico, 25% optimización del tratamiento y 12,5% por gravedad de la infección. No hubo mortalidad relacionada con las desensibilizaciones en nuestra cohorte.

En segundo lugar, se realizó un estudio retrospectivo caso-control 3:1, entre 2015 y 2022, donde se incluyeron todos los pacientes con EAP que requirieron desensibilizaciones a beta-lactámicos como casos. Los controles fueron seleccionados por caso, ajustados por edad, sexo, foco de infección y críticos o no críticos. La variable principal fue la curación clínica, y como variables secundarias se incluyeron la mortalidad por cualquier causa a los 30 días, la mortalidad relacionada con la infección, la estancia hospitalaria relacionada con la infección, los efectos adversos relacionados con la terapia antibiótica y los reingresos a los 30 días.

Se presentan 14 casos frente a 42 controles, ambos grupos bien balanceados excepto por el índice de comorbilidad de Charlson (7,4 ($\pm 3,3$) vs. 5 ($\pm 2,3$), $p=0,01$), obteniendo diferencias principalmente en comorbilidades respiratorias, renales y neurológicas, y en la tasa de patógenos multirresistentes (8 (57,1%) vs. 12 (28,6%), $p=0,05$).

Los antibióticos alternativos a los beta-lactámicos en el grupo control fueron empleados mayoritariamente en combinación y fueron: aztreonam (83%), quinolonas (55%), clindamicina (40%), glicopéptidos (38%), metronidazol (38%), linezolid (31%), daptomicina (12%), sulfonamidas (9%), tigeciclina (9%), aminoglucósidos (7%), colistina (2%) y macrólidos (2%).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al estudio de alergia. Las fechas del diagnóstico de alergia eran desconocidas en la mayoría de los pacientes (73,2%) y en un 5,4% databan de la infancia. Sólo en 3 pacientes había ocurrido una anafilaxis en el pasado.

No se encontraron diferencias significativas en las variables de estudio, pero una prevalencia menor de mortalidad por cualquier causa a los 30 días en el grupo de pacientes desensibilizados (14,3% vs. 28,6%, $p=0,24$), menor mortalidad durante el ingreso (14,3% vs. 26,2%, $p=0,3$) y menor mortalidad relacionada con la infección (14,3% vs. 21,4%, $p=0,44$). La curación clínica fue mayor en el grupo de pacientes desensibilizados (71,4% vs. 54,8%, $p=0,22$) y, este grupo, no presentó ningún efecto adverso relacionado con antibióticos, mientras que en el grupo control se observaron en 5 pacientes: 2 nefrotoxicidad por vancomicina, 1 *C. difficile*, 1 hepatotoxicidad por teicoplanina y 1 alteraciones gastrointestinales por levofloxacino. Los reingresos a los 30 días fueron superiores en el grupo de casos sin alcanzar significación estadística (35,7% vs. 16,7%, $p=0,13$). En cuanto a la selección de resistencias, ninguno de los pacientes desensibilizados en los que no se había obtenido previamente aislamientos de microorganismos multirresistentes, lo seleccionaron en los reingresos posteriores. En cambio, de 4 pacientes del grupo control que no tenían un patógeno multirresistente, se obtuvieron aislamientos de bacterias mutirresistentes posteriormente.

En los análisis univariado y multivariado no se encontraron diferencias significativas en la curación clínica ni en la mortalidad por cualquier causa a los 30 días entre grupos, tras ajustar por variables potencialmente confusoras. Los reingresos estuvieron únicamente relacionados de forma independiente con el índice Charlson ($p=0,00$) y no con la desensibilización ($p=0,62$).

La estancia hospitalaria relacionada con la infección fue de 36,4 ($\pm 22,4$) días en el grupo de desensibilización frente a 16,1 ($\pm 17,9$) días en el grupo control, $p=0,00$. En el modelo de regresión múltiple, se observó una asociación con la edad ($p=0,01$) y el índice Charlson ($p<0,00$), pero no con la desensibilización ($p=0,36$).

Se estimó que el proceso de desensibilización costaba aproximadamente 250,5€ por paciente.

En el tercer estudio, se diseñó un modelo económico para estimar el coste-efectividad de la desensibilización a beta-lactámicos como tratamiento para pacientes con EAP en comparación a pacientes con EAP tratados con pautas alternativas. Se realizó un análisis de coste-efectividad, mediante un modelo probabilístico, efectuando 1.000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. También se realizó un análisis determinístico de la diferencia de costes por paciente. Los grupos de pacientes desensibilizados (DES) y sin desensibilización (SDES) fueron los del segundo estudio, de donde se extrajeron también los datos de los costes hospitalarios y tasas de efectividad.

En el análisis determinístico de costes y efectividad, el coste por paciente con DES y SDES fue de 53.665 € y 14.102 €, respectivamente. Por tanto, con DES el coste por paciente fue 39.563 € mayor. La tasa de curación con DES y SDES fue del 71,4% y 54,8%, respectivamente. La tasa de supervivencia con DES y SDES fue del 85,7% y 71,4%, respectivamente.

En el análisis probabilístico de costes, el coste medio adicional por paciente con DES, en comparación con SDES, fue de 37.805 € (IC95% 2.023; 126.785 €). La probabilidad de que la opción con DES suponga un coste adicional sería del 100%. En el análisis probabilístico de efectividad, con DES en comparación con SDES, se ganarían años de vida, en promedio 1,42 (IC95% 1,14; 1,73) Años de Vida Ganados (AVG). En el análisis probabilístico de coste-efectividad, el coste por curación adicional con DES versus SDES, ascendería a 212.493 € (IC95% 15.493; 634.462 €). El coste por AVG con DES, en comparación con SDES, sería de 24.618 € ± 19.535 € (IC95% 1.755-73.488 €). La probabilidad de que la DES sea coste-efectiva para una disponibilidad a pagar (DAP) de < 25.000 € y < 30.000 € por AVG, sería del 61,1% y 100%, respectivamente.

6. Resumen global de la discusión

La desensibilización es un proceso que consiste en la inducción de la tolerancia a un fármaco, mediante la administración de dosis diluidas de éste para, de esta forma, prevenir la anafilaxis. Las dosis del fármaco se deben preparar en cabinas de flujo laminar para garantizar la esterilidad del procedimiento y administrar en una unidad de críticos. Las desensibilizaciones pueden ser una herramienta útil en el PROA, ya que permiten mejorar los resultados de los pacientes al permitir administrar antibióticos de primera línea. Los resultados de esta tesis doctoral objetivan que esta estrategia es segura y bien tolerada.

De la revisión sistemática de 202 desensibilizaciones publicadas en la literatura, un porcentaje alto de pacientes las completaron sin complicaciones, al igual que nuestra cohorte de 16 casos, en la que los pacientes presentaban un índice de comorbilidad de Charlson elevado. Los efectos adversos fueron leves en su mayoría, excepto un caso de anafilaxia que fue manejado correctamente en la unidad de críticos. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de llevarlas a cabo en una unidad de cuidados críticos que cuente con acceso inmediato a los protocolos de anafilaxia.

Las desensibilizaciones se consideran válidas para pacientes con alergias confirmadas por pruebas cutáneas o test de provocación oral y en aquellos con un historial de alergia de alto riesgo, para aquellos para los que el antibiótico al que son alérgicos se considera la primera opción terapéutica (32,37). Además, también está indicada para pacientes sin alergia confirmada o sin historial de alergia de alto riesgo, pero que están en una situación clínica comprometida o inestable, y en pacientes con una infección severa donde el agente desensibilizado se considera la primera opción (15). En nuestra cohorte, las indicaciones más comunes fueron la ausencia de alternativas terapéuticas y el fallo terapéutico. De hecho, la estrategia de desensibilización nos permitió utilizar antibióticos de primera línea y nuevos beta-lactámicos cuando no había más opción. La tasa de finalización del proceso tan elevada demuestra que es una estrategia efectiva, incluso cuando utilizamos nuevas moléculas como ceftolozano/tazobactam o ceftarolina.

A pesar de que las reacciones de hipersensibilidad inmediatas mediadas por IgE pueden ser mortales, la literatura ha demostrado que la mayoría de los pacientes con EAP no son realmente alérgicos (15,69,70,103). De todos modos, las pruebas cutáneas no suelen estar disponibles como práctica clínica habitual en el momento de la infección

aguda (90,92,93), por consiguiente, los pacientes con alergias dudosas pueden beneficiarse de una desensibilización.

Las ventajas de las desensibilizaciones son la posibilidad de usar antibióticos de primera línea con menores efectos adversos y menores costes. En algunas infecciones, como la endocarditis o la sífilis en mujeres embarazadas, se consideran de primera elección ya que la eficacia del tratamiento con beta-lactámicos se ha demostrado considerablemente mayor que con pautas alternativas (71,104). Además, podría ser de utilidad en el manejo de infecciones por bacterias de difícil tratamiento donde la mortalidad es alta y las opciones terapéuticas son escasas, ya que las guías posicionan a los beta-lactámicos como una de las pocas opciones disponibles en la mayoría de los casos (105).

Las desventajas son la necesidad de realizarlas en áreas estrictamente monitorizadas como la UCI, el imperativo de volver a desensibilizar si la exposición al fármaco se interrumpe y el requisito de desensibilizar para cada agente específico independientemente de a qué familia molecular pertenezca.

La inclusión de las desensibilizaciones como parte de las estrategias PROA para el manejo de pacientes alérgicos no está muy extendida (74–76) y, como se refleja en la revisión sistemática realizada como parte de esta tesis, la literatura publicada es escasa, con muy pocos artículos donde se incluyan los protocolos de desensibilización, la descripción de los casos o los resultados clínicos. Sin embargo, es una práctica considerada como segura (71) y los protocolos deberían incluirse en las actividades del PROA (73,75–77), junto con otras estrategias para desetiquetar las EAP (86,98,99).

En el estudio caso-control, los pacientes desensibilizados presentaban más comorbilidades (índice Charlson de 7). Cabe esperar que los facultativos prefieran utilizar beta-lactámicos en pacientes más complicados, pero no se obtuvieron peores resultados clínicos (curación clínica, mortalidad, reingresos) en este grupo en el análisis ajustado, incluso presentaron menos efectos adversos relacionados con los antibióticos, como la infección por *C. difficile* y la selección de patógenos multirresistentes.

Las tasas de mortalidad en pacientes con EAP que reciben tratamientos alternativos son más altas, llegando incluso a un 14% de aumento en el riesgo de muerte, un porcentaje que es potencialmente modificable mejorando el diagnóstico de estos pacientes y desetiquetando a aquellos en los que la alergia no es real (35,106). En el presente estudio, se observó una tendencia, no estadísticamente significativa, hacia una mayor curación clínica en el grupo de pacientes desensibilizados y unas tasas de mortalidad en el grupo control que casi doblan las del grupo de desensibilización (29% vs. 14%),

en concordancia con la literatura comentada. No se alcanzó la significancia estadística probablemente por el pequeño tamaño muestral, pero hay que tener en cuenta que los pacientes desensibilizados se encontraban en una situación clínica más grave, dadas las diferencias en comorbilidades, gravedad de la infección, bacteriemias, infecciones polimicrobianas y microorganismos multirresistentes.

A pesar de que los reingresos y la estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de desensibilización, cuando se hizo un análisis ajustado, ésta no se asoció de manera independiente con mayores reingresos o estancia media, siendo la edad y la comorbilidad medida por el índice Charlson las únicas variables que se asociaron de forma independiente.

A pesar del tamaño muestral reducido, el grupo de desensibilizados no seleccionaron patógenos multirresistentes, mientras que el grupo control sí lo hizo. Aunque hay que interpretar estos datos con cuidado, por el tamaño muestral pequeño, concuerda con la premisa de que los pacientes con EAP tratados con antibióticos alternativos tienen más probabilidad de tener infecciones por patógenos multirresistentes o de estar colonizados por un microorganismo multirresistente (15,27,29–32,35). En nuestra cohorte, los pacientes del grupo control recibieron más antibióticos de amplio espectro en comparación con los desensibilizados, hecho que podría explicar una mayor selección de resistencias. Por este motivo, sugerimos que este problema podría ser evitado incorporando protocolos de desensibilización como actividad del PROA.

Otro descubrimiento interesante es que la desensibilización no causó efectos adversos relacionados con el antibiótico implicado. En cambio, sí se observaron algunos efectos adversos relacionados con los antibióticos alternativos, como nefrotoxicidad o hepatotoxicidad, entre otros. El uso de antibioticoterapia alternativa en pacientes con EAP aumenta el riesgo de presentar algún efecto adverso, con el consiguiente riesgo asociado de complicaciones durante el curso de la infección (32). Teniendo en cuenta que en el grupo de desensibilización había más pacientes con enfermedad renal, el dato de no haber presentado efectos adversos en este grupo, especialmente nefrotoxicidad, pone en manifiesto que los pacientes con enfermedad renal, para evitar el riesgo de nefrotoxicidad de las terapias alternativas, podrían ser un grupo apropiado para recibir una desensibilización.

En el presente estudio, uno de los antibióticos más comúnmente utilizados en el grupo control fue el aztreonam, un beta-lactámico de tipo monobactam que tiene una buena actividad frente a bacterias gram-negativas pero no frente a gram-positivas (107). Debido a que posee un anillo beta-lactámico, su inclusión en el grupo control podría

haber introducido un sesgo en cuanto a una mejor eficacia que si sólo se hubieran incluido antibióticos no beta-lactámicos, pero se decidió incluirlo en base a que, por lo general, no se considera un antibiótico de primera línea (107).

El tercer estudio presenta el primer análisis de coste-efectividad sobre la desensibilización a beta-lactámicos en pacientes hospitalizados con EAP. Utilizando datos reales del segundo estudio con una muestra limitada (N = 56), se construyó un modelo económico que muestra una probabilidad del 100 % de que la DES sea coste-efectiva con un umbral de DAP de 30.000 EUR por AVG y del 61,1 % con un umbral más conservador de 25.000 EUR por AVG. Estos valores se consideran relevantes dentro del sistema sanitario público español, donde los umbrales de DAP suelen estar entre 21.000 y 25.000 EUR por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) (108).

La presente tesis no está exenta de limitaciones. Entre ellas, destacan el hecho de que los resultados de la revisión sistemática proceden de series de casos retrospectivos o *case reports*. La alergia no fue confirmada mediante test específicos de alergia en ningún caso de la revisión ni de nuestra cohorte. Adicionalmente, los estudios revisados fueron principalmente de Norte América y Europa, por lo que no son representativos de toda la población mundial.

En nuestra cohorte, sólo un 25% de pacientes tenían un historial de alergia de alto riesgo, aunque ninguno de ellos tenía pruebas cutáneas que lo confirmaran. Un 37% de los casos desconocían las manifestaciones clínicas de su alergia, el 62% no sabía cuándo había tenido la última reacción alérgica y en el 18% de los casos esta reacción había ocurrido hacía más de 10 años. Según las guías de práctica clínica y las escalas de estratificación de riesgo, estos pacientes habrían sido categorizados como bajo riesgo (15,37,38,60–63). Además, los antibióticos más desensibilizados fueron los carbapenémicos, seguido de las cefalosporinas, a pesar de que la reactividad cruzada entre éstos y las penicilinas es del 1 y 2%, respectivamente (15,78). Adicionalmente, seis pacientes habían recibido previamente una molécula de la misma familia que la implicada en su desensibilización, siendo mayoritariamente carbapenémicos y cefalosporinas, por tanto, dada la baja reactividad cruzada, el hecho de haber recibido estas moléculas no descarta la veracidad de la EAP. Sin embargo, un paciente había recibido previamente penicilina G, por lo que desetiquetar habría podido ser posible en este paciente.

Dado que el número de pacientes de nuestro estudio con situación inestable o crítica era elevado, en un porcentaje importante la alergia no estaba confirmada y, por lo tanto,

la tolerancia a la desensibilización podría ser más baja en pacientes con EAP confirmada, lo cual supone un posible problema de validez externa del estudio.

Las limitaciones del segundo estudio derivan del hecho de que los resultados están basados en un estudio retrospectivo, en un único centro y de una serie de casos. El tamaño muestral es reducido debido a la prescripción de la desensibilización únicamente en pacientes seleccionados. Para mitigar esta limitación y aumentar la precisión del análisis estadístico, se seleccionó una ratio 1:3 en base a las recomendaciones de los estudios aplicados en enfermedades raras (109). Otra limitación es que no se realizaron pruebas de alergia de rutina para confirmar la EAP antes de realizar las desensibilizaciones, pero existen algunas diferencias entre países en términos de acceso a servicios de alergología (38), además, en el contexto de infecciones potencialmente mortales en las que los pacientes están inestables, una anamnesis completa sobre la alergia es difícil de realizar. Si no es posible una evaluación completa de la alergia, la desensibilización está justificada, especialmente en pacientes con infecciones graves potencialmente mortales, para evitar el retraso en la administración del beta-lactámico cuando se pueden beneficiar considerablemente de utilizarlo para su infección (15,38). Por último, cabe destacar que los grupos presentaban diferencias, los pacientes desensibilizados tenían más comorbilidades y más infecciones por patógenos multirresistentes, por ello eran más propensos a ser elegidos para desensibilizarse.

Las limitaciones del tercer estudio proceden del tamaño muestral limitado comentado anteriormente y la falta de significación estadística en las variables de curación clínica y mortalidad del segundo estudio, lo que podría generar errores de tipo II, como se ha reflejado previamente en la literatura (110). Otra limitación es la falta de aleatorización y el diseño retrospectivo que podrían suponer un riesgo de confusión residual. Además, no fue posible realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes, lo que podría subestimar o sobreestimar los resultados del estudio. El diseño y aplicación del modelo económico se ha basado en la experiencia publicada en la literatura para estudios de enfermedades raras, donde las cohortes que se comparan habitualmente no alcanzan diferencias estadísticas significativas (109,111). Otra limitación es que no se recogieron datos de calidad de vida, lo que impidió realizar un análisis de coste-utilidad basado en AVAC. Se optó por el análisis de coste-efectividad (coste por AVG), ya que se disponía solo de datos de supervivencia, y utilizar datos de otros países habría debilitado la validez interna del modelo. Por último, la variabilidad significativa en comorbilidades (índice de Charlson, enfermedades respiratorias o renales) entre los grupos DES y SDES, con un coste por paciente de 53.665 EUR en el grupo DES frente a 14.102 EUR

en el grupo NDES, probablemente esté relacionada con las características clínicas de los pacientes más que con la desensibilización en sí, como se puede observar en el análisis multivariado del segundo estudio donde los reingresos y la estancia hospitalaria se relacionaron más con la edad y el índice de Charlson que con la desensibilización.

En el primer estudio se destacan varias fortalezas. En primer lugar, toda la información fue revisada por investigadores con experiencia. En segundo lugar, es un estudio útil puesto que resume la literatura publicada, junto con la experiencia de nuestro hospital con las desensibilizaciones e incluye protocolos que pueden ser utilizados en la práctica clínica habitual, que se encuentran en el Anexo 2. Finalmente, otra fortaleza importante es la inclusión de pacientes con altos índices de comorbilidad, algunos de ellos afectados por infecciones graves que pueden ser mortales.

Las fortalezas del segundo trabajo son destacables. Recientemente, numerosos trabajos se han centrado en el proceso y resultados de desetiquetar pacientes con EAP mediante una anamnesis completa, pruebas cutáneas y exposición oral controlada, pero nosotros exploramos un aspecto único del manejo de la alergia a los antibióticos: la desensibilización. Se trata del primer estudio publicado que compara las características y resultados clínicos de los pacientes con EAP tratados con beta-lactámicos tras desensibilización frente a antibióticos alternativos. Este estudio proporciona evidencia de que las desensibilizaciones fueron efectivas, seguras y no asociadas a peores resultados clínicos, aunque debido al pequeño tamaño muestral, estos datos deben tomarse con cautela. Sin embargo, la falta de estudios robustos en la literatura sobre este tema hace que nuestro estudio sea un punto de partida interesante para considerar la desensibilización como una opción disponible efectiva y segura en el manejo de pacientes con EAP, incluso en pacientes complicados con infecciones severas, alto nivel de comorbilidades e incluso infecciones potencialmente mortales.

Respecto a las fortalezas del tercer estudio, cabe destacar que es el primer análisis coste-efectividad de la desensibilización a beta-lactámicos y el hecho de que los costes por paciente se obtuvieron de un estudio en práctica clínica. Otra fortaleza de este estudio es la robustez del modelo económico, ya que, en el análisis probabilístico, la probabilidad de que la desensibilización sea una opción coste-efectiva fue del 100% para una DAP de 30.000 € por AVG, aunque bajaría hasta el 61,1% para una DAP de 25.000 € por AVG.

7. Conclusiones

1. La desensibilización se ha mostrado como una estrategia eficaz y segura que podría incluirse en el PROA para pacientes con alergia a penicilina confirmada o de alto riesgo.
2. A pesar de índices altos de comorbilidades e infecciones por patógenos multirresistentes, la desensibilización no estuvo asociada a una peor curación clínica, mayor número de reingresos o tasas de mortalidad más elevadas en comparación con pacientes con EAP que recibieron antibióticos alternativos.
3. La desensibilización a beta-lactámicos es una estrategia coste-efectiva para el tratamiento de pacientes con EAP seleccionados.
4. Se requieren futuros estudios con muestras más amplias para confirmar la metodología más adecuada para el análisis de estos datos.

8. Futuras líneas de investigación

La presente tesis pone en manifiesto la limitada disponibilidad de evidencia sobre el proceso de desensibilización de beta-lactámicos, por lo que, en primer lugar, se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para demostrar los resultados de esta estrategia y qué pacientes se podrían beneficiar de ella, así como la disponibilidad en la literatura de más protocolos de desensibilización, con datos sobre preparación, administración, almacenamiento y estabilidad de todos los antibióticos disponibles. De esta forma, sería más sencillo de implementar su práctica como parte de la actividad PROA y obtener tamaños de muestra más amplios.

Por otro lado, se ha destacado la falta de recursos y la poca accesibilidad a servicios de alergología en gran número de hospitales, así como un déficit en el screening de la población en general, por tanto, sería interesante aumentar la evidencia sobre desetiquetar sin necesidad de realizar pruebas cutáneas, así como de los criterios de bajo riesgo de alergia para poder re-exponer a los pacientes a los antibióticos, especialmente en fases precoces de la infección para beneficiarse antes de antibióticos de primera línea. Además, esto ayudaría a una mejora en el screening de la población más vulnerable, de niveles socioeconómicos más bajos, que no han tenido acceso a estas pruebas y cuyo seguimiento al alta es irregular.

Actualmente existe poca información en la literatura sobre el manejo de las reacciones retardadas. En las SCAR, está contraindicado administrar el antibiótico implicado, sin embargo, no hay suficiente evidencia sobre las reacciones cutáneas leves de aparición tardía. Dado que el test de provocación oral no está validado en este tipo de reacciones puesto que el resultado no se podría obtener en un día, no es posible descartar con certeza la alergia, lo que impide desetiquetar a estos pacientes a pesar de presentar manifestaciones clínicas leves. Por lo tanto, se considera que una futura línea de investigación es ampliar la evidencia científica actual sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con antecedente de alergia retardada a los antibióticos.

Dada la etiología tan heterogénea de los tipos de alergia, con sintomatología similar entre ellas, resulta complicado diferenciar si una alergia es mediada por IgE o no y, por tanto, acertar completamente en su manejo. Existen otras pruebas como el test de activación de basófilos o el test de transformación linfocitaria, pero la evidencia sobre su indicación, interpretación y utilidad es escasa, y no son pruebas accesibles para muchos centros. Sería interesante indagar más en la utilidad de éstas y otras pruebas disponibles.

Otro posible campo de investigación podría ser el manejo de pacientes alérgicos a otros antibióticos no beta-lactámicos, ya que apenas existen publicaciones al respecto y no está reflejado en ninguna guía de práctica clínica.

Los análisis coste-efectividad son importantes para evaluar e implementar estrategias dentro de los equipos PROA, para identificar qué estrategias son más efectivas y se deben priorizar. Serían de utilidad más estudios evaluando la metodología más adecuada para realizarlos dentro de este ámbito.

9. Bibliografía

1. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO. 1972;498.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9.
3. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):126–38.
4. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9.
6. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019;393(10167):183–98.
7. Castells, Mariana; Khan, David A; Phillips E. Penicillin Allergy. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:2338–51.
8. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(2):188–99.
9. Friedmann PS, Arden-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):291–6.
10. Wijnakker R, van Maaren MS, Bode LGM, Bulatovic M, Hendriks BJC, Loogman MCM, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2023;29(7):863–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.008>
11. Turner VM, Mabbott NA. Ageing adversely affects the migration and function of marginal zone B cells. *Immunology*. 2017;151(3):349–62.
12. De Bourcy CFA, Lopez Angel CJ, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):1105–10.
13. Sugahara H, Okai S, Odamaki T, Wong CB, Kato K, Mitsuyama E, et al. Decreased taxon-specific IgA response in relation to the changes of gut microbiota composition in the Elderly. *Front Microbiol*. 2017;8(SEP):1–8.
14. Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, et al. Allergological study of 565 elderly patients previously labeled as allergic to penicillins. *J Asthma Allergy*. 2019;12:421–35.
15. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(2):188–99.

16. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(1).
17. EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. *European Medicines Agence*. 2019;31(December):1–73.
18. Blumenthal KG, Wickner PG, Hurwitz S, Pricco N, Nee AE, Laskowski K, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(1):154–161.e6.
19. Rose MT, Slavin M, Trubiano J. The democratisation of de-labelling: a review of direct oral challenge in adults with low-risk penicillin allergy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;0(0).
20. Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;124(6):550–7.
21. Chow TG, Alvarez KS, Harms M, Pengetnze Y, Khan DA. The Association of Social Determinants of Health and Penicillin Allergy Labels: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;ciaf153.
22. Luintel A, Healy J, Blank M, Luintel A, Dryden S, Das A, et al. The global prevalence of reported penicillin allergy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* [Internet]. 2025;90(2):106429. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106429>
23. Lee EY, Copaescu AM, Trubiano JA, Phillips EJ, Wolfson AR, Ramsey A. Drug Allergy in Women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2023;11(12):3615–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.031>
24. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):126–38.
25. Geneva: World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022.
26. Pérez-Encinas M, Lorenzo-Martínez S, Losa-García JE, Walter S, Tejedor-Alonso MA. Impact of Penicillin Allergy Label on Length of Stay and Mortality in Hospitalized Patients through a Clinical Administrative National Dataset. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(5):498–506.
27. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CR, Phillips EJ. The Challenge of De-labeling Penicillin Allergy. *Allergy*. 2020;75(2):273–88.
28. Huang KHG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(1):27–33.
29. Blumenthal KG, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, Postelnick M, Lee F, et al. Association between penicillin allergy documentation and antibiotic use. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1120–2.

30. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;361(June):k2400.
31. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019;393(10167):183–98.
32. Castells, Mariana; Khan, David A; Phillips E. Penicillin Allergy. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:2338–51.
33. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(3):329–36.
34. Sousa-Pinto B, Cardoso-Fernandes A, Araújo L, Fonseca JA, Freitas A, Delgado L. Clinical and economic burden of hospitalizations with registration of penicillin allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. 2018;120(2):190-194.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.11.022>
35. Krah NM, Jones TW, Lake J, Hersh AL. The impact of antibiotic allergy labels on antibiotic exposure, clinical outcomes, and healthcare costs: A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):530–48.
36. Trubiano JA, Franklin Adkinson N, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(1):82–3.
37. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2020;16(1):1–10.
38. Paño-Pardo J, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, Cubero Saldaña J, Periañez Párraga L, del Pozo León J, et al. Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy. Executive Summary of Guidance from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spa. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;5:0.
39. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society fo. *Allergo J Int*. 2019;28(5):121–51.
40. Savic L, Ardern-Jones M, Avery A, Cook T, Denman S, Farooque S, et al. BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting. *Clinical and Experimental Allergy*. 2022;52(10):1135–41.
41. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(2).
42. Birch K, Pearson-Shaver AL. Allergy Testing. In: *StatPearls* [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025;

43. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;57(1):45–51.
44. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):1–10.
45. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Pruebas de alergia y desensibilizaciones. *Boletín de Farmacotecnia*. 2021;9(2).
46. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, de Martino M, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. 2010;104(5):417–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.03.010>
47. Chua KYL, Vogrin S, Bury S, Douglas A, Holmes NE, Tan N, et al. The Penicillin Allergy Delabeling Program: A Multicenter Whole-of-Hospital Health Services Intervention and Comparative Effectiveness Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(3):487–96.
48. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: A systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(1):1–10.
49. Payne V, Kam PCA. Mast cell tryptase: A review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*. 2004;59(7):695–703.
50. Ciprandi G, Sivestri M. Serum specific IgE: A biomarker of response to allergen immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):35–9.
51. Eberlein B. Basophil Activation as Marker of Clinically Relevant Allergy and Therapy Outcome. *Front Immunol*. 2020;11(August):1–8.
52. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;70(11):1393–405.
53. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;59(8):809–20.
54. Doña I, Torres MJ, Montañez MI, Fernández TD. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):288–98.
55. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: Sensitivity and specificity. *Clinical and Experimental Allergy*. 1997;27(2):175–81.
56. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):1–10.
57. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(6):702–12.

58. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):968–74.
59. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: From clinical symptoms to skin testing diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2014;2(1):3–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.11.006>
60. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745–52.
61. Querbach C, Biedermann T, Busch DH, Eisenhart-Rothe R, Feihl S, Filser C, et al. Suspected penicillin allergy: risk assessment using an algorithm as an antibiotic stewardship project. *Allergo J Int*. 2020;29(6):174–80.
62. Devchand M, Urbancic K, Khumra S, Douglas A, Smibert O, Cohen E, et al. Pathways to Improved Antibiotic Allergy and Antimicrobial Stewardship Practice - The Validation of a Beta-Lactam Antibiotic Allergy Assessment Tool. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1063–5.
63. Stone CA, Stollings JL, Lindsell CJ, Dear ML, Buie RB, Rice TW, et al. Risk-stratified Management to Remove Low-Risk Penicillin Allergy Labels in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1572–5.
64. Mitri E, Reynolds G, Hornung CJ, Trubiano JA. Low-risk penicillin allergy delabeling: a scoping review of direct oral challenge practice, implementation, and multi-disciplinary approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2024;22(1–3):59–69. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2296068>
65. Su C, Kuster J, Belmont A, Liao J, Trubiano J, Kwah J. Evaluating a Penicillin Allergy Clinical Decision-Making Tool to Enhance Penicillin Allergy De-labeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2023;151(2):AB61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.192>
66. Kaur S, Parker B, Parker B. Implementation of the PEN-FAST penicillin allergy screening tool in the Emergency department during medication reconciliation. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(Supplement_1):S137-8.
67. Mak R, Yuan Zhang B, Paquette V, Erdle S, Van Schalkwyk J, Wong T, et al. Safety of direct oral challenge to amoxicillin in pregnant patients at a Canadian tertiary hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1010-21.e1.
68. Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al. Efficacy of a Clinical decision rule to enable direct oral challenge in patients with low-risk penicillin allergy: the PALACE randomized Clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(9):944.
69. Blumenthal KG, Wickner PG, Hurwitz S, Pricco N, Nee AE, Laskowski K, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(1):154-161.e6.
70. Rose MT, Slavin M, Trubiano J. The democratisation of de-labelling: a review of direct oral challenge in adults with low-risk penicillin allergy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;0(0).

71. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–123.
72. Castells M. Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585–606.
73. Chen XJC, Fong K, Altshuler D, Dubrovskaya Y, Louie E, Amoroso N, et al. Evaluation of Pharmacy-Developed Antibiotic Desensitization Protocols. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(3):229–51.
74. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial desensitization: A review of published protocols. *Pharmacy*. 2019;7:112.
75. Jones BM, Jozefczyk C, Maguire C, Miliken S, Weisz EE, Bland CM. Beta-lactam Allergy Review: Implications for Antimicrobial Stewardship Programs. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019;11:103–14.
76. Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit : An official American thoracic society workshop report in collaboration with the aacn, chest, cdc, and sccm. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(5):531–40.
77. Gupta M, Gomes JM, Irizarry J, DaVeiga SP. The use of standardized drug desensitization protocols at a pediatric institution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(3):834-836.e5.
78. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(1):72-81.e1.
79. Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ, Urbancic K, Worth LJ, Jackson C, et al. Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1):166–74.
80. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A. β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*. 2021;14:31–46.
81. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
82. Nelson RE, Hyun D, Jezek A, Samore MH. Mortality, Length of Stay, and Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Elderly Hospitalized Patients in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(6):1070–80.
83. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(10):e51–77.
84. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection [Internet]*. 2017;23(11):793–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>

85. Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW, Talbot GH, Spellberg B, Edwards JE, et al. The 10 X 20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1081–3.
86. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: Potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):856–67.
87. Talbot GH, Jezek A, Murray BE, Jones RN, Ebricht RH, Nau GJ, et al. The infectious diseases society of America's 10 × '20 initiative (10 new systemic antibacterial agents US food and drug administration approved by 2020): Is 20 × '20 a possibility? *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(1):1–11.
88. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to "de-labeling." *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(6):526–37.
89. WHO. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide [Internet]. Vol. 14, World Health Organisation. 2022. 611–746 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340709/9789289054980-eng.pdf>
90. Krishna M, Huissoon A, Li M, Richter A, Pillay D, Sambanthan D, et al. Enhancing antibiotic stewardship by tackling "spurious" penicillin allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47:1362–73.
91. Powell N, Stephens J, Kohl D, Owens R, Ahmed S, Musicha C, et al. The effectiveness of interventions that support penicillin allergy assessment and delabeling of adult and pediatric patients by nonallergy specialists: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2023;129:152–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.026>
92. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical and Experimental Allergy*. 2015;45(2):300–27.
93. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;75(6):1300–15.
94. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, Glick A, Newton H, Erinne O, et al. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2020;133(4):452–462.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.017>
95. Englert E, Weeks A. Pharmacist-driven penicillin skin testing service for adults prescribed nonpreferred antibiotics in a community hospital. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019;76(24):2060–9.
96. Wall GC, Peters L, Leaders CB, Wille JA. Penicillin allergy skin tests Pharmacist-managed service providing penicillin allergy skin tests. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;61(December 2003):199–202.
97. Estep PM, Ferreira JA, Dupree LH, Aldridge PJ, Jankowski CA. Impact of an antimicrobial stewardship initiative to evaluate β -lactam allergy in patients ordered aztreonam. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016;73(5):S8–13.

98. Trubiano JA, Beekmann SE, Worth LJ, Polgreen PM, Thursky KA, Slavin MA, et al. Improving antimicrobial stewardship by antibiotic allergy delabeling: Evaluation of knowledge, attitude, and practices throughout the emerging infections network. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(3):1–4.
99. Harmon S, Richardson T, Simons H, Monforte S, Fanning S, Harrington K. The Clinical and Financial Impact of a Pharmacist-Driven Penicillin Skin Testing Program on Antimicrobial Stewardship Practices. *Hosp Pharm.* 2020;55(1):58–63.
100. Ramsey A, Mustafa S. The Penicillin Allergy Decision Rule - Something New for Penicillin Allergy. *JAMA Intern Med.* 2023;183(9):953–4.
101. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clinical Infectious Diseases.* 2014;58(8):1140–8.
102. Prematta T, Shah S, Ishmael FT. Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):145–51.
103. Trubiano JA, Franklin Adkinson N, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2017;318(1):82–3.
104. Dalby J, Stoner B. Sexually Transmitted Infections: Updates From the 2021 CDC Guidelines. *Am Fam Physician.* 2022;105(5).
105. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection.* 2022;28(4):521–47.
106. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2019;34(9):1685–7.
107. Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(10):2704–12.
108. INE (Instituto Nacional de Estadística). Esperanza de vida a diferentes edades [Internet]. [cited 2024 Jun 25]. Available from: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484459&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaIndicador¶m3=1259937499084#:~:text=Las cifras definitivas de la,3 años para los hombres
109. Iwagami M, Shinozaki T. Introduction to Matching in Case-Control and Cohort Studies. *Annals of Clinical Epidemiology.* 2022;4(2):33–40.
110. Eckhardt R, Ulam S, von Neumann J. The Monte Carlo method. Vol. 15, Los Alamos Sci. 1987. 131–46 p.
111. Tudur Smith C, Williamson PR, Beresford MW. Methodology of clinical trials for rare diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2014;28(2):247–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2014.03.004>

10. Anexos

10.1. Aprobación del CEIm



Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Doña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR,

CERTIFICA

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki, y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado la propuesta para que se realice el proyecto de investigación núm. 2021/9829/I, promovido por Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona y titulado: "Proyecto para la mejora de la prescripción de antibióticoterapia mediante la implementación de un programa de manejo integral (PROGRAMA ALER-PROA) en pacientes etiquetados de alergia a penicilina", código ALER-PROA.

Versión de los documentos:

- Protocolo versión 1.0 de fecha 21/03/2021
- HIP/CI versión 1.0 de fecha 21/03/2021

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité aprueba que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar por la Dra. Silvia Gómez-Zorrilla Martín como investigadora principal, tal como recoge el ACTA de reunión del día 18/05/2021.

Lo que firmo en Barcelona a 31 de mayo de 2021

Firmado:
Secretaria técnica

CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@mim.es | www.parcdesalutmar.cat

COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado digitalmente por LLOP JULIA
CRISTINA - 53314050G
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ES,
serialNumber=DCE5-53314050G,
givenName=CRISTINA, sn=LLOP JULIA,
cn=LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G
Fecha: 2021.05.31 12:24:08 +02'00'



Es responsabilidad del investigador principal garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

El Investigador Principal debe informar a la Secretaría del CEIm mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera);
- Eventos adversos graves en los participantes y la acción tomada para abordar esos efectos;
- Cualquier otro evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo;
- El cambio de Investigador Principal;
- Informe anual de seguimiento;
- La fecha de finalización del estudio;
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados.

Anexo I. Composición del CEIm Parc de Salut Mar

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.



En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

residenta	Dra. Marta Guix Amau, Oncología Médica
Vicepresidenta	Dra. Ana Maria Aldea Perona, Farmacóloga Clínica
Secretaria técnica	Sra. Cristina Llop Julià, Bióloga
Vocal	Dra. Anna Oliveras Serrano, Nefrología
Vocal	Dr. Antonio Montes Pérez, Anestesiología y Reanimación
Vocal	Sra. Assumpció Álvarez Carrera, Farmacéutica Atención Primaria
Vocal	Dra. Blanca Sánchez González, Hematología
Vocal	Dr. David Benaiges Boix, Endocrinología
Vocal	Sr. Lluís Berenguer Maimó, Arquitecto. Miembro Lego
Vocal	Dr. Helmut Schröder, Epidemiología y Salud Pública
Vocal	Dra. Mercè Espona Quer, Farmacéutica Hospitalaria
Vocal	Dra. Marta Ferran Farrés, Dermatología
Vocal	Sra. María de los Ángeles Jodar Sánchez. Lda. en Derecho. Servicio de Atención al Ciudadano.
Vocal	Sra. Azucena Justicia Díaz, Enfermera
Vocal	Dra. Patricia Díaz Pellicer, Farmacóloga Clínica
Vocal	Sr. Ramon Figueras Sabater, Abogado
Vocal	Dra. Silvia Tórtola Pérez, Bióloga

CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

10.2. Protocolos de desensibilización

 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

Protocolo Normalizado de Trabajo de las Desensibilizaciones a Antibióticos

Objetivo:

Describir el proceso a seguir para la indicación, preparación, dispensación y administración de los antibióticos sometidos a procesos de desensibilización para pacientes alérgicos a los mismos.

Ámbito/alcance:

La desensibilización a antibióticos es un proceso empleado en pacientes alérgicos seleccionados por el Servicio de Enfermedades Infecciosas. Puesto que las estrategias de desensibilización comportan un riesgo de complicaciones, todos los pacientes deberán ser transferidos a las unidades de cuidados intensivos (UCI o Unidad de Reanimación) para ser monitorizados estrictamente durante el proceso. Las condiciones de preparación de las bolsas de antibiótico deben ser asépticas y, por ello, se deben de preparar en cabinas de flujo laminar disponibles en el servicio de Farmacia hospitalaria.



Responsabilidad:

Personal técnico de cabinas y farmacéutica/os de la Farmacia del Hospital del Mar. Personal de enfermería del servicio de Enfermedades Infecciosas y unidades de críticos (UCI y Unidad de Reanimación). Personal médico de los servicios de Enfermedades Infecciosas y unidades de críticos (UCI y Unidad de Reanimación).

Definiciones

Los pacientes alérgicos, especialmente aquellos con alergia a la penicilina, presentan un mayor riesgo de recibir antibióticos menos apropiados, con un mayor riesgo de fallo terapéutico en enfermedades graves y efectos adversos (selección de microorganismos multirresistentes, *Clostridioides difficile*) en general. En este contexto, la desensibilización a antibióticos es una estrategia útil para pacientes alérgicos con el objetivo de optimizar la terapia antibiótica. Es un método que consiste en inducir la tolerancia al fármaco mediante la administración al paciente del compuesto muy diluido y aumentando progresivamente su concentración hasta alcanzar la dosis requerida.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

Procedimiento:

El Servicio de Enfermedades Infecciosas indicará la realización de la desensibilización en aquellos pacientes alérgicos que cumplan una de las siguientes indicaciones:

- Pacientes con alergia confirmada y pruebas alérgicas realizadas con resultado positivo.
- Pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad inmediata (incluyendo reacción anafiláctica).
- Pacientes con etiqueta de alergia a antibiótico que no ha sido confirmada, pero que se encuentran en una situación clínica comprometida y necesitan el antibiótico al que son alérgicos.

La decisión de desensibilizar se comunicará con los farmacéuticos del Servicio de Farmacia (busca 25407 o 23706) que se encargará de la validación del proceso y preparación en cabinas de flujo laminar. En caso de requerir limitación de volumen por situación clínica (insuficiencia cardíaca) indicarlo en el momento de la solicitud para intentar ajustar el volumen de las preparaciones si fuera posible. El horario en el que se podrán solicitar desensibilizaciones será de 8 a 17h.



Preparación (Farmacia):

La preparación de cada desensibilización es imprescindible que se realice en las cabinas de flujo laminar de Farmacia y no podrá, en ningún caso, ser preparada en unidades de hospitalización. Existe un protocolo específico para cada antibiótico que se detalla en el ANEXO 1.

Tal y como consta en los protocolos de preparación, se formularán diversas soluciones madre (Solución A, B, C, etc.) a partir de las cuales se prepararán las bolsas a administrar a cada paciente. Es imprescindible un correcto etiquetaje de estas bolsas siguiendo los números indicados. Se avisará desde Farmacia al equipo de enfermería de estos servicios para que recojan las preparaciones. Junto con todas las bolsas, se entregará un check-list a enfermería para facilitar la administración.

Una vez preparadas las soluciones, la administración debe empezar entre 30 y 60 minutos tras la preparación en la UCI o Unidad de Reanimación.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

Administración (Enfermería):

Una vez recibidas las bolsas, éstas deben guardarse en la nevera.

Los protocolos de administración también dependen del antibiótico a desensibilizar y también se incluyen en el anexo con cada preparación. La administración se realizará mediante bomba de perfusión. Se puede dejar un intervalo de tiempo entre las diferentes bolsas de 5 minutos. El tiempo medio de duración de las desensibilizaciones es de 4-5 horas.

En caso de reacción cutánea: Contactar con el médico. Disminuir la velocidad de administración a la mitad. Tratamiento sintomático si precisa: dexclorfeniramina 5 a 10 mg (vial 5mg/ml); diluir en 50 ml SF y administrar en 5-10 min. Retirar el equipo de suero antes de volver a administrar ningún otro fármaco porque arrastraríamos el antibiótico e incrementamos la reacción. Después de la fase aguda se puede seguir con dexclorfeniramina por vía oral con 2 mg/ 6-8h y/o hidroxicina (Atarax 25 mg) 25mg /8h vo (mucho más potente que la dexclorfeniramina).

En caso de reacción anafiláctica (hipotensión, broncoespasmo, angioedema): debe interrumpirse la administración del antibiótico, contactar con el médico e iniciar protocolo de anafilaxia (ver ANEXO 2).



En caso de interrupción de la desensibilización: debe iniciarse el proceso desde el principio.

Una vez finalizada la administración de la última bolsa de desensibilización, la próxima administración del antibiótico se realizará con la siguiente toma del fármaco en función de su frecuencia de administración, respetando siempre que no pasen más de 4-5 semividas del fármaco.

Una vez finalizado el tratamiento con ese antibiótico, si el paciente requiere tratarse de nuevo para otro episodio, se deberá volver a realizar la desensibilización.

Lista de distribución:

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ANEXO 1:



Protocolo de preparación y administración de todos los antibióticos para desensibilización

1. MEROPENEM

PREPARACIÓN



- a. Reconstituir 2 viales de 1g de meropenem con 10 ml de API cada uno de ellos. Obtenemos la Solución A con una C₀= 100 mg/ml.
- b. Tomar 1ml de uno de los viales de la Solución A y añadir 7ml de SF (8 ml) □ Obtenemos la Solución B con una C₂ =12.5mg/ml.
- c. Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml) □ Obtenemos la Solución C con una C₃= 1,25mg/ml.
- d. Tomar 1ml de Solución C y añadir 9ml de SF (10 ml) □ Obtenemos la Solución D con una C₄=0,125mg/ml.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 		Hospital del Mar			
		Procedimiento normalizado de trabajo			
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023		Versión: V1	
		Vigente hasta: 31/01/2025			
		Revisado: 31/05/2025		Versión: V2	
		Vigente hasta:			
Dosis	mg (Meropenem)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Preparación
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	1 ml de la solución D (0,125 mg). Diluir en 49 mL de SF
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	2 ml de la solución D (0,25 mg). Diluir en 48 mL de SF
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	4 ml de la solución D (0,5 mg). Diluir en 46 mL de SF
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	1 ml de la solución C (1,25 mg). Diluir en 49 mL de SF
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	2 ml de la solución C (2,5 mg). Diluir en 48 mL de SF
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	4 ml de la solución C (5 mg). Diluir en 46 mL de SF
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	0,8 ml de la solución B (10 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	1,6 ml de la solución B (20 mg). Diluir en 48,4 mL de SF
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	3,2 ml de la solución B (40 mg). Diluir en 46,8 mL de SF
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	0,8 ml de la solución A (80 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	1,5 ml de la solución A (150 mg). Diluir en 48,5 mL de SF
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	2,5 ml de la solución A (250 mg). Diluir en 47,5 mL de SF
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	5 ml de la solución A (500 mg). Diluir en 45 mL de SF
14	1000 mg	2059,625 mg	100 ml	20 mg/ml	Diluir 1 vial en 100 ml de SF



ADMINISTRACIÓN

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 		Hospital del Mar			
		Procedimiento normalizado de trabajo			
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023		Versión: V1	
		Vigente hasta: 31/01/2025			
		Revisado: 31/05/2025		Versión: V2	
		Vigente hasta: 31/5/2028			
Dosis	ATB 001	Dosis acumulada (mg)	Protocolo de las desensibilizaciones	Volumen de administración	Check in por enfermería tras administración
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)
14	1000 mg	2059,625 mg	100 ml	20 mg/mL	30 minutos (1.5 ml/min = 100 ml/h)

Tiempo de perfusión: 15 minutos/bolsa (las 13 primeras bolsas). Bolsa 14 (dosis completa) administrar en 30 minutos.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 		Hospital del Mar	
		Procedimiento normalizado de trabajo	
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
		Vigente hasta: 31/01/2025	
		Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
		Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	



2. CEFTOZOZANO/TAZOBACTAM

PREPARACIÓN

- Reconstituir 2 viales de 1g de ceftozolazano con 10 ml de API cada uno de ellos. Obtenemos la **Solución A** con una C₀= 100 mg/ml.
- Tomar 1ml de uno de los viales de la Solución A y añadir 7ml de SF (8 ml) □ Obtenemos la **Solución B** con una C₂=12.5mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml) □ Obtenemos la **Solución C** con una C₃= 1.25mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución C y añadir 9ml de SF (10 ml) □ Obtenemos la **Solución D** con una C₄=0,125mg/ml.

Dosis	mg (CT)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Preparación
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	1 ml de la solución D (0,125 mg). Diluir en 49 mL de SF
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	2 ml de la solución D (0,25 mg). Diluir en 48 mL de SF
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	4 ml de la solución D (0,5 mg). Diluir en 46 mL de SF
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	1 ml de la solución C (1,25 mg). Diluir en 49 mL de SF
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	2 ml de la solución C (2,5 mg). Diluir en 48 mL de SF
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	4 ml de la solución C (5 mg). Diluir en 46 mL de SF
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	0,8 ml de la solución B (10 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	1,6 ml de la solución B (20 mg). Diluir en 48,4 mL de SF
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	3,2 ml de la solución B (40 mg). Diluir en 46,8 mL de SF
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	0,8 ml de la solución A (80 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	1,5 ml de la solución A (150 mg). Diluir en 48,5 mL de SF
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	2,5 ml de la solución A (250 mg). Diluir en 47,5 mL de SF
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	5 ml de la solución A (500 mg). Diluir en 45 mL de SF

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA



 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg (CT)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Velocidad de administración	Check in por enfermería tras administración
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	15 minutos	
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	15 minutos	
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	15 minutos	
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	15 minutos	
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	15 minutos	
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	15 minutos	
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	15 minutos	
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	15 minutos	
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	15 minutos	
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	15 minutos	
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	15 minutos	
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	15 minutos	
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	30 minutos	

Tiempo de perfusión: Bolsa 1-12: perfundir durante 15 minutos. Bolsa 13: perfundir durante 30 minutos.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	



3. IMPENEM

PREPARACIÓN

- Diluir 1 vial de 500 mg de imipenem en 125 ml de SF 0.9%. Obtenemos la **Solución A** con una $C_0 = 4$ mg/ml.
- Diluir 1 vial de 500 mg en 5 ml de SF 0.9%. Obtenemos la **Solución B** con una $C_2 = 100$ mg/ml.
- Iniciar la preparación a partir de la dosis nº 2 (la dosis nº 1 se preparará la última).

Dosis	mg (imipenem)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Preparación
1	0.6	0.6	50 ml	0,01 mg/ml	1 mL bolsa 7 en un suero 50 mL SF 0.9%
2	1	1.6	50 mL	0.02 mg/mL	0.25 mL solución A en un suero 50 mL SF 0.9%
3	2	3.6	50 mL	0.04 mg/mL	0.5 mL solución A en un suero 50 mL SF 0.9%
4	4	7.6	50 mL	0.08 mg/mL	1 mL solución A en un suero 50 mL SF 0.9%
5	8	15.6	50 mL	0.16 mg/mL	2 mL solución A en un suero 50 mL SF 0.9%
6	16	31.6	50 mL	0.32 mg/mL	Extraer 4 mL de un suero 50 mL SF 0.9% y añadir 4 mL solución A
7	32	63.6	50 mL	0.64 mg/mL	Extraer 8 mL de un suero 50 mL SF 0.9% y añadir 8 mL solución A
8	64	127.6	50 mL	1.28 mg/mL	Extraer 16 mL de un suero 50 mL SF 0.9% y añadir 16 mL solución A
9	128	255.6	50 mL	2.56 mg/mL	Extraer 32 mL de un suero 50 mL SF 0.9% y añadir 32 mL solución A
10	250	505.6	50 mL	5 mg/mL	Extraer 2.5 mL de un suero 50 mL SF 0.9% y añadir 2.5 mL solución B
11	500	1005.6	50 mL	10 mg/mL	Añadir a un suero 50 mL SF 0.9%

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA



 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor:	Versión:
	31/01/2023	V1
	Vigente hasta:	
	31/01/2025	
	Revisado:	Versión:
	31/05/2025	V2
	Vigente hasta:	
	31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg	Dosis acumulada (mg)	mL	conc	Velocidad administración	Check in por enfermería tras administración
1	0.6 mg	0.6	50 mL	0.01 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
2	1 mg	1.6	50 mL	0.02 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
3	2 mg	3.6	50 mL	0.04 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
4	4 mg	7.6	50 mL	0.08 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
5	8 mg	15.6	50 mL	0.16 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
6	16 mg	31.6	50 mL	0.32 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
7	32 mg	63.6	50 mL	0.64 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
8	64 mg	127.6	50 mL	1.28 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
9	128 mg	255.6	50 mL	2.56 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
10	250 mg	505.6	50 mL	5 mg/mL	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)	
11	500 mg	1005.6	50 mL	10 mg/mL	30 minutos (1.5 ml/min = 100 ml/h)	

Tiempo de perfusión: 15 minutos/bolsa (las 10 primeras bolsas). Bolsa 11 (dosis completa) administrar en 30 minutos.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor:	Versión:
	31/01/2023	V1
	Vigente hasta:	
	31/01/2025	
	Revisado:	Versión:
	31/05/2025	V2
	Vigente hasta:	
	31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	



4. CEFTAROLINA

PREPARACIÓN

- Reconstituir 1 vial de 600 mg de ceftarolina con 20 ml de SF 0,9%. Obtenemos la **Solución A** con una C1= 30 mg/ml.
- Tomar 1ml de la Solución A y añadir 29 ml de SF 0,9% (30 ml). Obtenemos la **Solución B** con una C2=1 mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml). Obtenemos la **Solución C** con una C3=0,1 mg/ml.

Dosis	mg ceftarolina	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Preparación
1	0,01 mg	0,01 mg	0,1 ml	0,0004 mg/ml	0,1 ml de la solución C (0,01 mg). Diluir en 25 mL de SF
2	0,03 mg	0,04 mg	0,3 ml	0,0012 mg/ml	0,3 ml de la solución C (0,03 mg). Diluir en 25 mL de SF
3	0,05 mg	0,09 mg	0,5 ml	0,0020 mg/ml	0,5 ml de la solución C (0,05 mg). Diluir en 25 mL de SF
4	0,1 mg	0,19 mg	1,0 ml	0,0038 mg/ml	1,0 ml de la solución C (0,1 mg). Diluir en 25 mL de SF
5	0,25 mg	0,44 mg	2,5 ml	0,0091 mg/mL	2,5 ml de la solución C (0,25 mg). Diluir en 25 mL de SF
6	0,5 mg	0,94 mg	5,0 ml	0,0167 mg/mL	5,0 ml de la solución C (0,5 mg). Diluir en 25 mL de SF
7	1 mg	1,94 mg	1,0 ml	0,0385 mg/mL	1,0 ml de la solución B (1 mg). Diluir en 25 mL de SF
8	3 mg	4,94 mg	3,0 ml	0,1071 mg/mL	3,0 ml de la solución B (3 mg). Diluir en 25 mL de SF
9	5 mg	9,94 mg	5,0 ml	0,1667 mg/mL	5,0 ml de la solución B (5 mg). Diluir en 25 mL de SF
10	10 mg	19,94 mg	10,0 ml	0,2857 mg/mL	10,0 ml de la solución B (10 mg). Diluir en 25 mL de SF
11	30 mg	49,94 mg	1,0 ml	1,1538 mg/mL	1,0 ml de la solución A (30 mg). Diluir en 25 mL de SF
12	75 mg	124,94 mg	2,5 ml	2,7273 mg/mL	2,5 ml de la solución A (75 mg). Diluir en 25 mL de SF
13	150 mg	274,94 mg	5,0 ml	5 mg/mL	5,0 ml de la solución A (150 mg). Diluir en 25 mL de SF
14	300 mg	574,94 mg	10 ml	5 mg/ml	10,0 ml de la solución A (300 mg). Diluir en 50 mL de SF



Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Velocidad administración	Check in por enfermería tras administración
1	0,01 mg	0,01 mg	25 ml	0,0004 mg/ml	15 minutos (2 mL/min)	
2	0,03 mg	0,04 mg	25 ml	0,0012 mg/ml	15 minutos (2 mL/min)	
3	0,05 mg	0,09 mg	25 ml	0,0020 mg/ml	15 minutos (2 mL/min)	
4	0,1 mg	0,19 mg	25 ml	0,0038 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
5	0,25 mg	0,44 mg	25 ml	0,0091 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
6	0,5 mg	0,94 mg	30 ml	0,0167 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
7	1 mg	1,94 mg	25 ml	0,0385 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
8	3 mg	4,94 mg	25 ml	0,1071 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
9	5 mg	9,94 mg	30 ml	0,1667 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
10	10 mg	19,94 mg	25 ml	0,2857 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
11	30 mg	49,94 mg	25 ml	1,1538 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
12	75 mg	124,94 mg	25 ml	2,7273 mg/mL	15 minutos (2 mL/min)	
13	150 mg	274,94 mg	30 ml	5 mg/ml	15 minutos (2 mL/min)	
14	300 mg	574,94 mg	60 ml	5 mg/ml	30 minutos (2 mL/min)	

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	



5. CLOXACILINA

PREPARACIÓN

- a) Reconstituir 2 viales de 1g de cloxacilina con 10 ml de API cada uno de ellos. Obtenemos la Solución A con una C0=100 mg/ml.
b) Tomar 1ml de uno de los viales de la Solución A y añadir 7 ml de SF (8 ml). Obtenemos la Solución B con una C2 =12,5 mg/ml.
c) Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml). Obtenemos la Solución C con una C3= 1,25 mg/ml.
d) Tomar 1ml de Solución C y añadir 9ml de SF (10 ml). Obtenemos la Solución D con una C4=0,125 mg/ml.

Dosis	mg (cloxacilina)	Dosis acumulada (mg)	mL	conc	preparación
1	0,2 mg	0,2 mg	50 mL	0,004 mg/mL	1 ml de solución D (0,2mg). Se diluye en 50 ml de SF.
2	0,2 mg	0,3 mg	5 mL	0,04 mg/mL	1ml de solución D (0,2mg). Se diluye en 4ml de SF.
3	0,5 mg	0,8 mg	5 mL	0,1 mg/mL	2,5ml de solución D (0,5mg). Se diluye en 2,5ml de SF.
4	1 mg	1,8 mg	5 mL	0,2 mg/mL	5ml de solución D (1mg).
5	2 mg	3,8 mg	5 mL	0,4 mg/mL	1ml de solución C (2mg). Se diluye en 3ml de SF.
6	4 mg	7,8 mg	5 mL	0,8 mg/mL	2ml de solución C (4mg). Se diluye en 3ml de SF.
7	8 mg	15,8 mg	5 mL	1,6 mg/mL	4ml de solución C (8mg). Se diluye en 1ml de SF.
8	16 mg	31,8 mg	5 mL	3,2 mg/mL	0,8ml de solución B (16mg). Se diluye en 4,2 ml de SF.
9	32 mg	61,8 mg	5 mL	6,4 mg/mL	1,5ml de solución B (30mg). Se diluye en 3,5ml de SF.
10	60 mg	121,8 mg	5 mL	12 mg/mL	3ml de solución B (60mg). Se diluye en 2ml de SF.
11	120 mg	241,8 mg	6 mL	20 mg/mL	6ml de solución B (120mg).
12	250 mg	491,8 mg	5 mL	50 mg/mL	1,25ml de solución A (250mg). Se diluye en 3,75 ml de SF.
13	500 mg	991,8 mg	5 mL	100 mg/mL	2,5ml de solución A (500mg). Se diluye en 2,5ml de SF.
14	1000 mg	1991,8 mg	5 mL	200 mg/mL	5ml de solución A (1000mg)



Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg (cloxacilina)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Velocidad de administración	Check in por enfermería tras administración
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	15 minutos	
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	15 minutos	
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	15 minutos	
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	15 minutos	
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	15 minutos	
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	15 minutos	
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	15 minutos	
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	15 minutos	
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	15 minutos	
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	15 minutos	
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	15 minutos	
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	15 minutos	
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	30 minutos	

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

6.CEFTRIAXONA

PREPARACIÓN

a) Reconstituir 2 viales de 1g de ceftriaxona con 10 ml

de API cada uno de ellos. Obtenemos la Solución A con una C0= 100 mg/ml.



b) Tomar 1ml de uno de los viales de la Solución A y añadir 9ml de SF (10 ml). Obtenemos la Solución B con una C2 =10mg/ml.

c) Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml). Obtenemos la Solución C con una C3= 1mg/ml.

d) Tomar 1ml de Solución C y añadir 9ml de SF (10 ml). Obtenemos la Solución D con una C4=0,1mg/ml.

Dosis	mg (ceftriaxona)	Dosis acumulada (mg)	mL	conc	preparación
1	0,1 mg	0,1 mg	12 ml	0,008 mg/ml	1 ml de la solución D (0,1 mg). Diluir en 11 mL de SF
2	0,2 mg	0,3 mg	12 ml	0,02 mg/ml	2 ml de la solución D (0,2 mg). Diluir en 10 mL de SF
3	0,5 mg	0,8 mg	12 ml	0,04 mg/ml	5 ml de la solución D (0,5 mg). Diluir en 7 mL de SF
4	1 mg	1,8 mg	12 ml	0,08 mg/mL	1 ml de la solución C (1 mg). Diluir en 11 mL de SF
5	2 mg	2,8 mg	12 ml	0,16 mg/mL	2 ml de la solución C (2 mg). Diluir en 10 mL de SF
6	4 mg	6,8 mg	12 ml	0,33 mg/mL	4 ml de la solución C (4 mg). Diluir en 8 mL de SF
7	8 mg	14,8 mg	12 ml	0,66 mg/mL	0,8 ml de la solución B (8 mg). Diluir en 11,2 mL de SF
8	16 mg	30,8 mg	12 ml	1,33 mg/mL	1,6 ml de la solución B (16 mg). Diluir en 10,4 mL de SF
9	32 mg	62,8 mg	12 ml	2,66 mg/mL	3,2 ml de la solución B (32 mg). Diluir en 8,8 mL de SF
10	60 mg	122,8 mg	12 ml	5 mg/mL	0,6 ml de la solución A (60 mg). Diluir en 11,4 mL de SF
11	120 mg	242,8 mg	12 ml	10 mg/mL	1,2 ml de la solución A (120 mg). Diluir en 10,8 mL de SF
12	250 mg	492,8 mg	14,5 ml	17,2 mg/mL	2,5 ml de la solución A (250 mg). Diluir en 12 mL de SF
13	500 mg	992,8 mg	27 ml	18,5 mg/mL	5 ml de la solución A (500 mg). Diluir en 22 mL de SF
14	1000 mg	1992,8 mg	50 ml	20 mg/mL	Extraer 10 ml de SF 0,9 % y añadir 10 ml de la solución de



Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	
		partida

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg (ceftriaxona)	Dosis acumulada (mg)	mL	conc	Velocidad de administración	Check in por enfermería tras administración
1	0,1 mg	0,1 mg	12 ml	0,008 mg/ml	15 minutos	
2	0,2 mg	0,3 mg	12 ml	0,02 mg/ml	15 minutos	
3	0,5 mg	0,8 mg	12 ml	0,04 mg/ml	15 minutos	
4	1 mg	1,8 mg	12 ml	0,08 mg/mL	15 minutos	
5	2 mg	2,8 mg	12 ml	0,16 mg/mL	15 minutos	
6	4 mg	6,8 mg	12 ml	0,33 mg/mL	15 minutos	
7	8 mg	14,8 mg	12 ml	0,66 mg/mL	15 minutos	
8	16 mg	30,8 mg	12 ml	1,33 mg/mL	15 minutos	
9	32 mg	62,8 mg	12 ml	2,66 mg/mL	15 minutos	
10	60 mg	122,8 mg	12 ml	5 mg/mL	15 minutos	
11	120 mg	242,8 mg	12 ml	10 mg/mL	15 minutos	
12	250 mg	492,8 mg	14,5 ml	17,2 mg/mL	15 minutos	
13	500 mg	992,8 mg	27 ml	18,5 mg/mL	30 minutos	

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	
14	1000 mg	1992,8 mg 50 ml 20 mg/mL 30 minutos

Tiempo de perfusión: hasta la bolsa 12 pasarlo en 15 minutos. A partir de la bolsa 13, pasarlo en 30 minutos.

7.CEFOTAXIMA

PREPARACIÓN

- Reconstituir 2 viales de 1g de cefotaxima con 10 ml de API cada uno de ellos. Obtenemos la **Solución A** con una $C_0 = 100$ mg/ml.
- Tomar 1ml de uno de los viales de la Solución A y añadir 7ml de SF (8 ml) □ Obtenemos la **Solución B** con una $C_2 = 12,5$ mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml) □ Obtenemos la **Solución C** con una $C_3 = 1,25$ mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución C y añadir 9ml de SF (10 ml) □ Obtenemos la **Solución D** con una $C_4 = 0,125$ mg/ml.
- Para la bolsa 14 hará falta otro vial extra.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA



<div><div>Hospital del Mar</div><div><div>Parc de Salut MAR</div><div>Bercelona</div></div></div>		Procedimiento normalizado de trabajo			
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023		Versión: V1	
		Vigente hasta: 31/01/2025			
		Revisado: 31/05/2025		Versión: V2	
		Vigente hasta: 31/5/2028			
Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos					
Dosis	ATB 001 mg (cefotaxima)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc.	Preparación
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	1 ml de la solución D (0,125 mg). Diluir en 49 mL de SF
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	2 ml de la solución D (0,25 mg). Diluir en 48 mL de SF
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	4 ml de la solución D (0,5 mg). Diluir en 46 mL de SF
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	1 ml de la solución C (1,25 mg). Diluir en 49 mL de SF
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	2 ml de la solución C (2,5 mg). Diluir en 48 mL de SF
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	4 ml de la solución C (5 mg). Diluir en 46 mL de SF
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	0,8 ml de la solución B (10 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	1,6 ml de la solución B (20 mg). Diluir en 48,4 mL de SF
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	3,2 ml de la solución B (40 mg). Diluir en 46,8 mL de SF
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	0,8 ml de la solución A (80 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	1,5 ml de la solución A (150 mg). Diluir en 48,5 mL de SF
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	2,5 ml de la solución A (250 mg). Diluir en 47,5 mL de SF
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	5 ml de la solución A (500 mg). Diluir en 45 mL de SF
14	1000 mg	2059,625 mg	50 ml	20 mg/ml	1 vial de cefotaxima en 50 ml de SF.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

<div><div>Hospital del Mar</div><div>Parc de Salut MAR Barcelona</div></div>		Procedimiento normalizado de trabajo				
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023		Versión: V1		
		Vigente hasta: 31/01/2025				
		Revisado: 31/05/2025		Versión: V2		
		Vigente hasta: 31/5/2028				
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos				
ADMINISTRACIÓN						
Dosis	mg (cefotaxima)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Velocidad de administración	Check in por enfermeria tras administración
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	15 minutos	
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	15 minutos	
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	15 minutos	
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	15 minutos	
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	15 minutos	
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	15 minutos	
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	15 minutos	
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	15 minutos	
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	15 minutos	
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	15 minutos	
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	15 minutos	
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	15 minutos	
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	30 minutos	
14	1000 mg	2059,625 mg	50 ml	20 mg/ml	30 minutos	

Tiempo de perfusión: Bolsa 1-12: perfundir durante 15 minutos. Bolsa 13 y 14: perfundir durante 30 minutos.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA



 	Hospital del Mar	
	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

8. PENICILINA G

PREPARACIÓN

Solución A (concentración 1.000.000UI/ml): 1 vial 5.000.000UI diluido en 5ml API
 Solución B(concentración 100.000 UI/ml):1 vial de 1.000.000UI diluido en 10 ml API
 Solución C(concentración 10.000UI/ml): 1 ml de solución B diluido en 9 ml API
 Solución D(concentración 1.000UI/ml): 1ml de Solución C diluido en 9 ml API
 Solución E(concentración 100UI/ml): 1ml de Solución D diluido en 9 ml API
 Solución F(concentración 10UI/ml): 1ml de Solución E diluido en 9 ml API

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

<div><div></div></div>		Procedimiento normalizado de trabajo			
		Fecha entrada en vigor:		Versión:	
		31/01/2023		V1	
		Vigente hasta:			
		31/01/2025			
		Revisado:		Versión:	
		31/05/2025		V2	
		Vigente hasta:			
		31/5/2028			
Dosis	Preparación	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos administrados	Dosis administradas (unidades)	Dosis acumuladas administradas (unidades)	Dosis (UI)/ml
1	1 ml solución F y diluir en 49 de SF	50	10	10	0,2 UI/ml
2	2 ml solución F y diluir en 48 de SF	50	20	30	0,4 UI/ml
3	4 ml solución F y diluir en 46 de SF	50	40	70	0,8 UI/ml
4	0,8 ml solución E y diluir en 49,2 de SF	50	80	150	1,6 UI/ml
5	2 ml solución E y diluir en 48 de SF	50	200	350	4 UI/ml
6	4 ml solución E y diluir en 46 de SF	50	400	750	8 UI/ml
7	0,8 ml solución D y diluir en 49,2 de SF	50	800	1550	16 UI/ml
8	2 ml solución D y diluir en 48 de SF	50	2000	3.550	40 UI/ml
9	4 ml solución D y diluir en 46 de SF	50	4000	7.550	80 UI/ml
10	0,8 ml solución C y diluir en 49,2 de SF	50	8000	15.550	160 UI/ml
11	2 ml solución C y diluir en 48 de SF	50	20.000	35.550	400 UI/ml
12	4 ml solución C y diluir en 46 de SF	50	40.000	75.550	800 UI/ml
13	0,8 ml solución B y diluir en 49,2 de SF	50	80.000	155.550	1600 UI/ml
14	2 ml solución B y diluir en 48 de SF	50	200.000	355.550	4000 UI/ml
15	4 ml solución B y diluir en 46 de SF	50	400.000	755.550	8000 UI/ml
16	0,8 ml solución A y diluir en 49,2 de SF	50	800.000	1.555.540	16.000 UI/ml
Acción		Nombre	Firma y fecha		
Redactado		Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC		
Revisado		Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE		
Aprobado		Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA		

 		Procedimiento normalizado de trabajo					ADMINISTRACIÓN
		Fecha entrada en vigor:		Versión:			
		31/01/2023		V1			
		Vigente hasta:		31/01/2025			
		Revisado:		Versión:			ADMINISTRACIÓN
		31/05/2025		V2			
		Vigente hasta:		31/5/2028			
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos					
Dosis	Dosis (UI)	Dosis acumulada (UI)	Dosis (UI)/ml	mL	Velocidad administración	Check list por enfermería tras administración	
1	10	10	0,2 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
2	20	30	0,4 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
3	40	70	0,8 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
4	80	150	1,6 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
5	200	350	4 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
6	400	750	8 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
7	800	1550	16 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
8	2000	3.550	40 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
9	4000	7.550	80 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
10	8000	15.550	160 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
11	20.000	35.550	400 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
12	40.000	75.550	800 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
13	80.000	155.550	1600 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
14	200.000	355.550	4000 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
15	400.000	755.550	8000 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		
16	800.000	1.555.540	16.000 UI/ml	50	15 minutos (3 ml/min = 200 ml/h)		

Tiempo de perfusión: 15 minutos/bolsa.

Tiempo de perfusión: 15 minutos/bolsa.



Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

<div><div>Hospital del Mar</div><div><div>Parc de Salut MAR</div><div>Barcelona</div></div></div>		Procedimiento normalizado de trabajo		9. AMPICILINA
		Fecha entrada en vigor:		
		31/01/2023		
		Vigente hasta:		
		31/01/2025		
		Revisado:		
		31/05/2025		
		Versión:		
		V2		
		Vigente hasta:		
		31/5/2028		
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos		



PREPARACIÓN

- Reconstituir 2 viales de 1g de ampicilina con 10 ml de API cada uno de ellos. Obtenemos la **Solución A** con una C₀= 100 mg/ml.
- Tomar 1ml de uno de los viales de la Solución A y añadir 7ml de SF (8 ml) ▢ Obtenemos la **Solución B** con una C₂=12.5mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución B y añadir 9ml de SF (10 ml) ▢ Obtenemos la **Solución C** con una C₃= 1.25mg/ml.
- Tomar 1ml de Solución C y añadir 9ml de SF (10 ml) ▢ Obtenemos la **Solución D** con una C₄=0,125mg/ml.
- Para la bolsa 14 hará falta otro vial extra.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

Procedimiento normalizado de trabajo					
 		Fecha entrada en vigor:		Versión:	
		31/01/2023		V1	
		Vigente hasta:			
		31/01/2025			
		Revisado:		Versión:	
		31/05/2025		V2	
		Vigente hasta:			
		31/05/2025			
Dosis	mg (ampicilina)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Preparación
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	1 ml de la solución D (0,125 mg). Diluir en 49 mL de SF
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	2 ml de la solución D (0,25 mg). Diluir en 48 mL de SF
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	4 ml de la solución D (0,5 mg). Diluir en 46 mL de SF
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	1 ml de la solución C (1,25 mg). Diluir en 49 mL de SF
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	2 ml de la solución C (2,5 mg). Diluir en 48 mL de SF
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	4 ml de la solución C (5 mg). Diluir en 46 mL de SF
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	0,8 ml de la solución B (10 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	1,6 ml de la solución B (20 mg). Diluir en 48,4 mL de SF
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	3,2 ml de la solución B (40 mg). Diluir en 46,8 mL de SF
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	0,8 ml de la solución A (80 mg). Diluir en 49,2 mL de SF
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	1,5 ml de la solución A (150 mg). Diluir en 48,5 mL de SF
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	2,5 ml de la solución A (250 mg). Diluir en 47,5 mL de SF
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	5 ml de la solución A (500 mg). Diluir en 45 mL de SF
14	1000 mg	2059,625 mg	50 ml	20 mg/ml	1 vial de ampicilina en 50 ml de SF.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA


 		Procedimiento normalizado de trabajo				
		Fecha entrada en vigor:		Versión:		
		31/01/2023		V1		
		Vigente hasta:				
31/01/2025						
Revisado:		Versión:				
31/05/2025		V2				
Vigente hasta:						
31/5/2028						
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos				

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg (AMP)	Dosis acumulada (mg)	mL	Conc	Velocidad de administración	Check in por enfermería tras administración
1	0,125 mg	0,1 mg	50 ml	0,0025 mg/ml	15 minutos	
2	0,25 mg	0,375 mg	50 ml	0,005 mg/ml	15 minutos	
3	0,5 mg	0,875 mg	50 ml	0,01 mg/ml	15 minutos	
4	1,25 mg	2,125 mg	50 ml	0,025 mg/mL	15 minutos	
5	2,5 mg	4,625 mg	50 ml	0,05mg/mL	15 minutos	
6	5 mg	9,625 mg	50 ml	0,1 mg/mL	15 minutos	
7	10 mg	19,625 mg	50 ml	0,2 mg/mL	15 minutos	
8	20 mg	39,625 mg	50 ml	0,4 mg/mL	15 minutos	
9	40 mg	79,625 mg	50 ml	0,8 mg/mL	15 minutos	
10	80 mg	159,625 mg	50 ml	1,6 mg/mL	15 minutos	
11	150 mg	309,625 mg	50 ml	3 mg/mL	15 minutos	
12	250 mg	559,625 mg	50 ml	5 mg/mL	15 minutos	
13	500 mg	1059,625 mg	50 ml	10 mg/mL	30 minutos	
14	1000 mg	2059,625 mg	50 ml	20 mg/ml	30 minutos	

Tiempo de perfusión: Bolsa 1-12: perfundir durante 15 minutos. Bolsa 13 y 14: perfundir durante 30 minutos.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	


10. CIPROFLOXACINO

PREPARACIÓN

Solución A: 1 vial 200 mg en 100 mL (2 mg/ml). De aquí coger 1 mL y diluirlo en 19 ml de SF 0,9% (0,1 mg/ml).

Dosis	mg	mL	conc	preparación
1	0.01 mg	10 mL	0.001 mg/mL	Coger 0.1 mL de A en 9.9 ml de SF 0.9 %
2	0.02 mg	10 mL	0.002 mg/mL	Coger 0.2 mL de A en 9.8 ml de SF 0.9 %
3	0.04 mg	10 mL	0.004 mg/mL	Coger 0.4 mL de A en 9.4 ml de SF 0.9 %
4	0.08 mg	10 mL	0.008 mg/mL	Coger 0.8 mL de A en 9.2 ml de SF 0.9 %
5	0.16 mg	10 mL	0.016 mg/mL	Coger 1.6 mL de A + 8.4 mL de SF 0.9%
6	0.32 mg	10 mL	0.032 mg/mL	Coger 3.2 mL de A + 6.8 ml de SF 0.9 %
7	0.64 mg	10 mL	0.06 mg/mL	Coger 0.32 mL del vial de 2 mg/mL en 10 ml de SF 0.9%
8	1.2 mg	10 mL	0.12 mg/mL	Coger 0.6 mL del vial de 2 mg/mL y diluir en 9.4 ml de SF 0.9%
9	2.4 mg	10 mL	0.24 mg/mL	Coger 1.2 ml del vial de 2 mg/ml y diluir en 8.8 ml de SF 0.9%
10	4.8 mg	10 mL	0.48 mg/mL	Coger 2.4 ml del vial de 2 mg/ml y diluir en 7.6 ml de SF 0.9%
11	10 mg	10 mL	1 mg/mL	Coger 5 ml del vial de 2 mg/ml y diluir en 5 ml de SF 0.9%
12	20 mg	10 mL	2 mg/mL	Coger 10 ml del vial de 2 mg/ml
13	40 mg	20 mL	2 mg/mL	Coger 20 ml del vial de 2 mg/ml
14	80 mg	40 mL	2 mg/mL	Coger 40 ml del vial de 2 mg/ml
15	240 mg	120 mL	2 mg/mL	Coger 120 ml del vial de 2 mg/ml

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA



	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
	Vigente hasta: 31/01/2025	
	Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
	Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ADMINISTRACIÓN

Dosis	mg	mL	conc	Velocidad administración	Check in por enfermería tras administración
1	0.01 mg	10 mL	0.001 mg/mL	10 minutos	
2	0.02 mg	10 mL	0.002 mg/mL	10 minutos	
3	0.04 mg	10 mL	0.004 mg/mL	10 minutos	
4	0.08 mg	10 mL	0.008 mg/mL	10 minutos	
5	0.16 mg	10 mL	0.016 mg/mL	10 minutos	
6	0.32 mg	10 mL	0.03 mg/mL	10 minutos	
7	0.64 mg	10 mL	0.06 mg/mL	10 minutos	
8	1.2 mg	10 mL	0.12 mg/mL	10 minutos	
9	2.4 mg	10 mL	0.24 mg/mL	10 minutos	
10	4.8 mg	10 mL	0.48 mg/mL	10 minutos	
11	10 mg	10 mL	1 mg/mL	10 minutos	
12	20 mg	10 mL	2 mg/mL	10 minutos	
13	40 mg	20 mL	2 mg/mL	10 minutos	
14	80 mg	40 mL	2 mg/mL	10 minutos	
15	240 mg	120 mL	2 mg/mL	20 minutos	

Tiempo de perfusión: 10 minutos (dosis 1-14). La dosis número 15 pasarla en 20 minutos.
Continuar con pauta habitual.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo	
	Fecha entrada en vigor:	Versión:
	31/01/2023	V1
	Vigente hasta:	
	31/01/2025	
	Revisado:	Versión:
	31/05/2025	V2
	Vigente hasta:	
	31/5/2028	
ATB 001	Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

11. COTRIMOXAZOL

PREPARACIÓN



Solución A (concentración 80/16 mg/ml): diluir el vial de sulfametoxazol con los 5mL del vial trimetoprim. El volumen final (se expande) es de 6mL. A estos 6mL añadir 4mL de API. Hacer la solución A dos veces.

Solución B (concentración 0,2/0,04 mg/ml): 1ml de la **solución A** diluido con 399 ml SF (hasta 400ml)

Solución C (concentración 0,02/0,004 mg/ml): 1 ml de la **solución B** diluido en 9 ml SF (hasta 10ml)

Solución D (concentración 4/0,8 mg/ml): 2 ml de la **solución A** diluido en 38 ml SF (hasta 40ml)

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 	Procedimiento normalizado de trabajo				
	Fecha entrada en vigor:		Versión:		
	31/01/2023		V1		
	Vigente hasta:				
	31/01/2025				
	Revisado:		Versión:		
	31/05/2025		V2		
	Vigente hasta:				
	31/5/2028				
Dosis	ATB 001	Dosis actualizada de las desensibilizaciones	Concentración de antibióticos	Preparación	
1	0,02/0,004 mg	0,02/0,004 mg	10 ml	0,002/0,0004 mg/ml	1 ml de la solución C . Diluir en 9 mL de SF
2	0,2/0,04 mg	0,22/0,044 mg	10 ml	0,02/0,004 mg/ml	1 ml de solución B . Diluir en 9 mL de SF
3	0,4/0,08 mg	0,62/0,124 mg	10 ml	0,04/0,008 mg/ml	2 ml de la solución B . Diluir en 8 mL de SF
4	0,8/0,16 mg	1,42/0,284 mg	10 ml	0,08/0,016 mg/ml	4 ml de la solución B . Diluir en 6 mL de SF
5	2/0,4mg	3,42/0,684 mg	10 ml	0,2/0,04 mg/mL	10 ml de la solución B
6	4/0,8mg	7,42/1,484 mg	10 ml	0,4/0,08 mg/mL	1 ml de la solución D . Diluir en 9 mL de SF
7	8/1,6 mg	15,42/3,084 mg	10 ml	0,8/0,16 mg/mL	2 ml de la solución D . Diluir en 8mL de SF
8	16/3,2 mg	31,42/6,284 mg	10 ml	1,6/0,32 mg/mL	4 ml de la solución D . Diluir en 6 mL de SF
9	32/6,4 mg	63,42/12,684 mg	10 ml	3,2/0,64 mg/mL	8 ml de la solución D . Diluir en 2mL de SF
10	64/12,8mg	127,42/25,484 mg	20 ml	3,2/0,64 mg/mL	16 ml de la solución D . Diluir en 4mL de SF
11	80/16 mg	207,42/41,484 mg	50 ml	1,6/0,32 mg/mL	1 ml de la solución A . Diluir en 49mL de SF
12	160/32 mg	367,42/73,484 mg	50 ml	3,2/0,64 mg/mL	2 ml de la solución A . Diluir en 48mL de SF
13	320/64 mg	687,42/137,484 mg	50 ml	6,4/1,28 mg/mL	4 ml de la solución A . Diluir en 46mL de SF
14	160/32 mg	847,42/169,484mg	50 ml	3,2/0,64 mg/mL	2 ml de la solución A . Diluir en 48mL de SF



Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 		Procedimiento normalizado de trabajo				
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023		Versión: V1		
		Vigente hasta: 31/01/2025				
		Revisado: 31/05/2025		Versión: V2		
		Vigente hasta: 31/5/2028		ADMINISTRACIÓN		
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos				
Dosis	mg (s/t)	Dosis acumulada (mg)	mL	conc	Tiempo de perfusión	Velocidad de administración para la BP en jeringa
1	0,02/0,004 mg	0,02/0,004 mg	10 ml	0,002/0,0004 mg/ml	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
2	0,2/0,04 mg	0,22/0,044 mg	10 ml	0,02/0,004 mg/ml	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
3	0,4/0,08 mg	0,62/0,124 mg	10 ml	0,04/0,008 mg/ml	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
4	0,8/0,16 mg	1,42/0,284 mg	10 ml	0,08/0,016 mg/ml	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
5	2/0,4mg	3,42/0,684 mg	10 ml	0,2/0,04 mg/mL	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
6	4/0,8mg	7,42/1,484 mg	10 ml	0,4/0,08 mg/mL	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
7	8/1,6 mg	15,42/3,084 mg	10 ml	0,8/0,16 mg/mL	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
8	16/3,2 mg	31,42/6,284 mg	10 ml	1,6/0,32 mg/mL	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
9	32/6,4 mg	63,42/12,684 mg	10 ml	3,2/0,64 mg/mL	10 minutos	60ml/h + arrastrar con 10ml SF
10	64/12,8mg	127,42/25,484 mg	20 ml	3,2/0,64 mg/mL	15 minutos	80ml/h + arrastrar con 10ml SF
11	80/16 mg	207,42/41,484 mg	50 ml	1,6/0,32 mg/mL	20 minutos	150ml/h + arrastrar con 10ml SF
12	160/32 mg	367,42/73,484 mg	50 ml	3,2/0,64 mg/mL	20 minutos	150ml/h + arrastrar con 10ml SF
13	320/64 mg	687,42/137,484 mg	50 ml	6,4/1,28 mg/mL	30 minutos	100ml/h + arrastrar con 10ml SF
14	160/32 mg	847,42/169,484mg	50 ml	3,2/0,64 mg/mL	30 minutos	100ml/h + arrastrar con 10ml SF

Entre cada dosis esperar 20 minutos. Arrastrar el SF de la alargadera a la misma velocidad que la dosis respectiva. El tiempo de lavar la alargadera no cuenta como parte de la infusión, sino que se contabiliza dentro de los 20 minutos entre dosis. Duración del procedimiento: 7:45h.

ADMINISTRACIÓN

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA

 		Procedimiento normalizado de trabajo	
		Fecha entrada en vigor: 31/01/2023	Versión: V1
		Vigente hasta: 31/01/2025	
		Revisado: 31/05/2025	Versión: V2
		Vigente hasta: 31/5/2028	
ATB 001		Protocolo de las desensibilizaciones a antibióticos	

ANEXO 2:
PROTOCOLO DE ANAFILAXIA

- Suspender inmediatamente la administración del antibiótico. Sustituir el equipo de infusión de sueros por uno nuevo. Valorar la vía aérea, respiración, circulación. Administrar O₂ al 100%. Posición de Trembelemburg.
- Si la reacción es grave y pone en riesgo la vida del paciente: la primera línea de tratamiento es administrar adrenalina diluida 1:10.000 (1 mg de adrenalina 1:1000 + 9 ml suero fisiológico. Cada ml de la dilución equivale a 100 mcg de adrenalina). Administrar bolus de 1 ml i.v y repetir dosis si es necesario según respuesta. Si precisa administración repetida de muchos bolus considerar la perfusión de adrenalina. En las reacciones grado IV (paro cardíaco o respiratorio) seguir las guías de RCP. En caso de hipotensión severa administrar además de la adrenalina fluidoterapia intensa (Solución balanceada (plasmalyte) /S. Ringer/Suero fisiológico 0,9%) 20 ml/Kg en los primeros 5-10 min. Repetir hasta 50 ml/Kg en la primera hora si es necesario.
- Segunda línea de tratamiento:
 - a) Glucocorticoides: Hidrocortisona 200 mg i.v.
 - b) Antihistamínicos H₁: Dexclorfeniramina 10 mg iv.
 - c) Antihistamínicos H₂: Ranitidina 50 mg iv
 - d) β₂ Agonistas. Salbutamol inhalado y si el broncospasmo persiste 100-200 mcg i.v con perfusión continua 5-25 mcg/min.

Acción	Nombre	Firma y fecha
Redactado	Alicia Rodríguez Alarcón, Daniel Echeverría Esnal, Adela Benítez-Cano	ARA, DEE, ABC
Revisado	Silvia Gómez-Zorrilla, Fernando Escolano	SG-Z, FE
Aprobado	Santiago Grau, Olivia Ferrández, Ramón Adalia	SG, OF, RA