

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**ALERGIA A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.  
PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y CARACTERÍSTICAS  
EPIDEMIOLÓGICAS EN LAS POBLACIONES DE CANTABRIA  
Y SANTA CRUZ DE TENERIFE.**

**Doctorando:** Francisco Javier Iglesias Souto

**Directores:**

Dr. Fernando Rodríguez Fernández

Dr. Victor Matheu Delgado.

Santander, 2016



Memoria presentada por **Francisco Javier Iglesias Souto** para optar al grado de Doctor bajo la dirección de **Dr. D. Fernando Rodríguez Fernández** y **Dr. D. Victor Matheu Delgado**.

Santander 2016.



*A mi familia.*



# AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de este trabajo, tanto por la inestimable ayuda prestada en la elaboración de su planteamiento como por su apoyo y confianza durante el proceso de su realización.

Al Dr. Fernando Rodríguez, ejemplo de generosidad y honestidad. Gracias por su gran ayuda, disponibilidad y paciencia conmigo.

Al Dr. Victor Matheu, promotor y alma del estudio. Gracias por sus brillantes ideas y por su constante ayuda y estímulo desde el inicio de este proyecto.

A mis compañeros, gracias por todo lo que he podido aprender durante estos años trabajando a vuestro lado.

A todo el personal de la Sección de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y del CHUNSC-Hospital del Tórax.

A mis amigos, por estar ahí invariablemente a pesar de mis ausencias.

A mis padres, Conchi y Jesús, que desde niño me inculcaron que el esfuerzo y el trabajo siempre tienen su recompensa. A ellos les debo todo lo que soy.

A mis hermanos, María y Nacho, gracias por creer en mi y apoyarme.

A Esperanza, mi esposa y amiga, la persona que cambió mi vida. Ella es la causa de lograr este reto. Ha sido mi motivación y mi apoyo constante. Ha sabido aguantarme, sufrir conmigo y animarme en los malos momentos.

A todos, muchas gracias.





# ABREVIATURAS

**AINEs:** antiinflamatorio no esteroideos

**AMP:** ampicilina

**ATB:** antibióticos

**AX:** amoxicilina

**BP:** bencilpenicilina

**BPO:** bencilpeniciloil

**BPO-PPL:** bencilpeniciloil-polilisina

**CEF:** cefalosporina

**CHM:** complejo mayor de histocompatibilidad

**CHUNSC:** Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria

**EAACI:** Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica

**ELISA:** enzimoimmunoanálisis

**ENDA:** European Network for Drug Allergy

**FEIA:** fluoroinmunoanálisis

**HLA:** antígenos leucocitarios humanos

**HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**ID:** intradérmica, intradermorreacción

**IECAs:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**IFN:** Interferón

**IgE:** Inmunoglobulina E

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**IL:** Interleukina

**IM:** intramuscular

**IV:** intravenosa

**KU/L:** kilounidades /litro

**MDM:** mezcla determinantes menores

**MG:** miligramos

**N:** número

**MMOL/L:** milimoles/litro

**PC:** pruebas cutáneas

**POC:** provocación oral controlada

**PPL:** peniciloil polilisina

**PT:** Prick test

**RAM:** Reacción adversa a medicamentos

**RAST:** radio allergen absorbent test

**RIA:** radioinmunoanálisis

**SEAIC:** Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

**TCR:** receptor de las células T

**UI:** unidades internacionales

**VO:** vía oral

## Listado de Comunicaciones y Publicaciones extraídas de esta tesis

De la elaboración de esta tesis se han extraído las siguientes publicaciones indexadas en la base de datos *Science Citation Index Expanded* y *Web of Science (ISI-Thomson)* y *Google Scholar* valorada por **Thomson Reuters (ISI)** mediante el *Journal Citation Reports®*

Matheu V, **Iglesias-Souto J**, Gonzalez R, Poza P, Sanchez-Machin I. Retesting in children with beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):429; (Factor de Impacto: 9,273) Cuartil 1

**Iglesias-Souto J**, Gonzalez R, Poza P, Sanchez-Machin I, Matheu V. Evaluating the usefulness of retesting for beta-lactam allergy in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(10):1091-3. (Factor de Impacto: 3,064) Cuartil 1

**Iglesias-Souto J**, González-Pérez R, Sánchez-Machín I, Poza-Guedes P, Matheu V. Drug provocation tests with betalactam in children presenting with rash. *Allergy.* 2012;67 (Suppl. 96):98-165. (Factor de Impacto: 6.028 ) Cuartil 1

**Iglesias-Souto J**, Gonzalez R, Poza-Guedes P, Sanchez-Machin I, Matheu V. Accuracy in diagnosis of allergy to beta-lactams. *Crit Care.* 2012;16(2):414. (Factor de Impacto: 4,600) Cuartil 1



# INDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Reacciones adversas a medicamentos (RAM). .....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definición .....	1
1.1.2	Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.....	1
1.1.3	Reacciones alérgicas a medicamentos.....	4
1.1.4	Factores coadyuvantes en la reacciones alérgicas a fármacos.....	7
1.1.5	Epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos.....	10
1.1.6	Los fármacos como alérgenos y su interacción con el sistema inmune. ....	12
<b>1.2</b>	<b>Alergia a los antibióticos betalactámicos.....</b>	<b>15</b>
1.2.1	Introducción.....	15
1.2.2	Mecanismo de acción.....	15
1.2.3	Estructura química de los betalactámicos. ....	16
1.2.4	Clasificación de los betalactámicos. ....	17
1.2.5	Determinantes antigénicos de los betalactámicos. ....	24
1.2.6	Epidemiología y factores de riesgo para la alergia a betalactámicos.....	26
1.2.7	Aminopenicilinas y alergia.....	27
<b>1.3</b>	<b>Diagnóstico de alergia a betalactámicos. ....</b>	<b>28</b>
1.3.1	Historia Clínica.....	29
1.3.2	Diagnóstico <i>in vitro</i> .....	30
1.3.3	Pruebas cutáneas. ....	31
<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>39</b>
3.1	Objetivo Principal:.....	39
3.2	Objetivos Secundarios:.....	39
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>40</b>
4.1	Diseño del estudio.....	40
4.2	Población de estudio.....	40
4.3	Lugar de estudio. ....	40
4.4	Muestra de estudio. ....	40
4.5	Criterios de selección.....	41
4.6	Consentimiento informado.....	41

4.7	Recolección, captura y procesamiento de datos. Consideraciones éticas.....	41
4.8	Análisis estadístico de los datos.....	42
4.9	Limitaciones del estudio.....	43
4.10	Protocolo diagnóstico. ....	43
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
5.1	ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE ALERGIA A ANTIBIÓTICOS EN LA POBLACIÓN DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.....	49
5.2	EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A ANTIBIÓTICOS BETA LACTÁMICOS.....	55
5.3	UTILIDAD DEL RETEST EN EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A PENICILINAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	59
5.4	ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO EN LA POBLACION GENERAL DE CANTABRIA..	63
5.5	INCIDENCIA DE LA ALERGIA A ANTIBIÓTICOS BETA LACTÁMICOS EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 60 AÑOS. ....	69
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>73</b>
6.1	Importancia del estudio para el diagnóstico de alergia a antibióticos.....	73
6.2	Valoración del diagnóstico de alergia a betalactámicos.....	76
6.3	Valoración de la historia clínica en el estudio de la alergia a antibióticos betalactámicos.....	79
6.4	Valoración de la determinación in vitro de IgE específica en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos.....	80
6.5	Valoración de las pruebas cutáneas en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos.....	81
6.6	Valoración de la prueba de provocación en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos.....	84
6.7	Valoración del retest en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos en la población pediátrica.....	85
6.8	Valoración de la alergia a antibióticos betalactámicos en la senectud.....	86
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>91</b>

<b>9 ANEXOS.....</b>	<b>97</b>
9.1 Anexo I. Publicaciones y Comunicaciones extraídas de esta Tesis.....	99
9.2 Anexo II. Consentimiento Informado Estudio de Medicamentos.....	113
9.3 Anexo III. Certificado del Comité ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (PI-14/10) .....	117
9.4 Anexo IV. Certificado del Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria IDIVAL. (2015.237).....	120
9.5 Anexo V. Plantilla de recogida de datos.....	123
9.6 Anexo VI. Tabla de recogida y almacenamiento de datos (IBM SPSS).....	127
9.7 Anexo VII. Resultados del estudio epidemiológico de alergia a antibióticos en la provincia de Santa Cruz de Tenerife(2001-2009).....	131

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Reacciones adversas a medicamentos (RAM).

### 1.1.1 Definición

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como “cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de una dosis de fármaco normalmente utilizado para la profilaxis diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad”(1972). Esta definición excluye los fallos terapéuticos, el envenenamiento accidental e intencionado como la sobredosificación y el abuso de drogas. Tampoco incluye los errores en la administración de los medicamentos, ni el mal cumplimiento tanto por exceso como por defecto.

### 1.1.2 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Siguiendo la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, los efectos adversos a medicamentos pueden clasificarse en dos grupos según el mecanismo farmacológico que los produce. Las producidas por el efecto farmacológico normal pero aumentado (tipo A o previsibles) y las producidas por un efecto farmacológico anormal o inesperado (tipo B o imprevisibles).

#### 1.1.2.1 *Reacciones tipo A (Augmented) o predecibles*

Son las más frecuentes, suponen el 70-80% de las reacciones a adversas a medicamentos. Son dosis dependiente y afectan a individuos normales. Pueden ser consecuencia de efectos farmacológicos directos o indirectos. Pueden ser:



- *Alteraciones de LADME (alteraciones de la liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos).*

Conducen a un aumento en la biodisponibilidad del fármaco y de sus niveles plasmáticos. Se denomina sobre dosificación relativa; esta también puede presentarse en ausencia de alteraciones de LADME por predisposición genética. Se produce una respuesta exagerada del individuo a la dosis total habitual de un medicamento.

- *Efectos colaterales.*

Derivados de las múltiples acciones farmacológicas no deseables de un medicamento en un determinado contexto clínico. Se producen con dosis terapéuticas. Es el tipo de reacción adversa medicamentosa más frecuente. A veces asemejan relaciones de tipo alérgico histaminoliberadoras no mediadas por mecanismos inmunológicos (por ejemplo: codeína, morfina, tiamina y contrastes radiológicos).

- *Efectos secundarios.*

Fenómenos que suelen tener relación directa con la acción farmacológica principal del medicamento y se manifiestan como una nueva enfermedad.

- *Interacciones medicamentosas.*

Los fármacos pueden interactuar entre sí produciendo alteraciones en sus respectivas farmacocinéticas.

### **1.1.2.2 Reacciones tipo B (Bizarre) o impredecibles.**

No relacionadas con el efecto farmacológico, suelen ser dosis independientes y afectan a individuos predispuestos. Están en relación con la respuesta inmunológica del individuo (hipersensibilidad) o con diferencias genéticas en individuos susceptibles (idiosincrasia o intolerancia). Pueden clasificarse según su mecanismo de acción en:

- *Reacciones idiosincrásicas.*

Respuesta cualitativamente anormal, diferente de las acciones farmacológicas del medicamento. Se produce en individuos susceptibles, por un mecanismo no inmunológico. Suelen estar involucrados mecanismos genéticos relacionados con deficiencias metabólicas o enzimáticas. Pueden ser debidas a una alteración de la farmacocinética del medicamento implicado.

- *Intolerancia.*

Respuesta cuantitativamente anormal que implica un incremento de un efecto farmacológico característico del medicamento y que a menudo se produce con pequeñas dosis de la misma en algunos individuos. Puede estar determinado genéticamente.

- *Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.*

Respuesta anormal a un medicamento producida por mecanismo inmunológico humoral o celular.

- *Reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides.*

Simulan clínicamente una respuesta inmediata o tipo I, pero no existe una base inmunológica demostrable (no están mediadas por anticuerpos IgE).

Otros autores añaden otras categorías a la clasificación de las RAM. Además de las reacciones tipo A y B, también incluyen:

- Tipo C. Crónicas, por administración prolongada: (p. ej. cambios adaptativos, efecto rebote).
- Tipo D. Diferidas (p. ej. carcinogénesis, alteraciones de la fertilidad, teratogénesis).
- Tipo E: Por final de tratamiento
- Tipo F: Por agentes ajenos al principio activo

### 1.1.3 Reacciones alérgicas a medicamentos

Son aquellas mediadas por un mecanismo inmunológico. Esta respuesta inmunológica contra el fármaco puede ir dirigida frente al mismo (habitualmente se comporta como hapteno), sus metabolitos o cualquier sustancia de las preparaciones galénicas como conservantes y contaminantes. Los agentes farmacológicos son químicamente reactivos y se unen a proteínas transportadoras o *carriers* de manera que la respuesta inmunológica se dirige frente al complejo medicamento-proteína.

Se calcula que las reacciones alérgicas comprenden del 5 al 10% de las reacciones adversas a fármacos (Cortada Macías JM et al., 2007) y presentan una serie de características que se describen a continuación:

- Precisan un contacto previo sensibilizante.
- Se desarrollan tras un tiempo de administración continua o intermitente del fármaco durante el cual éste puede administrarse sin producir efectos adversos (periodo de latencia).
- Pueden ser desencadenadas por pequeñas dosis del medicamento, una vez establecido el estado de hipersensibilidad.
- Las manifestaciones clínicas no derivan del efecto farmacológico.
- Aparecen en un pequeño porcentaje de individuos.
- Existen anticuerpos o linfocitos T que reaccionan específicamente con el medicamento o sus metabolitos.
- En ocasiones, la reacción es reproducible por otra sustancia de estructura química antigénica similar (reacciones cruzadas).
- Son reacciones no predecibles.
- Recurren ante reexposición y remiten al eliminar el fármaco inductor.
- Síntomas sugestivos de alguna forma de reacción alérgica (rinitis, urticaria, asma...) y sugerentes de algún tipo de hipersensibilidad conocido.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad producidas por un mecanismo inmunológico, fueron clasificadas por Gell y Coombs (Gell P and Coombs R, 1964) en cuatro grupos:

- **Hipersensibilidad tipo I (inmediatas o anafilácticas)**

Son reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por la inmunoglobulina E (IgE). Tras un primer contacto con el alérgeno se produce IgE específica, que se fija a la membrana de los mastocitos y basófilos a través de receptores de alta afinidad (FcεRI). En esta primera etapa se produce por tanto la sensibilización al alérgeno. En la siguiente exposición al alérgeno, éste se unirá a la IgE específica fijada a la membrana, produciendo la activación del mastocito y basófilos y liberándose los mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, triptasa) responsables de las manifestaciones clínicas. Estas reacciones de hipersensibilidad tipo I se caracterizan por manifestarse generalmente de forma inmediata tras la exposición al fármaco, con producción de vasodilatación y edema, resultado de la activación y liberación de los mediadores por parte de los mastocitos. Posteriormente se produce un infiltrado inflamatorio con presencia de eosinófilos, que pueden provocar una fase inflamatoria tardía. Se manifiestan clínicamente según el órgano en el que actúen. En la piel producen eritema, prurito, urticaria y angioedema. A nivel respiratorio producen rinoconjuntivitis, incremento de secreciones mucosas y broncoespasmo. Puede afectarse el tracto digestivo, produciendo abdominalgia, vómitos y diarrea. Finalmente puede producirse una afectación sistémica o anafilaxia cuando los mediadores actúan de forma generalizada.
- **Hipersensibilidad tipo II (citotóxicas o citolíticas)**

Son reacciones mediadas por las interacciones de IgG o IgM producidas contra antígenos situados en la superficie celular. Los antígenos pueden ser propios o haptenos exógenos (fármacos) acoplados a proteínas endógenas. Ocurren varias horas o días después de la administración del medicamento. Sus manifestaciones clínicas son la anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y nefritis intersticial.
- **Hipersensibilidad tipo III (mediadas por inmunocomplejos IgG e IgM)**

Son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos circulantes que al depositarse en los tejidos provocan daño tisular. Ocurren tras 1-3 semanas de la última dosis del fármaco. Puede manifestarse

clínicamente como fiebre, rash, enfermedad del suero, enfermedades hematológicas, lupus eritematoso sistémico, vasculitis cutánea y sistémica.

- Hipersensibilidad tipo IV (celular o retardada)

Son reacciones de hipersensibilidad celular o mediada por células, causadas por linfocitos T sensibilizados al entrar en contacto con el antígeno específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles. Se producen a las 24-72 horas tras la administración del fármaco. Se subdividen en (Uzzaman and Cho, 2012):

- Tipo IV a: mediada por linfocitos Th1 CD4+ (IFN  $\gamma$ ) con activación de monocitos. Produce las clásicas reacciones de hipersensibilidad retardada como la dermatitis alérgica de contacto o la reacción tuberculina.
- Tipo IV b: mediada por linfocitos Th2 CD4+ y sus citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) con inflamación eosinofílica. Su clínica habitual es el exantema maculopapular y el exantema bulloso.
- Tipo IV c: mediada por células T citotóxicas CD8+ que producen la apoptosis de los queratinocitos. Se produce en algunas enfermedades bullosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrolisis epidérmica tóxica. También puede manifestarse clínicamente como un exantema maculopapuloso o como un eczema.
- Tipo IV d: mediada por linfocitos T CD4+, CD8+, con implicación de IL-8 y con reclutamiento y activación de neutrófilos. Producen reacciones exantemáticas pustulares, como el exantema pustular agudo generalizado o la enfermedad de Behçet.

Existe otra clasificación, propuesta por Levine (Levine, 1966) según el intervalo de tiempo de aparición de los síntomas clínicos tras la toma del medicamento. Actualmente sigue vigente y es de gran utilidad clínica, ya que permite orientar el posible mecanismo fisiopatológico y la severidad de la reacción. Así las subdivide en:

- Inmediatas: aparecen en los primeros 60 minutos tras la administración del fármaco. Están mediadas por IgE. Las manifestaciones clínicas incluyen urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxia.

- Aceleradas: se desencadenan entre 1 y 48 horas tras administrar el fármaco. Su mecanismo de producción no está aclarado, aunque actualmente se piensa que son reacciones mediadas por células T. Su manifestación clínica suele ser la urticaria y el angioedema.
- Tardías: Ocurren a partir de las 48 horas tras administrar el fármaco. Están mediadas por células T y sus manifestaciones clínicas son muy variadas (exantema maculopapular, erupción fija medicamentosa, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Steven-Johnson y síndrome de hipersensibilidad a fármacos (DRESS).

Las reacciones aceleradas son más difíciles de diferenciar debido al solapamiento existente con los otros dos tipos de reacciones, por ello resulta más práctico diferenciar las reacciones adversas a fármacos como inmediatas y no inmediatas; estas últimas incluirán las reacciones aceleradas y tardías.

#### **1.1.4 Factores coadyuvantes en la reacciones alérgicas a fármacos**

En la aparición de las manifestaciones clínicas producidas por la alergia fármacos han de considerarse diversos factores de riesgo, unos relacionados con el paciente, otros propios del fármaco y otros condicionados por situaciones patológicas diversas.

##### **1.1.4.1 Factores relacionados con el paciente.**

- Edad: las reacciones alérgicas a medicamentos son mas frecuentes en la edad adulta que la población infantil. En los niños, son menos frecuentes debido a la inmadurez de su sistema inmunológico y también por una menor exposición a los medicamentos(Demoly and Bousquet, 2001). Habitualmente son exantemas producidos por la enfermedad subyacente

que coinciden temporalmente con la administración del fármaco. Los ancianos también son menos propensos a desarrollar sensibilizaciones a medicamentos.

- Sexo: las mujeres tienen un riesgo mayor que los varones de presentar reacciones adversas medicamentosas. Se han publicado más casos de reacciones adversas en mujeres con medios de contraste radiológicos, anestésicos generales, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (Vervloet et al., 1995).
- Raza: algunas etnias tienen más riesgo de desarrollar alergia a fármacos (Arndt and Jick, 1976).
- Atopia: parece que no se considera factor de riesgo para padecer reacciones alérgicas a medicamentos (Gomes and Demoly, 2005) aunque algunos estudios refieren que los pacientes atópicos tienen mayor predisposición a presentar reacciones alérgicas a medicamentos y más gravemente que la población general (Demoly and Bousquet, 2001, Rajka and Skog, 1965).
- Factores genéticos: existe cierta controversia sobre si determinados factores genéticos condicionan la sensibilización a medicamentos. Se han relacionado ciertos genes HLA con una especial predisposición a desarrollar reacciones alérgicas a determinados fármacos (Vervloet et al., 1995).
- Enfermedades subyacentes: la existencia de enfermedades que alteren el metabolismo y la excreción de los medicamentos, como las enfermedades hepáticas y renales crónicas, pueden incrementar la incidencia de reacciones adversas, no obstante actúan probablemente potenciando los efectos tóxicos de los fármacos más que favoreciendo su sensibilización. En ciertas enfermedades como la fibrosis quística, la sinusitis crónica y en las inmunodeficiencias, los largos ciclos de tratamientos antibióticos predisponen a que aparezca un mayor número de sensibilizaciones medicamentosas (Ramesh, 2002). Las inmunodeficiencias adquiridas y determinadas infecciones virales, también constituyen un factor de riesgo para la aparición de reacciones alérgicas a medicamentos.

#### **1.1.4.2 Factores relacionados con el fármaco.**

- Inmunogenicidad: capacidad para producir una respuesta inmune que se manifiesta por la producción de inmunoglobulinas específicas o linfocitos sensibilizados. Los principales factores que determinan la capacidad inmunogénica de un fármaco son:
  - Peso molecular: las sustancias de peso molecular inferior a 5000 Dalton tienen escaso poder antigénico (De Weck AL, 1974). La mayoría de moléculas con menor peso molecular se comportan como haptenos y precisan la unión a una proteína transportadora para producir una respuesta inmunitaria.
  - Estructura química y metabolismo: la mayoría de los fármacos no son capaces de formar conjugados estables cuando se incuban con proteínas *in vitro*. La demostración de anticuerpos específicos frente a estructuras modificadas de los medicamentos en pacientes alérgicos a los mismos, demuestra la importancia de la degradación metabólica y de la formación de conjugados *in vivo* en la inducción de hipersensibilidad a los fármacos.
- Antigenicidad: capacidad para reaccionar y unirse a inmunoglobulinas específicas y a receptores celulares.
- Alergenicidad: Capacidad de inducir diferentes tipos de reacción alérgica y lesiones tisulares en individuos previamente sensibilizados, que poseen inmunoglobulinas específicas y/o sensibilizados ha dicho antígeno.

#### **1.1.4.3 Factores relacionados con el tratamiento.**

- Vía de administración: las vías tópica y parenteral presentan mayor riesgo de sensibilización que la administración de fármacos por vía oral (Demoly and Bousquet, 2001).
- Dosis, duración y número de tratamientos previos: la administración del antibiótico en dosis profiláctica es menos probable que sensibilice al paciente, que si recibe terapias parenterales prolongadas a altas dosis.



Igualmente los ciclos frecuentes de tratamiento predisponen más a la sensibilización que la terapia continua.

- Impurezas: con frecuencia se pueden detectar impurezas en los medicamentos que en algunos casos van a ser los responsables de la sensibilización. Los aditivos utilizados pueden actuar como sensibilizantes o como *carriers* macromoleculares, favoreciendo la formación de conjugados inmunogénicos.

#### **1.1.4.4 Otros factores.**

Existen otros factores implicados en el aumento de la incidencia de las reacciones adversas medicamentosas, como son la aparición de nuevos medicamentos, su mayor utilización y el abuso indiscriminado de los mismos. La automedicación también influye en el aumento de las reacciones alérgicas a los medicamentos. El antecedente de reacciones previas es el mayor factor de riesgo para un fármaco.

#### **1.1.5 Epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos.**

Las reacciones adversas a medicamentos son una complicación frecuente en la práctica clínica y constituyen un importante problema de Salud Pública que determina una importante morbimortalidad. Afectan a una proporción importante de pacientes hospitalizados y son responsables de un número considerable de hospitalizaciones y muertes cada año (Lazarou et al., 1998, Ajayi et al., 2000). Además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, las reacciones adversas a medicamentos generan un aumento significativo en los costes de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, pruebas diagnósticas, tratamientos y costes indirectos, por lo que la prevención de la morbimortalidad por reacciones adversas a medicamentos constituye un aspecto de relevancia creciente en la actualidad (White et al., 1999). Se estima que entre el 15% y el 20% del gasto hospitalario se debe a complicaciones debidas a medicamentos (Bates et al., 1997).

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos en los diferentes estudios publicados es muy variable. Estas diferencias surgen de la distinta metodología empleada para detectar y evaluar las RAM, así como las diferentes poblaciones estudiadas y los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

Datos procedentes de varios metaanálisis indican una prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados entre el 7-15%. Se calcula que los ingresos por esta causa rondan el 3-5% y se estima una mortalidad por reacciones con medicamentos entre 0.05-3,7%, siendo identificada como la quinta causa de muerte entre los enfermos que ingresan en un hospital (Lazarou et al., 1998, Einarson, 1993, Beijer and de Blaey, 2002, Pirmohamed et al., 2004).

Si se estima que las reacciones alérgicas a fármacos representan alrededor del 10 al 20% del total de reacciones adversas, nos podemos hacer una idea de la magnitud del problema.

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos afectan a un 10-20% de los pacientes hospitalizados y más de un 7% de la población general (Gomes and Demoly, 2005).

Sin embargo, la incidencia real de las reacciones alérgicas a medicamentos no se conoce bien y los datos pueden estar infravalorados debido a su infradiagnóstico y a la falta de notificación de las reacciones. Por otra parte, también puede ocurrir que la casuística esté sobrevalorada debido al uso indiscriminado del término “alergia” ante cualquier reacción adversa.

En España, según el informe *Alergologica 2005*, un estudio epidemiológico llevado a cabo por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), en el que participaron 300 especialistas alergólogos españoles y se incluyeron 4.500 pacientes, las reacciones adversas por medicamentos suponen el tercer motivo de consulta alergológica, tras la rinoconjuntivitis y el asma. El 14,7% de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta de alergología lo hace por motivo de una reacción adversa a medicamentos (Chivato et al., 2006), cifra que ha aumentado desde el último informe del año 1992 donde se registró un 12% (1995). Los medicamentos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos

betalactámicos (50%) seguidos por los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs (39%).

#### 1.1.6 Los fármacos como alérgenos y su interacción con el sistema inmune.

Según su inmunogenicidad, los antígenos se pueden clasificar en completos e incompletos. Los primeros son aquellos capaces de inducir una respuesta inmune específica, mientras que los segundos sólo expresan la propiedad de unirse específicamente con anticuerpos dirigidos frente a ellos. A estos últimos, Karl Landsteiner los denominó haptenos (de Meer, 2002).

Los fármacos pueden comportarse en algunos casos como antígenos completos como sucede con sustancias de elevado peso molecular y naturaleza peptídica. Sin embargo, la inmensa mayoría de los medicamentos son estructuras químicas de bajo peso molecular y la posibilidad de que puedan comportarse como haptenos reside en su capacidad de unión a macromoléculas de naturaleza proteica y a la presencia de grupos reactivos en el conjugado hapteno-proteína formado, como sucede con los betalactámicos. Sin embargo, no siempre el fármaco en su forma de molécula original es capaz de unirse a proteínas o de presentar grupos reactivos, sino que a veces éstos se forman a partir de los metabolitos originados de la molécula inicial en el curso del proceso metabólico que experimenta.

Un mismo fármaco puede presentar diversos determinantes antigénicos distintos, como sucede con la penicilina y los llamados determinante mayor y determinantes menores, cada uno de ellos reactivo *per se* y por tanto con capacidad para inducir respuestas inmunes específicas al conjugarse con proteínas transportadoras o *carriers*.

En general, dado que la mayoría de los medicamentos son compuestos de bajo peso molecular y composición química simple, sus estructuras no son fácilmente reconocibles por el sistema inmune. Son moléculas demasiado pequeñas para interactuar con los receptores inmunes y conseguir activar las células T o B.

En su estado original, la mayoría de fármacos no tienen capacidad inmunógena. Sin embargo, si el fármaco es presentado a los linfocitos por una célula presentadora de antígeno, tanto en su forma original como si se modifica tras su metabolización, puede desarrollar una respuesta inmune específica mediada por células T o mediada predominantemente por anticuerpos, o incluso tener características de ambos tipos de respuesta.

### ***Fármacos capaces de estimular una respuesta de anticuerpos***

Son pocos los fármacos capaces de provocar este tipo de respuesta directamente. Lo realizan estimulando las células T como antígenos proteicos. Suelen ser macromoléculas como la insulina u otras hormonas, enzimas, protamina, antisueros, anticuerpos monoclonales, vacunas...

Existen algunos compuestos de bajo peso molecular que tienen múltiples recurrencias de un único epítipo y pueden actuar como alérgenos. Los ejemplos más conocidos son la carboximetilcelulosa (estabilizante en inyectables) y algunos compuestos de amonio cuaternario usados en la inducción anestésica como bloqueantes neuromusculares (succinilcolina, vecuronio, atracurio...).

### ***Haptenos***

Algunos compuestos de bajo peso molecular (<1000 daltons) pueden adquirir inmunogenicidad por unión covalente a macromoléculas, que en general son proteínas plasmáticas o proteínas de la superficie celular, como por ejemplo las integrinas y péptidos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Al medicamento se le conoce como hapteno y a la nueva molécula formada, complejo hapteno-portador.

Estos complejos hapteno-portador son capaces de estimular los linfocitos T y/o respuestas de anticuerpos. La penicilina es un fármaco que se comporta como hapteno, ya que el anillo betalactámico en condiciones fisiológicas se abre y reacciona con los residuos de lisina de las proteínas formando un complejo que es el determinante antigénico principal de la penicilina y otros betalactámicos, capaz

de estimular respuestas mediadas por anticuerpos o por las células T (Brander et al., 1995).

Entre los fármacos capaces de comportarse como haptenos, los mejor conocidos son los betalactámicos, pero otros como la penicilamina y los metales pesados también pueden comportarse como tales.

### ***Metabolitos reactivos***

Fármacos que en su forma original no son reactivos con macromoléculas pueden hacerse reactivos tras su metabolización en el organismo, es lo que se conoce como la hipótesis del prohapteno. El metabolismo de los fármacos se realiza principalmente en los hepatocitos a través de las enzimas asociadas al citocromo P450.

Algunos fármacos, si no se detoxifican adecuadamente, pueden actuar como haptenos al unirse con proteínas intracelulares o al secretarse y contactar con células presentadoras de antígeno. Así, estimulan las células T, las cuales pondrán en marcha una respuesta celular o mediada por anticuerpos.

Entre los fármacos que con más frecuencia pueden dar lugar a metabolitos reactivos, estarían el trimetoprim-sulfametoxazol, los anticomociales y la procainamida.

### ***Interacción de los fármacos con receptores inmunes: "concepto p-i"***

Esta teoría propugna la existencia de interacciones directas, sin un procesamiento intracelular previo, de los medicamentos con el sistema inmune (Pichler, 2002). El medicamento puede interactuar directamente con un receptor de las células T (TCR) o con las moléculas de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Esta interacción podría modificar por ejemplo la hendidura de unión al péptido de la molécula de HLA y producir así la activación de células T específicas

Entre los medicamentos que tienen esta capacidad de interacción se encuentran el sulfametoxazol, la lamotrigina, la carbamazepina, el alopurinol, el abacavir, la lidocaína y la mepivacaína. Este mecanismo, podría estar implicado en

reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos y como reacciones exfoliativas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (Wei et al., 2012) (tipo IVb, IVc de la clasificación de Gell y Coombs).

## **1.2 Alergia a los antibióticos betalactámicos.**

### **1.2.1 Introducción.**

Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos mediadas por un mecanismo inmunológico específico (Weiss and Adkinson, 1988). Este grupo de antimicrobianos es el más utilizado en la práctica clínica por tener un buen espectro antibacteriano y una baja toxicidad. En la actualidad, hay más de cincuenta betalactámicos comercializados en casi todos los países del mundo. Están indicados para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos susceptibles, principalmente las bacterias Gram positivas.

### **1.2.2 Mecanismo de acción.**

Las penicilinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana al impedir la síntesis del peptidoglicano, un polisacárido que da rigidez a la pared y hace resistente a la bacteria a los cambios de presión osmótica del medio en que se encuentra. Al perder rigidez la pared, la bacteria no resiste estos cambios de presión y se lisa. Los antibióticos betalactámicos interfieren en la elaboración del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación), aunque también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano.

Tienen un espectro de actividad antimicrobiana que abarca a cocos Gram positivos, excepto *Staphylococcus* meticilin resistente y bacilos Gram negativos,

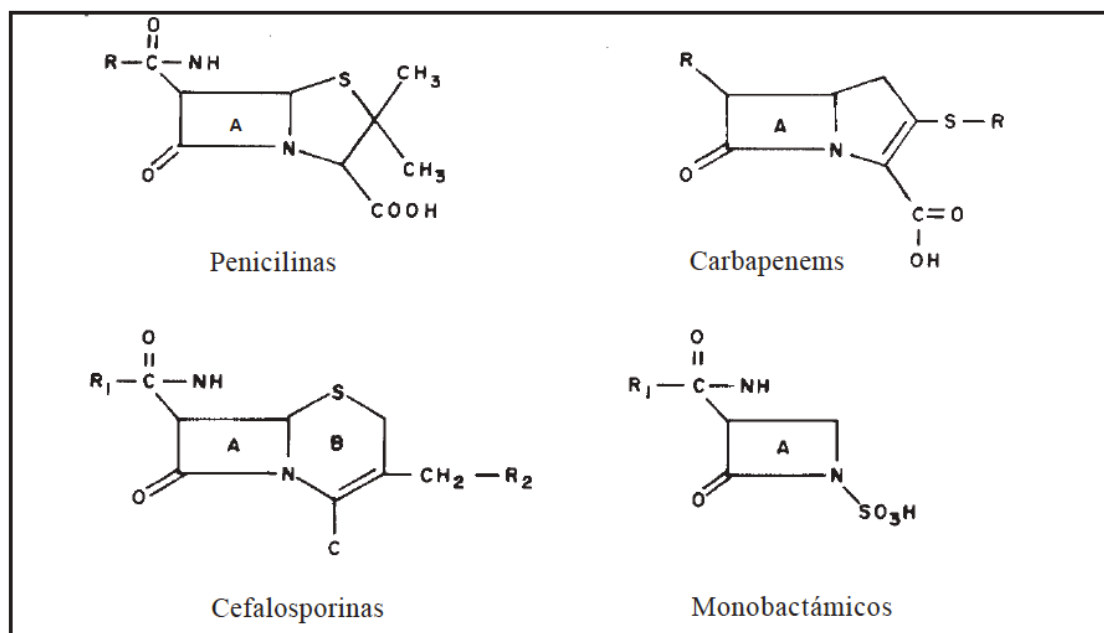
con excepción de los productores de enzimas que hidrolizan las moléculas de estos agentes (productores de betalactamasas).

### 1.2.3 Estructura química de los betalactámicos.

Se caracterizan por poseer un anillo común de cuatro carbonos denominado anillo betalactámico, que da nombre al grupo. La estructura de estos antibióticos corresponde a este anillo común  $\beta$ -lactámico unido a un segundo anillo que varía en cada grupo:

- anillo tiazolidinico para penicilinas.
- anillo dihidrotiazona para cefalosporinas.
- anillo de 5 carbonos para carbapenems.

Los monobactámicos sin embargo sólo poseen un anillo de tipo  $\beta$ -lactámico.



**Figura 1. Estructura química de la penicilina.** A: Anillo  $\beta$ -lactámico; B: Anillo de tiazolidina; R: Cadena lateral

Todos los betalactámicos poseen al menos una cadena lateral que es la responsable de las diferencias dentro de cada grupo. Las cefalosporinas y los

carbapenémicos tienen dos cadenas laterales. Habitualmente se encuentran unidas a un grupo amino ubicado en la posición 6 del anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas o al segundo anillo en el caso de las cefalosporinas y carbapenems. En el caso de los monobactámicos, todas las cadenas laterales están unidas al anillo  $\beta$ -lactámico.

Algunos fármacos pueden tener una reactividad alérgica elevada facilitada por la asociación de sus cadenas laterales (Pradal M et al., 2003), un ejemplo lo representan la amoxicilina y cefadroxilo. Los clavanatos no tienen cadena lateral.

#### **1.2.4 Clasificación de los betalactámicos.**

La familia de los betalactámicos está formada por antibióticos naturales y semisintéticos que inhiben fundamentalmente algún paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. Este grupo de fármacos incluye a penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, oxacefémicos y clavámicos.

##### **1.2.4.1 Penicilinas**

El descubrimiento de la penicilina se le atribuye al Doctor Alexander Fleming, quien en 1929 observó que un cultivo de *Penicillium Notatum* producía una sustancia que inhibía el crecimiento del estafilococo aureus. Esa sustancia fue llamada penicilina. Dadas las dificultades en la producción y purificación de esta sustancia, la penicilina no fue utilizada en el tratamiento de infecciones hasta 1941 cuando fue posible la producción de cantidades suficientes para los primeros estudios clínicos en humanos.

El surgimiento de penicilinasas producidas por estafilococo trajo a su vez el desarrollo de penicilinas resistentes a penicilinasas (betalactamasas) que tienen una cadena lateral acilica que proviene de la destrucción del anillo betalactámico.

Cambios posteriores en la cadena lateral de la estructura química permitieron el desarrollo de penicilinas que tienen actividad contra bacterias aerobias gram (-), incluyendo pseudomona aeruginosa. Estas penicilinas incluyen



las aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y penicilinas combinadas con inhibidores de las beta lactamasas.

La estructura básica de la penicilina (ácido 6-aminopenicilánico) consiste en un anillo de tiazolidina de cinco átomos, unido a un anillo betalactámico y una cadena lateral (que está compuesta por un grupo amino secundario).

Podemos dividir a las penicilinas según su actividad antibacteriana, en las siguientes clases:

### **a) Penicilinas naturales**

La bencilpenicilina o penicilina-G es la representante genuina del grupo. Su vida media es muy corta requiriendo la administración cada 4 horas vía intravenosa, pero al añadirle a la molécula procaína o benzatina las concentraciones se mantienen durante horas o semanas. La fenoximetilpenicilina o penicilina-V es el agente para administración por vía oral.

### **b) Penicilinas semisintéticas**

A partir de estas moléculas se desarrollaron en la década de 1960 las **aminopenicilinas** o penicilinas semisintéticas; se incluye en este grupo la ampicilina, que es bactericida tanto para bacterias Gram positivas como para bacterias Gram negativas. Debido a su limitada absorción oral (40%) se desarrolló una molécula con mejor biodisponibilidad por vía oral, comercializándose en 1972 la amoxicilina, un derivado p-hidroxil de la ampicilina con similar patrón de actividad *in vitro*.

### **c) Penicilinas resistentes a penicilinasas**

Con el objetivo de tratar infecciones causadas por bacterias Gram positivas productoras de penicilinasas como el *Staphylococcus aureus*, en 1959 se desarrolló y

comercializó una penicilina semisintética con resistencia a las penicilinasas, la **meticilina**.

Actualmente en España se comercializa la **cloxacilina**, una isoxazolpenicilina activa frente a estafilococos y otros cocos Gram positivos. Su uso fundamental es por vía intravenosa, por su mala absorción oral, siendo el agente de elección en las bacteriemias por *S. aureus* sensible a meticilina.

Pertenecen también a este grupo las **carboxipenicilinas** (carbenicilina y ticarcilina) y **ureidopenicilinas** (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) que en nuestro medio no se utilizan en monoterapia en la práctica clínica. Existe un preparado comercial de piperacilina en combinación con tazobactam, un inhibidor de las betalactamasas. Ni piperacilina ni tazobactam inducen la producción de betalactamasas.

<b>NATURALES</b>	Penicilina G cristalina, procaínica y benzatínica Fenoximetilpenicilina (penicilina V)
<b>ISOXAZOLILPENICILINAS</b>	Cloxacilina, Oxacilina y Dicloxacilina
<b>AMINOPENICILINAS</b>	Amoxicilina, Ampicilina, Bacampicilina, Metampicilina y Pivampicilina
<b>AMIDINOPENICILINAS</b>	Pivmecilinam
<b>CARBOXIPENICILINAS</b>	Carbenicilina y Ticarcilina
<b>UREIDOPENICILINAS</b>	Mezlocilina, Piperacilina y Azlocilina

Tabla 1. Clasificación de las penicilinas.

#### **1.2.4.2 Cefalosporinas**

Constituyen el segundo grupo de derivados betalactámicos descubierto y probablemente es el más amplio en cuanto a moléculas desarrolladas y comercializadas. Son agentes sintéticos relacionados con las penicilinas, tanto en su estructura química como en sus propiedades farmacológicas, aunque las

cefalosporinas son más resistentes a las penicilinasas (cefalosporinasas). Su mecanismo de acción es similar al de las penicilinas, interfiriendo en la síntesis de peptidoglicano de la pared celular.

En 1948, Giuseppe Brotzu consiguió aislar de cepas del hongo *Cephalosporium acremonium*, tres antibióticos diferentes que fueron llamados cefalosporinas P, N y C. Posteriormente tras aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico y añadir cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antibacteriana mayor que la de la sustancia original (Abraham and Newton, 1965).

La estructura química de la cefalosporina C está formada por un anillo  $\beta$ -lactámico que se encuentra fusionado con un anillo dihidrotiazina de seis elementos. De la hidrólisis ácida de la cefalosporina C se genera el ácido 7-aminocefalosporánico, que es la estructura básica para el desarrollo de las diferentes cefalosporinas. A partir de su modificación, mediante la suma de cadenas laterales distintas, se forma toda la familia de antibióticos cefalosporínicos.

Clásicamente, las cefalosporinas se agrupan en diferentes generaciones, existiendo cuatro en la actualidad. La evolución de las generaciones se ha asociado a un incremento de su espectro y de su actividad intrínseca frente a gramnegativos a expensas de una progresiva reducción de la actividad frente a Gram positivos (Zhanel et al., 2009).

Las cefalosporinas de la **primera generación** son bastante eficaces contra bacterias Gram positivas y moderadamente contra las Gram negativas. Destaca en la actualidad **cefazolina** de administración parenteral, cuyo uso clínico en la actualidad está ligado a la profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica y cardiaca. Con un espectro antimicrobiano superponible al de la cefazolina, se encuentra el **cefadroxilo**, una cefalosporina de 1ª generación que se administra por vía oral.

Las cefalosporinas de **segunda generación**, son moléculas con una mayor resistencia frente a las betalactamasas lo que les confiere actividad frente a algunas enterobacterias. En la actualidad la más usada es **cefuroxima**, que se puede administrar por vía parenteral y oral. Otros compuestos de este grupo son el **cefonicid**, que presenta una actividad algo inferior a la cefuroxima, aunque una

vida media más larga gracias a una sustitución en C3 del anillo dihidrotiazínico, y la **cefoxitina** que posee un grupo metoxi en el anillo betalactámico (cefamicinas) que le confiere una mayor resistencia frente a betalactamasas.

Las cefalosporinas de **tercera generación** casi siempre son menos activas que las de primera generación frente a cocos gram positivos, pero son mucho más activas contra enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa. Esta generación de cefalosporinas reúne a diversas moléculas con propiedades diferentes. El primer grupo está constituido por agentes denominados aminotiazólicos-iminometoxicefalosporinas e incluye a **cefotaxima** y **ceftriaxona**, ambas de administración parenteral, aunque también dentro de esta generación hay moléculas que permiten la administración por vía oral, como la **cefixima** o el **ceftibuteno**, cuya principal indicación es el tratamiento secuencial de infecciones intrabdominales, pélvicas o urinarias ocasionadas por enterobacterias. Otras representantes de esta generación son la **cefpodoxima** y el **cefditoren** y como única molécula con actividad frente a *P. Aeruginosa*, se encuentra la **ceftazidima**.

Las sucesivas generaciones de cefalosporinas aumentan la actividad frente a bacilos gramnegativos pero pierden eficacia frente a cocos Gram positivos. Fueron estas limitaciones las que llevaron a desarrollar nuevas moléculas que se conocen como **cefalosporinas de 4ª generación**. En general se trata de moléculas similares a las de tercera generación pero con una estructura muy hidrófila que mejora su penetración a través de la pared bacteriana, sobre todo en los Gram negativos, conservando su actividad frente a los cocos Gram positivos. Dentro de este grupo, actualmente se dispone de la **cefepima**.

<b>1ª GENERACIÓN</b>	Cefadroxilo, Cefalexina, Cefradina, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina y Cefazolina.
<b>2ª GENERACIÓN</b>	Cefonicida, Cefotetán, Cefoxitina, Cefuroxima, Cefaclor, Cefamandol, Cefprozilo, Cefmetazol y Cefminox
<b>3ª GENERACIÓN</b>	Cefotaxima, Ceftizoxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefditoreno, Cefixima, Cefpodoxima-proxetilo, Cefibuteno, Cefminox y Cefoperazona.
<b>4ª GENERACIÓN</b>	Cefepima y Cefpiroma.

Tabla 2. Clasificación de las cefalosporinas.

#### **1.2.4.3 Monobactámicos**

El **aztreonam** es un compuesto  $\beta$ -lactámico monocíclico (monobactam) sintético, aislado originalmente del *Chromobacterium violaceum*. Su acción antimicrobiana difiere de otros  $\beta$ -lactámicos, siendo más parecida a la de un aminoglucósido. Es un bactericida resistente a las betalactamasas que posee un espectro reducido, ya que actúa frente a bacterias aerobias Gram negativas, siendo su acción casi nula frente a las anaerobias y Gram positivas (Chambers, 2000)

#### **1.2.4.4 Carbapenemes**

Los carbapenemes son los antimicrobianos betalactámicos de más amplio espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas. Derivan del anillo carbapenem y se dividen en dos grupos según tengan o no actividad frente a *P. Aeruginosa*. Corresponden al primer grupo el **imipenem**, **meropenem** y

**doripenem**. El **ertapenem** es el único miembro actualmente comercializado del grupo 2 de carbapenemes sin actividad antipseudomónica.

#### **1.2.4.5 Inhibidores de betalactamasas**

La causa principal de la aparición de resistencia bacteriana a las penicilinas es la síntesis por parte de la bacteria de una betalactamasa, enzima capaz de romper el anillo betalactámico, formando el ácido peniciloico, que es inactivo.

El primer inhibidor de las betalactamasas comercializado en la década de 1980 fue el **ácido clavulánico**, cuyo nombre deriva de *Streptomyces clavuligerus* que produce esta sustancia. Tiene una actividad antimicrobiana intrínseca insignificante, a pesar de compartir el anillo betalactámico, característico de los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, la semejanza en la estructura química le permite interactuar con la enzima betalactamasa secretada por ciertas bacterias.. El ácido clavulánico actúa como inhibidor al unirse covalentemente al sitio activo de un residuo de serina de la betalactamasa. Esta inhibición restablece la actividad antimicrobiana de los antibióticos betalactámicos contra bacterias resistentes por producción de betalactamasas. En nuestro país se dispone de la combinación de amoxicilina-clavulánico que por vía oral o intravenosa puede usarse para el tratamiento de infecciones respiratorias por microorganismos productores de betalactamasas.

El **sulbactam** es una sulfona del ácido penicilánico que al unirse a ampicilina aumenta su actividad antibacteriana.

El **tazobactam**, al unirse a piperacilina restablece la actividad de esta frente a diversos grupos de enterobacterias productoras de betalactamasas, manteniendo la actividad de piperacilina frente a *Streptococcus* y *P. aeruginosa*. En la actualidad, representa el inhibidor de betalactamasas más usado dentro de los hospitales españoles, utilizándose piperacilina-tazobactam en el tratamiento empírico inicial de diversas infecciones graves, especialmente las de tipo mixto (flora polimicrobiana).

### 1.2.5 Determinantes antigénicos de los betalactámicos.

Las reacciones alérgicas a betalactámicos tienen mediación inmune y se producen a través de la haptención directa de proteínas orgánicas transportadoras por parte de los fármacos o metabolitos involucrados.

Se denomina haptenos a sustancias de bajo peso molecular, habitualmente menores de 1.000 dalton, que requieren unirse a una proteína transportadora o *carrier* para que el complejo hapteno-transportador sea presentado por una célula presentadora de antígenos a un linfocito en el contexto de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad-HLA. En este caso, la unión del hapteno y de la proteína transportadora es de tipo covalente y la proteína transportadora puede ser de origen sérico o celular. Este mecanismo ha sido demostrado para penicilinas, cefalosporinas y sus metabolitos también que actúan como haptenos, en correspondencia con su bajo peso molecular (Pradal M et al., 2003, Brander et al., 1995).

En la medida que se desarrollan nuevos betalactámicos se genera un mayor número de estructuras químicas hapténicas, susceptibles de conjugarse con un transportador y de ser reconocidas por el sistema inmune.

Otra posibilidad es que se produzca una unión inestable, no covalente, entre el hapteno y el complejo HLA de clase II en la superficie de células presentadoras de antígeno. Este mecanismo ha sido demostrado para bencilpenicilina y amoxicilina, entre otros fármacos (Horton et al., 1998).

Los diferentes haptenos derivados de penicilinas son generados bajo condiciones fisiológicas. La apertura del anillo  $\beta$ -lactámico, común a toda la familia, genera el determinante peniciloil o bencilpeniciloil (BPO), o determinante mayor de las penicilinas, que recibe esta denominación por representar el 95% de las formas hapténicas que se combinan irreversiblemente con proteínas y que son finalmente responsables de la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad

inmediata por este tipo de fármacos, particularmente las reacciones urticariales (Baldo, 1999).

La penicilina es también degradada a otros determinantes antigénicos que representan el 5% de los metabolitos, por lo cual reciben el nombre de determinantes menores (Levine and Redmond, 1969). Entre estos últimos podemos mencionar al ácido peniciloico, peniclenato, penicilanil, penamaldato, penaldato, d-penicilamida y penicoil. Además existen otros determinantes menores, de estructura aún desconocida, lo que dificulta el estudio de estas reacciones. Los determinantes menores están asociados principalmente a reacciones anafilácticas, de ahí la importancia de su estudio.

Actualmente se dispone comercialmente de ambos tipos de determinantes para test cutáneos, BPO acoplado a polilisina (peniciloil polilisina-PPL) y una mezcla de determinantes menores (MDM) (Laboratorios Diater, Madrid).

Por lo tanto, el resto de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (25%) se consideran causadas primordialmente por una respuesta inmunológica contra los determinantes menores y en algunos casos, contra las cadenas laterales de los fármacos involucrados. Se ha implicado a la cadena lateral de las aminopenicilinas en reacciones alérgicas y se han demostrado anticuerpos dirigidos contra éstas. Sin embargo, parece que el antígeno en este caso debe incluir otra parte de la molécula como es el anillo tiazolidina. En todo caso, la sensibilización a cadenas laterales origina reacciones alérgicas a uno o a pocos fármacos de este grupo (los que comparten cadenas laterales).

Los determinantes antigénicos en las cefalosporinas están menos estudiados. Además, éstas son más inestables y experimentan un metabolismo más intenso que las penicilinas, dando origen a nuevos antígenos. Las cadenas laterales también son inmunogénicas y al igual que en el caso de las aminopenicilinas, pueden ser responsables de monosensibilizaciones o de sensibilizaciones cruzadas entre fármacos que comparten la misma cadena lateral.



### 1.2.6 Epidemiología y factores de riesgo para la alergia a betalactámicos.

El 10% de los pacientes hospitalizados tiene historia de reacciones alérgicas a penicilinas; se considera que la prevalencia de alergia a estos fármacos es de aproximadamente 2% por tratamiento y que las reacciones anafilácticas secundarias a su utilización ocurren en 1 de 5.000 a 10.000 tratamientos, con una mortalidad de 1 en 50.000 a 100.000 tratamientos (De Swarte R and Patterson R, 1997).

#### *Distribución familiar.*

Debe establecerse el antecedente parental de alergia a fármacos, ya que los hijos de pacientes alérgicos a fármacos tienen 10 veces mayor posibilidad de sufrir estas reacciones, con respecto a la población general (De Swarte R and Patterson R, 1997).

#### *Exposiciones previas como factor de riesgo.*

Los pacientes previamente expuestos, aún con test cutáneos negativos y habiendo tenido tolerancia al fármaco administrado, tienen 10 veces más posibilidades de presentar una reacción alérgica ante una nueva exposición (Pradal M et al., 2003). La exposición previa representa un riesgo de sensibilización que puede ocurrir al mismo fármaco o a otro de reactividad cruzada. Las reacciones alérgicas a betalactámicos no se han relacionado con un fenotipo HLA particular ni tampoco con atopia, que representaría un riesgo de reacciones de mayor severidad (Haddi et al., 1990). Factores como la raza o el sexo tampoco parecen tener relación con una diferente frecuencia de reacciones a betalactámicos, aunque la mayor parte de ellas se observa en la edad adulta, particularmente en el grupo entre 20 y 49 años (Pradal M et al., 2003). Respecto a las vías de administración en un paciente previamente sensibilizado, las formulaciones parenterales representan un mayor riesgo que las dadas por vía oral. Por otra parte, a mayor dosis y frecuencia de utilización, mayor es la posibilidad de sensibilización por un mecanismo inmunológico (De Swarte R and Patterson R, 1997). La sensibilización a hongos *Penicilium* no es un factor de riesgo para desarrollar alergia a penicilinas.

El perfil de los fármacos betalactámicos causantes de reacciones alérgicas está cambiando. En España en los años 90 (1995) la penicilina era el antibiótico más frecuente (28 %) seguido por la amoxicilina (25 %), mientras que en 2005 (Chivato et al., 2006) se invierte el orden y la amoxicilina ocupa el primer lugar (29 %) seguida de la penicilina (13 %). Otro estudio (Lazaro-Bengoa et al., 2010) sobre el uso de antibióticos en España afirma que la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico constituyen el 50 % del uso total de antibióticos en el año 2000, pasando a ser el 60% en el año 2008. Además observan un cambio en el orden, ya que la amoxicilina-clavulánico pasa a ser el antibiótico más utilizado en detrimento del uso de penicilina y amoxicilina. Por lo tanto, el hecho de que las aminopenicilinas se hayan constituido en los principales agentes causales de reacciones alérgicas dentro del grupo, era esperable dada su elevada frecuencia de utilización.

#### **1.2.7 Aminopenicilinas y alergia.**

Las reacciones a aminopenicilinas son selectivas, con buena tolerancia a los otros betalactámicos hasta en el 70% de los pacientes de series que efectúan el test de provocación (Blanca et al., 1988, Blanca et al., 1990). En las reacciones anafilácticas selectivas con amoxicilina o ampicilina, los test cutáneos son negativos para los determinantes mayores y menores, y sólo resultan positivos al utilizar el fármaco original y no sus metabolitos BPO-PPL y MDM, lo que ocurre en 7% de los pacientes. La determinación de IgE específica para amoxicilina, también puede resultar positiva.

En estos casos, la estructura responsable de la reacción es la cadena lateral del fármaco, lo que enfatiza la importancia de incluir los fármacos originales en los protocolos de estudio de estos pacientes, y no sólo los determinantes hapténicos derivados de su metabolismo. Es importante conocer el listado de fármacos que comparten esta estructura para contraindicarlos. Sin embargo, se han descrito pacientes alérgicos a amoxicilina que toleran cefalosporinas con igual cadena

lateral, lo que hace pensar que otras estructuras químicas cercanas a la cadena lateral, comunes a ambos fármacos, están actuando como alérgenos.

Por otro lado, debemos recordar la elevada incidencia de exantemas aparecidos durante el curso de enfermedades vírales de la infancia y que son erróneamente asociados al uso concomitante de aminopenicilinas. Estas cifras alcanzan casi el 100% en pacientes que reciben ampicilina en el curso de una mononucleosis infecciosa. Es importante tenerlo en cuenta para que el paciente no quede catalogado como alérgico a aminopenicilinas y se estudie la tolerancia a estos fármacos una vez superada su infección viral aguda. Más del 50% de los pacientes que presentan un exantema maculopapular en el curso de una viriasis donde se han administrado aminopenicilinas tienen un estudio posterior negativo, incluyendo pruebas de provocación con el fármaco implicado (Franklin Adkinson N, 1998).

### **1.3 Diagnóstico de alergia a betalactámicos.**

El diagnóstico de las reacciones alérgicas a fármacos se basa en la realización de una exhaustiva historia clínica, pruebas cutáneas, determinación de anticuerpos específicos *in vitro* y en casos necesarios, pruebas de tolerancia o de administración controlada de medicamentos. Este diagnóstico puede resultar particularmente difícil ya que en muchas ocasiones la historia clínica es poco consistente, las pruebas cutáneas no se encuentran adecuadamente estandarizadas y los métodos *in vitro* tienen poca sensibilidad y especificidad. Esto implica que en algunos casos la única prueba diagnóstica disponible sea el test de exposición controlada que obviamente no está exenta de riesgo y en determinadas circunstancias no es posible realizar. Por todo lo anterior, la realización de pruebas cutáneas a medicamentos se convierte en muchas ocasiones en la base del diagnóstico de las reacciones alérgicas a fármacos, no disponiendo de ningún otro método. Sin embargo y a pesar de existir múltiples guías, consensos y

publicaciones sobre el uso adecuado e indicaciones de las pruebas cutáneas a fármacos, en la mayoría de los casos estas pruebas no se encuentran estandarizadas, existiendo grandes diferencias entre centros.

### **1.3.1 Historia Clínica.**

Para llegar a un buen diagnóstico es imprescindible la realización de una historia clínica adecuada, que servirá para reconocer el tipo de reacción sospechosa y determinar la justificación de realizar el resto de las pruebas diagnósticas. Por ello es importante, realizar una anamnesis exhaustiva sin olvidar ningún dato que pueda resultar fundamental en el diagnóstico, tratando de obtener toda la información que el paciente nos pueda aportar, aunque no siempre sea posible, ya sea debido a la falta de memoria, al largo tiempo transcurrido desde la reacción o a que no se pueda disponer de todos los datos. Las principales cuestiones que deben tener respuesta son las siguientes:

- Historia previa de reacciones adversas por medicamentos.
- Nombre del medicamento o medicamentos implicados.
- Utilización y tolerancia previa del medicamento sospechoso.
- Motivo de la administración del medicamento y si existe enfermedad concomitante.
- Posología y número de dosis recibidas.
- Vía de administración.
- Tiempo transcurrido desde la administración hasta el inicio del cuadro.
- Descripción de los síntomas y signos.
- Manejo terapéutico del episodio y posible atención en urgencias.
- Tolerancia posterior de fármacos.

Existe un grupo de trabajo dentro de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) dedicado a la valoración y estudio de las reacciones alérgicas a medicamentos, que intenta consensuar y protocolizar el modo de recogida de la información. Con esta finalidad han propuesto un modelo de

cuestionario para la realización de una historia clínica detallada como pieza fundamental en el diagnóstico de las reacciones alérgicas a medicamentos (Demoly et al., 1999).

### **1.3.2 Diagnóstico *in vitro*.**

Cuenta con la ventaja de no presentar riesgo para el paciente y puede ser útil para el diagnóstico de las reacciones de tipo inmediato. Sin embargo, tiene menor sensibilidad que los métodos *in vivo* y supone un mayor coste económico.

#### **1.3.2.1 Determinación de IgE específica.**

A pesar de la menor sensibilidad de esta prueba respecto a los test cutáneos, el estudio de IgE específica puede tener cierto valor en el diagnóstico de alergia a betalactámicos, especialmente en el caso de reacciones recientes. Por este motivo, en un paciente que acaba de presentar una reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato o acelerado, debemos apresurarnos en solicitar la determinación de IgE específica en suero ya que puede ayudar al diagnóstico. En cambio, si la reacción ha sido tardía, habitualmente se prescinde de su utilización, ya que raramente son mediadas por IgE.

La determinación de IgE específica se puede realizar por diferentes técnicas como el radioinmunoanálisis (RIA), el enzimoimmunoanálisis (ELISA) o el fluoroinmunoanálisis (FEIA). Actualmente el FEIA mediante el método CAP System (Pharmacia®) es una de las técnicas más utilizadas para cuantificar la IgE específica y ha sustituido a las técnicas radioisotópicas más antiguas como el RAST (Radio Allergo Sorbent Test). En este método, el fármaco se encuentra unido covalentemente con el immunoCAP y reacciona con la IgE específica que se encuentra en el suero del paciente. Para la cuantificación de los resultados, el rango oscila desde 0 a 100 kU/L y de manera consensuada, se ha tomado como punto de corte para los resultados positivos el valor de 0,35 kU/L. Actualmente para el estudio de alergia a los antibióticos betalactámicos, solo están disponibles

las determinaciones de IgE específica a penicilina G, penicilina V, ampicilina, amoxicilina y cefaclor.

La sensibilidad de las IgE específicas para bencilpenicilina, ampicilina y amoxicilina no excede el 50%, con una especificidad en torno al 90%, por lo que este tipo de pruebas in vitro pueden resultar útiles en el estudio de la alergia a fármacos pero siempre de manera complementaria a las pruebas cutáneas y de administración controlada (Blanca et al., 2001, Fontaine et al., 2007).

### **1.3.3 Pruebas cutáneas.**

Se basan en la provocación de una reacción IgE dependiente a nivel cutáneo produciendo una típica reacción haborosa. Es la forma más rápida, eficaz y fácil de demostrar anticuerpos de tipo IgE. Suponen un gran método diagnóstico de alergia a antibióticos betalactámicos ya que tienen una alta especificidad y sensibilidad.

Las pruebas cutáneas empleadas son similares a las que se utilizan para estudiar cualquier otro tipo de enfermedad alérgica. La diferencia reside en la dificultad para obtener un antígeno completo adecuado que resulte seguro y fiable. En la actualidad están comercializados los extractos estandarizados de los determinantes mayores y menores de la penicilina para la realización de las pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick test) e intradermorreacción siguiendo las pautas establecidas y consensuadas.

Las pruebas deben realizarse de cuatro a ocho semanas tras la reacción alérgica medicamentosa, pues un estudio más precoz puede tener resultados falsamente negativos debido a la depleción de mediadores propia de la reacción inicial. Un estudio tardío a lo largo de los años, implica la posibilidad de negativización de los test cutáneos.

Previamente a la realización de estas pruebas hay que asegurarse de que el paciente no está tomando algunos medicamentos que pueden interferir en el resultado. Se recomienda suspender los antihistamínicos 7-10 días antes de la prueba y retirar los corticoides sistémicos 3 semanas antes de la realización del estudio. Es recomendable además que el paciente no esté utilizando agentes

bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos desde 48 horas antes de realizarse la prueba, ya que pueden interferir en la respuesta al tratamiento de una posible reacción anafiláctica.

Dado que estas pruebas cutáneas pueden tener algún riesgo de provocar reacciones sistémicas, estos protocolos sólo pueden efectuarse en un medio hospitalario, con personal entrenado en el manejo de reacciones alérgicas y con el consentimiento escrito del paciente. Deben realizarse a pacientes estables respecto a sus patologías de base y se aconseja espaciar su realización de cualquier enfermedad infecciosa, fiebre o reacción inflamatoria. De un modo práctico, conviene realizarlas en sujetos que no presenten un dermografismo evidente y que tengan áreas de piel sana donde efectuar el examen.

#### **1.3.3.1 Pruebas intraepidérmicas (prick test).**

Consiste en la colocación de una gota de la solución alérgica sobre la piel de la cara volar del antebrazo, para posteriormente puncionar con una lanceta de forma percutánea con un ángulo de 90 grados, posibilitando así la penetración de una pequeña cantidad del antígeno en las capas superficiales de la piel. La lectura de la reacción inmediata se realiza a los 15-20 minutos, midiéndose el diámetro de la pápula obtenida y comparándose con los controles. Como control positivo se emplea histamina y como control negativo se recomienda utilizar el disolvente empleado en la preparación de los extractos, habitualmente suero fisiológico. En general, se considera una prueba positiva si tiene un diámetro de pápula mayor de 3 mm que el control negativo (Adinoff et al., 1990). El prick test es el método más fácil y seguro, aunque poco sensible.

#### **1.3.3.2 Pruebas intradérmicas o intradermorreacción (ID).**

Si la prueba intraepidérmica o prick test es negativa, puede efectuarse la intradermorreacción en la región de la cara volar del antebrazo no utilizada previamente en el prick test. Se realiza inyectando 0,02 a 0,05 ml de alérgeno

intradérmicamente a 45°. La cantidad de volumen inyectado es importante ya que éste es directamente proporcional al tamaño de la pápula obtenida. Al igual que en el prick test, se valora la reacción inmediata que aparece a los 15-20 minutos. Se considera positiva una pápula de 3-5 mm de diámetro con un eritema mayor que el control negativo. Las pruebas cutáneas intradérmicas son más sensibles que el prick test aunque tienen mayor riesgo de inducir falsos positivos y de producir reacciones sistémicas.

En aquellos pacientes en los que haya dudas sobre si la reacción fue inmediata o no, debe realizarse además una lectura tardía (48-72h). Es conveniente por tanto avisar al paciente de que puede aparecer una reacción tardía, debiendo contactar en caso positivo con el equipo médico que realizó la prueba.

#### *Preparación de los reactivos para las pruebas cutáneas:*

Los reactivos que se utilizan para la realización de las pruebas cutáneas se suelen obtener de las siguientes fuentes:

- Preparados comerciales específicos para uso en pruebas cutáneas. Estos productos están suficientemente validados para su uso rutinario en el diagnóstico. En la actualidad sólo están disponibles para el diagnóstico de reacciones alérgicas a betalactámicos y son el determinante mayor de la penicilina o bencilpeniciloil-polilisina (BPO-PPL) que se utiliza a una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  mmol/L y la mezcla de determinantes menores (MDM) que se utiliza a  $2 \times 10^{-2}$  mmol/L. Actualmente son suministrados por el laboratorio Diater (Madrid, España).
- Medicación comercializada para uso por vía parenteral, que salvo en el caso de los betalactámicos, es la opción que se utiliza en la mayoría de las ocasiones. En el caso de que exista poca información sobre el fármaco a testar, es conveniente titular en sujetos controles la concentración a utilizar.



Respecto al uso de estos reactivos hay unas normas básicas que deben ser prácticamente de obligado cumplimiento. Las diluciones deben realizarse en suero fisiológico no utilizando otros vehículos que puedan ser irritativos. Deben utilizarse preparaciones realizadas en el mismo día y en ambiente estéril. En determinadas ocasiones puede utilizarse material congelado, en cuyo caso sólo se podrá descongelar una vez.

*Concentraciones:*

El Grupo Europeo de Expertos de Alergia a Medicamentos (*ENDA: European Network for Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity*) recomienda para la realización de las pruebas cutáneas, tanto en prick test como en intradermorreacción las siguientes concentraciones (Torres et al., 2003):

<b>Fármaco</b>	<b>Prick</b>	<b>Intradermorreacción</b>	<b>Unidades</b>
BPO-PPL	$5 \times 10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$	mmol/l
MDM/DM	$2 \times 10^{-2}$	$2 \times 10^{-2}$	mmol/l
Ampicilina	20	20	mg/ml
Amoxicilina	20	20	mg/ml
Cefalosporina	2	2	mg/ml

**Tabla 3.** Concentraciones de los reactivos recomendados por la *ENDA (European Network for Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity)* para la realización de las pruebas cutáneas (prick e intradermorreacción) en el estudio de alergia a betalactámicos. BPO-PPL: Benzilpeniciloil poli-L-lisina; MDM: Mezcla determinantes menores.

**1.3.3.3 Pruebas epicutáneas o pruebas del parche (patch test).**

Estas pruebas, junto a la lectura tardía de las intradermorreacciones, se reservan para el estudio de la reacciones adversas no inmediatas. Las pruebas

intradérmicas de lectura tardía parecen ser algo más sensibles que el patch test, sin embargo poseen una menor especificidad (Romano et al., 2004).

Las pruebas cutáneas o patch test consisten en aplicar el medicamento que se va a testar y ocluir sobre la piel durante dos días, leyéndose el resultado generalmente a las 48 y a las 96 horas tras su aplicación. Para su realización, el paciente no debe estar bajo tratamiento corticoesteroideo que pueda provocar resultados falsamente negativos. Además, este tipo de prueba puede reactivar una reacción cutánea grave, como los síndromes de Lyell o de Stevens-Johnson. Deben realizarse en la parte superior de la espalda en una zona de la piel que no debe estar afectada, ni haya sido tratada previamente. Se pueden utilizar parches adhesivos, cámaras de Finn o dispositivos equivalentes a los que se aplica la solución del fármaco (a idénticas concentraciones que para las pruebas intradérmicas) o mezclando el medicamento en polvo con un vehículo, que puede ser vaselina al 5 % (Torres et al., 2003). En el caso del estudio de alergia a antibióticos betalactámicos, se pueden realizar con bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y cualquier otro betalactámico implicado (Brockow et al., 2002). Se recomienda la oclusión durante al menos 48 horas.

La lectura debe realizarse al menos en dos tiempos consecutivos: a las 48 y 96 horas. Para algunos fármacos deben realizarse lecturas adicionales, incluso a los 7-10 días de la aplicación de los parches. Para la interpretación de los resultados se recomienda seguir la gradación preconizada por el Grupo de Investigación Internacional de Dermatitis de Contacto (ICDRG) (Holzle et al., 1991):

-Eritema débil se considera respuesta dudosa.

-Eritema y edema discretos se consideran una reacción positiva débil y se puntualiza con “+”.

-Eritema, infiltración, pápula y vesículas se consideran una reacción positiva fuerte y se puntualiza con “++”.

-Eritema intenso, infiltración, pápula y vesículas coalescentes se consideran una respuesta extremadamente positiva y se puntualiza con “+++”.

Pueden obtenerse resultados falsos negativos debidos a que el fármaco testado no haya penetrado en la epidermis o que la concentración utilizada sea demasiado baja para inducir una reacción (Barbaud et al., 1998).

#### **1.3.3.4 Prueba de provocación o de exposición controlada.**

La baja especificidad y sensibilidad de las pruebas cutáneas y de los test *in vitro* hace que en la mayoría de los casos sea necesario llegar a la provocación con el fármaco implicado para poder realizar un diagnóstico correcto, a pesar del riesgo que esta prueba puede representar para el paciente. Es considerado el “gold-estándar” del diagnóstico de la alergia a la mayoría de medicamentos.

Para la realización de la prueba de provocación se requiere una estricta supervisión de personal sanitario (médico y enfermería) con la capacidad de reconocer precozmente las manifestaciones clínicas de una reacción y entrenamiento en su manejo terapéutico. Se debe disponer de los instrumentos necesarios para monitorizar al paciente, medicación para el tratamiento de la reacción y un acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos si el caso así lo precisase. Por tanto, debido a las posibles complicaciones, antes de realizar esta exposición hay que valorar el riesgo-beneficio. Se consideran pacientes con alto riesgo aquellos que han presentado una reacción severa (shock anafiláctico), tengan una edad elevada o enfermedades de base. Se deben esperar al menos cuatro semanas desde la fecha de la reacción hasta el inicio del estudio.

Aunque la prueba de provocación puede realizarse por la misma vía de administración en la que el paciente tuvo la reacción, siempre que sea posible, la vía de administración debe ser la vía oral, debido a que la absorción del fármaco es más lenta y por lo tanto una posible reacción puede ser tratada de manera más rápida. Los fármacos que se utilizan en el estudio son los mismos preparados comercializados. En la mayoría de los casos se realiza una administración simple ciego controlada con placebo. Se administran dosis progresivamente crecientes del antibiótico con un intervalo de 60 minutos hasta alcanzar la dosis terapéutica. En

el caso de reacciones no inmediatas, se prolonga el estudio los días necesarios según el intervalo de tiempo que tuvo la reacción adversa.

En el caso de los antibióticos betalactámicos, cuando el tiempo transcurrido entre la reacción adversa inicial y el estudio de alergia ha sido mayor de 6 meses, el grupo de expertos de alergia a medicamentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), recomienda que se realice un segundo estudio o retest a las 4 semanas siguiendo el mismo procedimiento en los pacientes con pruebas cutáneas y provocación oral negativas para excluir una posible re-sensibilización (Torres et al., 2003).

## 2 HIPÓTESIS

Un elevado número de pacientes son etiquetados en la práctica clínica diaria como alérgicos a medicamentos de uso habitual sin haber sido estudiados. Esto genera un importante problema de gestión de recursos sanitarios, teniendo que utilizar tratamientos alternativos, en muchos casos de menor eficacia y mayor coste económico.

La realización de un estudio epidemiológico descriptivo en nuestro ámbito poblacional sobre alergia a antibióticos, serviría para determinar la incidencia real de verdaderos alérgicos y ayudaría a obtener resultados cuantitativos con los que poder optimizar los protocolos actuales de diagnóstico de alergia a medicamentos. Con ello, se incrementaría la precisión diagnóstica y reducirían los costes sanitarios derivados de diagnósticos erróneos o inexactos. Esto facilitaría la decisión terapéutica, administrando aquellos antibióticos a los que no está realmente sensibilizado el paciente y disminuiría la aparición de resistencias antibióticas. Asimismo este estudio podría proporcionar información sobre aquellos antibióticos menos sensibilizantes y más seguros.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Principal:**

- Valorar la prevalencia del diagnóstico válido de alergia a antibióticos betalactámicos tras estudio reglado en las poblaciones de Cantabria y Santa Cruz de Tenerife.

### **3.2 Objetivos Secundarios:**

- Determinar el principio activo más frecuentemente implicado.
- Describir los antiinfecciosos cuyo diagnóstico cierto de alergia sea el más prevalente.
- Estimar la proporción de los pacientes en los que el estudio no es concluyente.
- Valorar en qué tipo de población el diagnóstico alergológico tiene mayor rendimiento.
- Evaluar la validez del retest, indicado por las principales guías, en el diagnóstico en población infantil.
- Determinar la prevalencia del diagnóstico válido en la población mayor de 60 años.

## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Diseño del estudio.**

Estudio epidemiológico, descriptivo, observacional, poblacional y retrospectivo.

### **4.2 Población de estudio.**

Poblaciones de las provincias de Cantabria (585.179 habitantes censados) y Santa Cruz de Tenerife (1.001.900 habitantes censados).

### **4.3 Lugar de estudio.**

Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Santander, Cantabria. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria-Hospital del Tórax (CHUNSC), Santa Cruz de Tenerife.

### **4.4 Muestra de estudio.**

Pacientes sometidos a estudios de alergia a antibióticos betalactámicos en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 1996-2005 y en el Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria-Hospital del Tórax de Tenerife durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000-2009.

#### **4.5 Criterios de selección.**

Se seleccionaron las historias clínicas de pacientes con antecedente o sospecha de haber sufrido una reacción adversa con antibióticos betalactámicos, remitidos para estudio alergológico en los Servicios de Alergología de los citados hospitales. Se excluyeron aquellos que por diversos motivos no finalizaron el estudio.

#### **4.6 Consentimiento informado.**

Como parte de la práctica clínica habitual, los pacientes sometidos al estudio alergológico de medicamentos fueron informados debidamente de los procedimientos a realizar y de sus posibles riesgos y siguiendo el protocolo se requirió la firma del consentimiento informado previamente a la realización de las pruebas. Los pacientes menores de edad fueron representados en la autorización del consentimiento informado subrogado por sus progenitores. (Anexo II)

#### **4.7 Recolección, captura y procesamiento de datos. Consideraciones éticas.**

La recogida de datos para este estudio se basa en una revisión de las historias clínicas de pacientes que han sido sometidos a estudios de alergia a medicamentos en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 1996-2005 y en el Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria (CHUNSC)-Hospital del Tórax de Tenerife, durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000-2009.

Con el objetivo de garantizar la confidencialidad de la identidad e información procedente de los pacientes incluidos en el estudio, se ha elaborado el cuestionario de recogida de los datos de cada paciente con carácter totalmente anonimizado. Igualmente, el análisis estadístico y gestión final de datos se ha



realizado sin conocimiento de datos personales y de identidad de cada paciente y han sido guardados y manejados según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de Carácter Personal.

No se ha realizado ningún procedimiento o intervención diagnóstica o terapéutica diferente a la práctica habitual asistencial de los Servicios de Alergología del HUMV y del CHUNSC-H. Tórax y no se ha procedido a la realización de ningún estudio extraordinario a los estudios previos efectuados.

Se han respetado los principios éticos generales y se han seguido las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos (Internacional Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, Council for the International Organizations of Medical Sciences – CIOMS- Ginebra, 1991) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica.

Han sido sometido a evaluación y cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria-Hospital del Tórax de Santa Cruz de Tenerife (PI-14/10) y del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (2015.237). (Anexos III y IV)

#### **4.8 Análisis estadístico de los datos.**

Se definieron como variables cuantitativas continuas a la edad, la fecha de la reacción y los valores de IgE. Al número de pacientes se le definió como una variable continua discreta. Las variables restantes se consideraron como cualitativas nominales y en caso particular del sexo del paciente, se estableció como dicotómica.

Los datos fueron procesados y analizados con el paquete estadístico IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) v.21. y con Microsoft Excel 14.0 para Mac OS X.

El estudio estadístico se restringió a un análisis descriptivo de las variables. Después de una depuración de los datos examinando los valores que estaban fuera de rango e incoherencias entre las variables, se obtuvo una distribución de frecuencias. Los resultados obtenidos del análisis de las frecuencias de las variables también se expresaron mediante porcentajes (válidos y acumulados). Los valores de las variables cuantitativas se describieron mediante la media como medida de tendencia central y la desviación típica como medida de variabilidad o dispersión (Cobo et al., 2007, Everitt BS, 1994, Mistry, 2012).

#### **4.9 Limitaciones del estudio.**

El presente estudio presenta varias limitaciones al tratarse de un estudio retrospectivo, con las desventajas propias de este tipo de diseño (Gottlieb et al., 1992). Por otro lado, como estudio descriptivo, lo máximo que permite es informar sobre la relación o la asociación que *parece* existir entre el factor de riesgo y la enfermedad, no informando sobre asociación real entre variables (DiPietro, 2010).

Igualmente, debido a su carácter retrospectivo, también puede presentar algún sesgo de información u observación motivado por la existencia de imprecisiones en la información, datos escasos o ausentes en las historias clínicas, variabilidad entre los facultativos intervinientes en la medición e interpretación de las pruebas o incluso en los criterios diagnósticos y finalmente a posibles errores introducidos en los cuestionarios de recogida de datos (Hlatky et al., 2013).

Igualmente, el haber realizado estudios diferentes en dos ámbitos poblacionales distintos, nos impide efectuar una estimación comparativa real de los datos obtenidos entre ambas poblaciones.

#### **4.10 Protocolo diagnóstico.**

El protocolo habitual seguido en la Sección de Alergología para el estudio de alergia a medicamentos se inicia con la realización de una historia clínica adecuada

que permita reconocer el tipo de reacción sospechosa y determinar la justificación de realizar el resto de las pruebas diagnósticas. Durante la anamnesis, se recogen de forma sistemática los datos demográficos (edad y sexo), antecedentes personales y familiares del paciente, fecha de la reacción, nombre del fármaco implicado, dosis y vía de administración, intervalo de aparición (inmediata, acelerada o tardía), síntomas y duración de los mismos, manejo terapéutico del episodio y antibióticos tolerados con posterioridad.

A continuación si el facultativo responsable considera el caso sugestivo de estudio, se informa al paciente del procedimiento a seguir y tras obtener su consentimiento por escrito, se incluye para la realización de pruebas de medicamentos. En determinados casos se puede iniciar con un **estudio in vitro**, consistente en la determinación de anticuerpos IgE específica en suero mediante enzimoimmunoanálisis con el método comercial CAP System FEIA® (Phadia, Uppsala, Suecia), útil solamente en el caso de reacciones con  $\beta$ -lactámicos implicados, ya que sólo está disponible la penicilina G y V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor. Si los resultados obtenidos son positivos (cifras superiores a 0,35 kU/L) y la reacción adversa fue sugestiva de sensibilización alérgica, se valora el diagnóstico como positivo. En caso de que no se soliciten las determinaciones de IgE específica o que éstas sean negativas (cifras inferiores a 0,35 kU/L), se procede a efectuar el **estudio in vivo**, que consiste en realización de pruebas cutáneas y una prueba de provocación o exposición controlada. Antes de realizar estas pruebas hay que asegurarse de que el paciente no está tomando medicamentos que puedan interferir en su resultado. Se le recomienda suspender los antihistamínicos 7-10 días antes de la prueba y retirar los corticoides sistémicos 3 semanas antes de la realización del estudio. Dado que estas pruebas cutáneas pueden tener algún riesgo de provocar reacciones sistémicas, estos protocolos se realizan dentro del medio hospitalario, concretamente en una unidad específica del Servicio de Alergología, creada para estos estudios de alergia a fármacos llamada “Unidad de Medicamentos” que cuenta con personal entrenado en el manejo de reacciones alérgicas y está bajo la supervisión de un facultativo responsable. Las pruebas cutáneas se efectúan en un mismo día y para su realización tanto en prick como en intradermorreacción, se utiliza la presentación parenteral del fármaco implicado. En el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, se

usan extractos estandarizados de amoxicilina, ampicilina, penicilina G y sus determinantes menores (MDM) y mayores (PPL) empleando 2 diluciones tanto en el prick test como en la intradermorreacción. La mezcla que se emplea de determinantes menores o MDM (Laboratorios Diater, Madrid, España) contiene bencilpenicilina sódica (0,5mg), bencilpeniciloato sódico (0,5mg) y ácido bencilpeniloico (0,5mg). El determinante mayor utilizado contiene 0,04mg de Peniciloil polilisina (PPL, Laboratorios Diater, Madrid, España). En el caso de las cefalosporinas, se utiliza la cefazolina.

En el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, las concentraciones utilizadas para la realización de las pruebas cutáneas, tanto en prick test como en intradermorreacción, siguen los consensos recomendados por los grupos de expertos europeos de alergia a medicamentos (*ENDA: European Network for Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity*) (Torres et al., 2003).

Fármaco	Prick	Intradermorreacción	Unidades
Penicilina G	20	20	mg/ml
BPO-PPL	$5 \times 10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$	mmol/l
MDM/DM	$2 \times 10^{-2}$	$2 \times 10^{-2}$	mmol/l
Ampicilina	20	20	mg/ml
Amoxicilina	20	20	mg/ml
Cefalosporina	2	2	mg/ml

**Tabla 4.** Concentraciones de los reactivos utilizados en las pruebas cutáneas (prick e intradermorreacción) para el estudio de alergia a betalactámicos. BPO-PPL: Benzilpeniciloil poli-L-lisina; MDM: Mezcla determinantes menores.

De forma habitual se realizan dos diluciones de la concentración de cada fármaco (1/1 y 1/10), salvo sospecha en la anamnesis de una reacción severa, que se comienza el estudio con una dilución mayor (1/1000 y 1/100).

Si obtenemos un resultado positivo en el prick test, catalogamos al paciente como alérgico. Si por el contrario, el resultado es negativo, se prosigue el estudio con las intradermorreacciones. Si alguna de ellas resulta positiva, se establece el diagnóstico de alergia. Si finalmente el resultado de las pruebas de intradermorreacción es negativo, se procede a realizar la prueba de provocación o de exposición controlada con el fármaco responsable de la reacción.

Esta prueba se efectúa en los días posteriores a la realización de las pruebas cutáneas. Al tratarse de una prueba de elevado riesgo, se realiza en una sala específica de la Unidad de medicamentos, bajo la estricta supervisión de personal sanitario (médico y enfermería) adecuadamente entrenado y que dispone de los instrumentos necesarios para monitorizar al paciente, medicación para el tratamiento de la reacción y un acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos si el caso así lo precisase. La prueba consiste en administrar, mediante un método simple ciego controlado con placebo, dosis progresivamente crecientes del antibiótico sospechoso, en intervalos de tiempo, habitualmente de 60 minutos, hasta alcanzar la dosis terapéutica. En el caso de reacciones no inmediatas, se prolonga el estudio los días necesarios según el intervalo de tiempo que tuvo la reacción adversa. Aunque la prueba de provocación puede realizarse por la misma vía de administración en la que el paciente tuvo la reacción, siempre que sea posible, la vía de administración que se utiliza es la vía oral y los fármacos que se usan en el estudio son los mismos preparados comercializados.

En el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, las dosis y pautas utilizadas con cada uno de los fármacos son las siguientes:

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Penicilina G	1x10 <sup>3</sup> /1x10 <sup>4</sup> /1x10 <sup>5</sup> /1x10 <sup>6</sup> UI	parenteral
Penicilina V	50/100/500 mg	oral
Amoxicilina	50/100/500 mg	oral
Ampicilina	50/100/500 mg	oral
Cefuroxima	50/100/500 mg	oral
Ceftriaxona	50/100/500 mg	parenteral

**Tabla 5.** Dosis utilizadas en las pruebas de provocación para el estudio de alergia a betalactámicos.

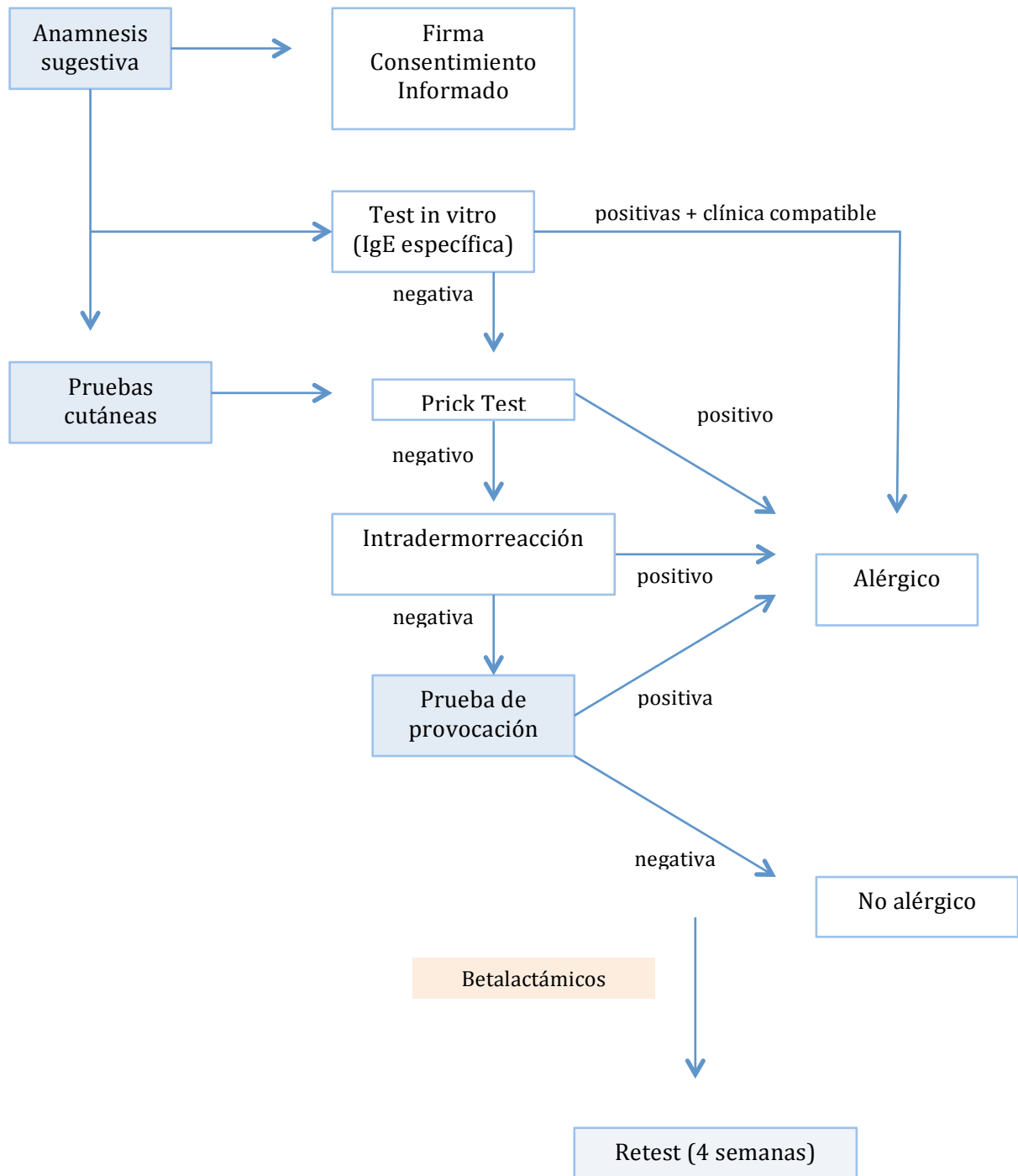
En los pacientes pediátricos, las dosis a administrar se calculan en relación al peso.

El test de provocación se considera positivo cuando tras la administración controlada se reproduce la sintomatología inicial que motivó el estudio, diagnosticando entonces al paciente como alérgico.

Finalmente, si todas las pruebas son negativas, se considera que el paciente no es alérgico. Sin embargo, en el caso de los antibióticos betalactámicos, si la historia clínica es muy sugestiva o el intervalo de tiempo entre la reacción y el diagnóstico es superior a un año, realizamos una segunda evaluación o retest a las cuatro semanas siguiendo el mismo protocolo según las recomendaciones del grupo de expertos de alergia a medicamentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) para excluir una posible re-sensibilización (Torres et al., 2003).

Al finalizar el estudio de alergia a medicamentos se entrega al paciente información escrita del resultado de la prueba, indicando la medicación que no se le debe administrar y aquella que ha tolerado durante el estudio.

Figura 2.- Algoritmo diagnóstico de alergia a antibióticos.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE ALERGIA A ANTIBIÓTICOS EN LA POBLACIÓN DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.

Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen un problema frecuente en la práctica clínica diaria, sin embargo su incidencia exacta es desconocida. La prevalencia de la sensibilización o alergia a los fármacos depende del momento y lugar en que se realice el estudio, así como del desarrollo y comercialización de nuevos fármacos.

Existen estudios sobre poblaciones específicas, la mayor parte realizados en pacientes hospitalizados o en pacientes asistidos en servicios de urgencias, sin embargo los resultados son difícilmente extrapolables a la población general. Sorprendentemente existen escasos estudios epidemiológicos que describan la incidencia y prevalencia de las reacciones alérgicas a antibióticos en la población general.

Por otro lado, muchos estudios epidemiológicos se apoyan únicamente en la historia clínica, sin intentar probar la relación entre la exposición y los síntomas o demostrar un mecanismo inmune. Incluso algunos autores han desarrollado estudios que han basado la alergia a medicamentos en un autocuestionario (Gomes et al., 2004).

Los fármacos mas frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas son los antibióticos (Preston et al., 1994). En la actualidad existe un elevado número de pacientes etiquetados como alérgicos a medicamentos de uso habitual en la práctica clínica sin haber sido estudiados (Demoly and Bousquet, 2001, deShazo and Kemp, 1997, Preston et al., 1994). Esto genera un importante problema de gestión de recursos sanitarios, teniendo que utilizar tratamientos



alternativos, en muchos casos de menor eficacia y mayor coste económico (Classen et al., 1997).

Por estos motivos nos decidimos a realizar un estudio epidemiológico descriptivo en nuestro ámbito. Para ello analizamos las historias de pacientes remitidos para estudios de alergia a medicamentos en el Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria-Hospital del Tórax de Tenerife durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2001-2009. Se elaboró un cuestionario para la recogida de los datos de cada paciente con carácter totalmente anónimo. Los procedimientos a los que estos pacientes fueron sometidos siguieron el protocolo habitual de actuación en el Servicio de Alergología para el estudio de alergia a medicamentos.

Este protocolo se inicia con la realización de una historia clínica adecuada que permita al facultativo reconocer el tipo de reacción sospechosa y determinar la justificación de realizar el resto de las pruebas diagnósticas. En determinados casos se puede incluir un estudio *in vitro*, consistente en la determinación de anticuerpos IgE específica en suero mediante enzimoimmunoanálisis con el método comercial CAP System FEIA® (Phadia, Uppsala, Suecia), útil solamente en el caso de reacciones con  $\beta$ -lactámicos implicados, ya que sólo está disponible la penicilina G y V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor. Si los resultados son positivos (cifras superiores a 0,35 kU/L) y la reacción adversa fue sugestiva de sensibilización alérgica, se valora el diagnóstico como positivo. En caso de que no se soliciten las determinaciones de IgE específica o que éstas sean negativas (<0,35 kU/L), se procede a efectuar el estudio *in vivo*, que consiste en realización de las pruebas cutáneas y la prueba *gold estándar* para el diagnóstico de alergia a medicamentos, que es la prueba de provocación o exposición controlada. Para ello debe informarse previamente al paciente y obtener su consentimiento por escrito. Previamente a la realización de estas pruebas hay que asegurarse de que el paciente no está tomando algunos medicamentos que pueden interferir en el resultado. Se le recomienda suspender los antihistamínicos 7-10 días antes de la prueba y retirar los corticoides sistémicos 3 semanas antes de la realización del estudio.

Dado que estas pruebas cutáneas pueden tener algún riesgo de provocar reacciones sistémicas, estos protocolos se realizan dentro del medio hospitalario, concretamente en una unidad específica del Servicio de Alergología, creada para estos estudios de alergia a fármacos llamada “Unidad de Medicamentos” que cuenta con personal entrenado en el manejo de reacciones alérgicas y está bajo la supervisión de un facultativo responsable.

Las pruebas cutáneas se efectúan en un mismo día y para su realización tanto en prick como en intradermorreacción, se utiliza la presentación parenteral del fármaco implicado. En el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, se usan extractos estandarizados de amoxicilina, ampicilina, penicilina y sus determinantes menores (MDM) y mayores (PPL) empleando 2 diluciones tanto en el prick test como en la intradermorreacción. La mezcla que se emplea de determinantes menores (MDM Laboratorios Diater, Madrid, España) contiene bencilpenicilina sódica (0,5mg), bencilpeniciloato sódico (0,5mg) y ácido bencilpeniloico (0,5mg). El determinante mayor utilizado contiene 0,04mg de Peniciloil polilisina (PPL, Laboratorios Diater, Madrid, España). En el caso de las cefalosporinas, se utilizó la cefazolina.

Si obtenemos un resultado positivo en el prick test, catalogamos al paciente como alérgico. Si por el contrario, el resultado es negativo, se prosigue el estudio con las intradermorreacciones. Si alguna de ellas resulta positiva, se establece el diagnóstico de alergia. Si finalmente el resultado de las pruebas de intradermorreacción es negativo, se procede a realizar la prueba de provocación o de exposición controlada con el fármaco responsable de la reacción.

Esta prueba se efectúa en los días posteriores a la realización de las pruebas cutáneas. Al tratarse de una prueba de alto riesgo, se realiza en una sala específica de la Unidad de medicamentos, bajo la estricta supervisión de personal sanitario (médico y enfermería) adecuadamente entrenado y que dispone de los instrumentos necesarios para monitorizar al paciente, medicación para el tratamiento de la reacción y un acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos si el caso así lo precisase. La prueba consiste en administrar, mediante un método simple ciego controlado con placebo, dosis progresivamente crecientes del antibiótico sospechoso, en intervalos de tiempo, habitualmente de 60 minutos,

hasta alcanzar la dosis terapéutica. En el caso de reacciones no inmediatas, se prolonga el estudio los días necesarios según el intervalo de tiempo que tuvo la reacción adversa. Aunque la prueba de provocación puede realizarse por la misma vía de administración en la que el paciente tuvo la reacción, siempre que sea posible, la vía de administración que se utiliza es la vía oral y los fármacos que se usan en el estudio son los mismos preparados comercializados.

El test de provocación se considera positivo cuando tras la administración controlada se reproduce la sintomatología inicial que motivó el estudio, diagnosticando entonces al paciente como alérgico.

Finalmente, si todas las pruebas son negativas, se considera que el paciente no es alérgico. Sin embargo, en el caso de los antibióticos betalactámicos, si la historia clínica es muy sugestiva o el intervalo de tiempo entre la reacción y el diagnóstico es superior a un año, realizamos una segunda evaluación o retest a las cuatro semanas siguiendo el mismo protocolo según las recomendaciones del grupo de expertos de alergia a medicamentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) para excluir una posible re-sensibilización (Torres et al., 2003).

Al finalizar el estudio de alergia a medicamentos se entrega al paciente información escrita del resultado de la prueba, indicando la medicación que no se le debe administrar y aquella que ha tolerado durante el estudio.

En este trabajo, se analizaron 7343 casos de pacientes remitidos para estudio de alguna reacción adversa con fármacos. Un total de 2977 pacientes fueron estudiados por alergia a antibióticos, confirmándose el diagnóstico en 327 casos. Este 11 % revela un porcentaje mucho menor de alérgicos de lo esperado, liberando a una gran cantidad de pacientes (n=2650) de la falsa etiqueta de alérgico y de la restricción sufrida de forma preventiva a estos medicamentos.

El grupo de antibióticos mas frecuentemente implicado, fueron los betalactámicos, representando el 66% (n=1983), seguidos de los macrólidos 12,4% (n=370), quinolonas 7% (n=207), aminoglucósidos 4% (n=123), otros 3,8% (n=115), sulfamidas 3% (n=95), tetraciclinas 1,5% (n=47) y finalmente nitroimidazoles 1,2% (n=37).

En el caso concreto de los betalactámicos (penicilina y derivados), del total de 1983 estudios realizados, 149 resultaron positivos (7,5%). En la mayoría de ellos el diagnóstico se consiguió mediante las pruebas cutáneas, con 126 resultados positivos en los 1719 test realizados.

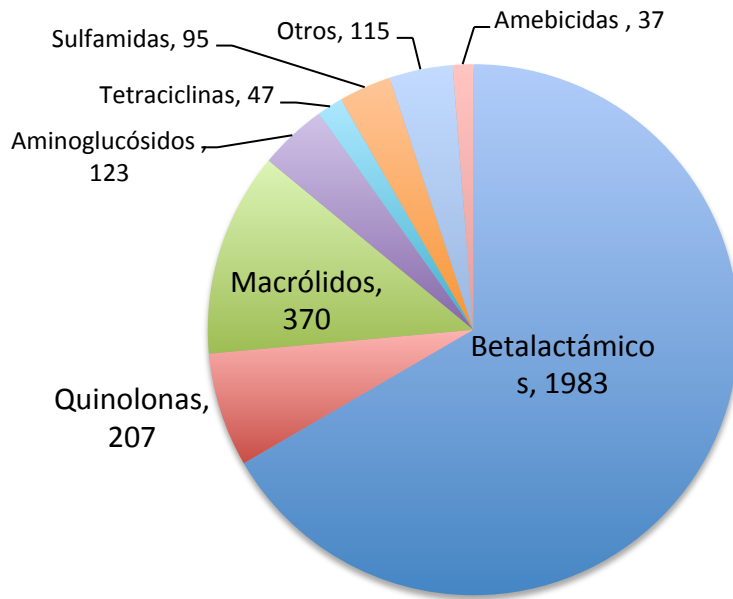
El resto (1590 pacientes) fueron provocados con el fármaco implicado, resultando positivo sólo en 17 casos (1,07%). De los 154 casos con cefalosporinas involucradas, 5 fueron positivos (3,25%).

Los aminoglucósidos que fueron el cuarto grupo en orden de frecuencia de estudio, no revelaron ningún diagnóstico positivo.

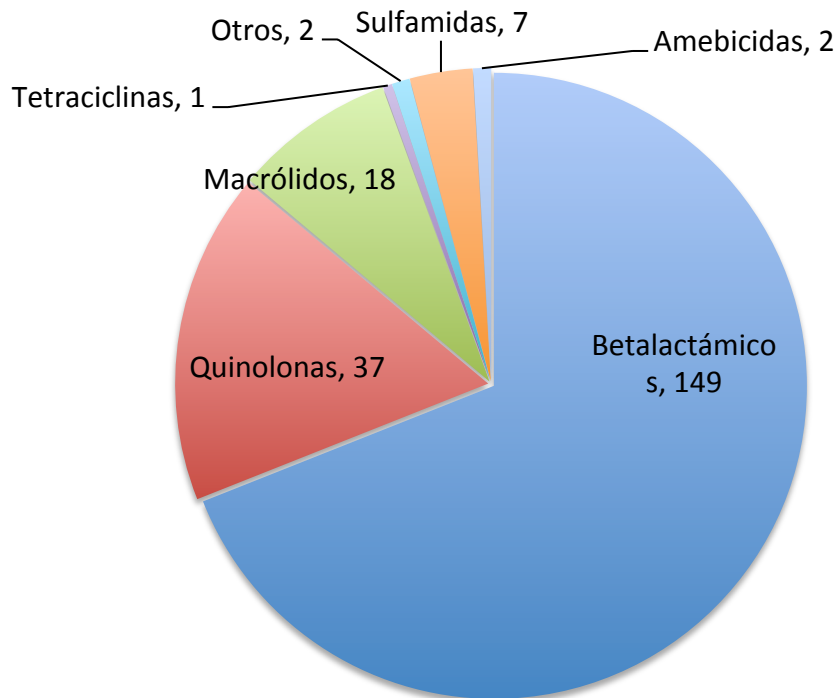
Tras el grupo de betalactámicos, encontramos el mayor número de estudios positivos (n=37) en la familia de las quinolonas, donde además hemos encontrado el porcentaje más elevado de positividades (17,9%) de todos los antibióticos estudiados y que ha resultado considerablemente menor en el caso de los macrólidos (4,86%), segundo grupo más estudiado tras los betalactámicos. Este porcentaje varía entre el 0 y el 7% en el resto de antibióticos.

**Tabla 6.-** Resultados del estudio de alergia a antibióticos en la población de Santa Cruz de Tenerife.

ATB	Nº casos	% total casos	Positivos	% positivos
Betalactámicos	1983	66%	149	7,5%
Quinolonas	207	6,95%	37	17,9%
Macrólidos	370	12,42%	18	4,86%
Aminoglucósidos	123	4,13%	0	0%
Tetraciclinas	47	1,57%	1	2,13%
Sulfamidas	95	3,2%	7	7,37%
Amebicidas	37	1,24%	2	5,41%
Otros	115	3,86%	2	2,61%
<b>Total</b>	<b>2977</b>	<b>100%</b>	<b>327</b>	<b>0%</b>



**Figura 3.-** Antibióticos implicados en las RAM.



**Figura 4.-** Resultados positivos del estudio alergológico.

## **5.2 EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.**

Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos mediadas por un mecanismo inmunológico específico. Resulta imprescindible el estudio de este tipo de reacciones, identificando siempre que sea posible, el fármaco o grupo de fármacos responsable de las mismas. De esta manera se evitaría etiquetar como alérgicos a pacientes a los que no se ha realizado un diagnóstico certero.

La evaluación de las reacciones alérgicas a betalactámicos incluye la realización de una historia clínica, pruebas cutáneas, determinación de anticuerpos IgE específicos y la prueba de provocación o exposición controlada del fármaco. En las reacciones inmediatas se ha considerado que los tres primeros métodos son suficientes para establecer el diagnóstico, siempre que la historia clínica se corresponda con el resultado de las otras dos pruebas (Gadde et al., 1993). Sin embargo, dado que la sensibilidad de estos test no es del 100%, se necesita realizar una administración controlada para confirmar el diagnóstico, incluso en pacientes con una historia claramente sugestiva. Además, debido a que la reactividad cutánea disminuye con el tiempo y las pruebas cutáneas pueden negativizarse, el uso de una prueba de provocación con el medicamento se hace necesaria para llegar al diagnóstico preciso.

Con la intención de evaluar los procedimientos diagnósticos de la alergia a betalactámicos, desarrollamos un estudio epidemiológico analizando las historias clínicas de pacientes que habían sido estudiados en el Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. De Candelaria (CHUNSC)-Hospital del Tórax de Tenerife entre los años 2001 y 2010, por reacciones adversas con betalactámicos. Los datos para el estudio se recogieron con carácter totalmente anonimizado. Los procedimientos siguieron el protocolo habitual de actuación del Servicio para el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos según el algoritmo diagnóstico descrito con anterioridad, consistente en la elaboración de una historia clínica, determinación de IgE in vitro, pruebas cutáneas y en la mayoría de los

casos realización de la prueba de provocación. En caso de obtener un resultado negativo, realizamos una segunda evaluación o retest a las cuatro semanas siguiendo el mismo protocolo (Torres et al., 2003).

Una parte del análisis de nuestro proyecto se describe en un trabajo (Iglesias-Souto et al., 2012b) que publicamos en marzo de 2012 en la revista *Critical Care*, donde a raíz de un estudio publicado en septiembre de 2011 por Goncalves-Pereira y cols. (Goncalves-Pereira and Pova, 2011) en el que realizaban una revisión de la farmacodinamia de los betalactámicos en pacientes críticos, quisimos contribuir con nuestra experiencia para conseguir un diagnóstico fiable en los sujetos evaluados por reacciones alérgicas inmediatas a medicamentos, mostrando los resultados de 10 años de estudio (2001-2010) de alergia a antibióticos betalactámicos.

En esta publicación describimos nuestro diagrama de diagnóstico para la alergia a penicilinas, consistente en la realización inicial de pruebas cutáneas intraepidérmicas o prick test y de pruebas cutáneas intradérmicas (Torres et al., 2003, Matheu et al., 2007). Si las pruebas cutáneas resultaban negativas, se procedía a la realización de una prueba de exposición o provocación simple ciego con el fármaco implicado en la reacción adversa (Aberer et al., 2003), administrándose a dosis crecientes o incrementales cada 60 minutos, hasta que se alcanzaba la dosis total diaria o aparecían síntomas sugestivos de reacción alérgica. Si los síntomas aparecían más de 3 horas tras la administración de la última dosis de la prueba de provocación, se proponía y programaba una nueva prueba de provocación.

En nuestro estudio retrospectivo obtuvimos una total de 2309 casos que fueron estudiados de alergia a betalactámicos. De ellos, el grupo más frecuente fueron las penicilinas, incluyendo las aminopenicilinas, con 2005 estudios, seguidos de las cefalosporinas con 184 estudios. Otros betalactámicos implicados, incluyendo los carbapenemas y monobactámicos, constituyeron los 120 estudios restantes.

Durante este periodo de 10 años, se diagnosticaron 159 (7%) alérgicos a los antibióticos betalactámicos.

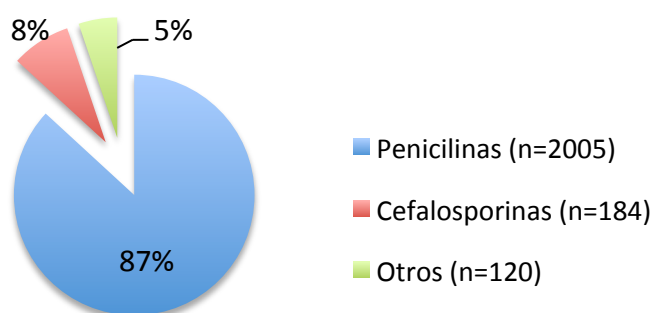
La mayoría de los diagnósticos positivos de alergia a betalactámicos se consiguieron durante la realización de las pruebas cutáneas, encontrando 136 casos positivos, de los cuales 112 se obtuvieron con las pruebas de intradermorreacción, demostrando que son las pruebas con una mayor rentabilidad diagnóstica.

Se produjeron 23 positividades en las 2173 pruebas de provocación realizadas con betalactámicos. En el caso concreto de las penicilinas, destacamos que 21 pacientes con pruebas cutáneas negativas, tuvieron una prueba de provocación positiva.

**Tabla 7.-** Resultados del estudio de alergia a betalactámicos.

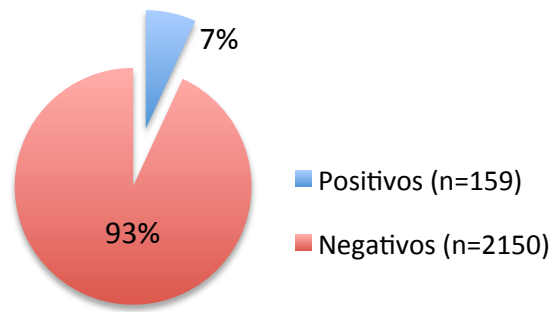
	CASOS totales	PT Totales/positivos	ID Totales/positivos	POC Totales/positivos	CASOS positivos
<b>PENICILINAS</b>	2005	2005 /18	2005 /112	1875 /21	151 (7,5%)
<b>CEFALOSPORINAS</b>	184	184 /4		180 /1	5 (2,7%)
<b>OTROS</b>	120	120 /2		118 /1	3 (2,5%)
<b>Total β-lactámicos</b>	<b>2309</b>	<b>2309 /24 (1%)</b>	<b>2005 /112 (5,6%)</b>	<b>2173 /23 (1,05%)</b>	<b>159 (6,9%)</b>

PT: prick test; ID: intradermorreacción; POC: prueba oral controlada.

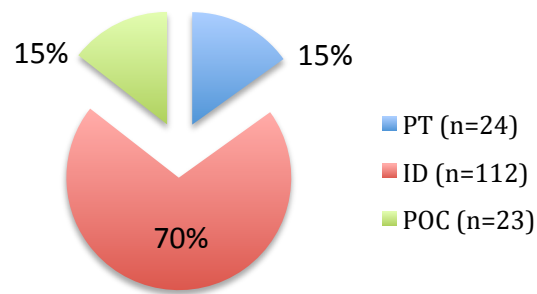


**Figura 5.-** Porcentaje del grupo betalactámico implicado en las reacciones adversas estudiadas.





**Figura 6.-**Resultados diagnósticos obtenidos del estudio.



**Figura 7.-** Porcentaje de las pruebas diagnósticas positivas.

*(PT: prick test; ID: intradermo; POC: provocación oral controlada)*

### **5.3 UTILIDAD DEL RETEST EN EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A PENICILINAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA.**

Muchas reacciones adversas con antibióticos betalactámicos en los niños, tales como exantemas maculopapulares o erupciones cutáneas leves, no son el resultado de reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos, sino que están causadas por procesos infecciosos virales, muerte microbiana inducida por los betalactámicos, fiebre y/o inflamación. En consecuencia, muchos niños son etiquetados de alérgicos sin el beneficio de un estudio alergológico.

En los pacientes pediátricos al igual que en los adultos, el diagnóstico de las reacciones alérgicas de tipo inmediato a los antibióticos betalactámicos consiste en la realización de pruebas cutáneas, seguidas de una prueba de provocación en todos los casos en que el estudio cutáneo haya sido negativo o no concluyente (Ponvert et al., 2011). Cuando el tiempo transcurrido entre la reacción adversa inicial y el estudio de alergia ha sido mayor de seis meses, el Grupo Europeo de expertos de alergia a medicamentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, recomienda que se realice un segundo estudio o “retest” en los pacientes con pruebas cutáneas y provocación oral negativas con betalactámicos (Torres et al., 2003).

Considerando la premisa de que la alergia a los antibióticos betalactámicos está sobrediagnosticada, nos dispusimos a estudiar su incidencia real en los niños que habían sufrido reacciones cutáneas inmediatas y aceleradas con penicilinas, con la finalidad de averiguar la rentabilidad que supone la realización del “retest” en el diagnóstico de dichas reacciones .

Para ello analizamos 756 casos de niños con edades comprendidas entre 0 y 14 años, remitidos desde enero de 2001 a diciembre de 2010 al Servicio de Alergología para estudio de reacciones adversas (inmediatas y aceleradas) con antibióticos betalactámicos. Fueron excluidos los casos que habían presentado broncoespasmo, anafilaxia y reacciones severas de forma tardía.

El estudio alergológico se realizó siguiendo el algoritmo diagnóstico descrito con anterioridad, consistente en la elaboración de una historia clínica, apoyada por la realización de pruebas in vivo e in vitro, llegando en la mayoría de los casos hasta la confirmación del diagnóstico mediante la prueba de provocación.

Los procedimientos fueron realizados al menos un año tras la reacción adversa, de acuerdo a las guías internacionales (Aberer et al., 2003, Torres et al., 2003). Los pacientes al ser menores de edad, fueron representados en la autorización del consentimiento informado subrogado por sus progenitores.

Resultado de la experiencia acumulada con la realización de este estudio, se publicó en la revista *Journal of Allergy and Clinical Immunology* una respuesta dirigida a Caubet y cols. (Caubet et al., 2011) por un estudio prospectivo que trataba del papel de la penicilina en las reacciones cutáneas benignas de la infancia. En nuestra réplica (Matheu et al., 2011) disertábamos con el autor, que había basado su estudio prospectivo en la reprovocación medicamentosa, sin realmente haber realizado una segunda provocación o retest, utilizando por tanto el término erróneamente.

En mayo de 2012 se publicaron en la revista *The Pediatric Infectious Disease Journal* los resultados (Iglesias-Souto et al., 2012a) de nuestro estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 0 y 14 años, que habían presentado reacciones adversas (inmediatas y aceleradas) durante un tratamiento con antibióticos betalactámicos.

Durante este período de 10 años se estudiaron 756 niños (55% varones, edad media 11 años) con sospecha de alergia a betalactámicos, diagnosticándose finalmente a 25 (13 varones y 12 hembras). Esto equivale a un porcentaje de un 3,3% de alergia a betalactámicos entre la totalidad de los pacientes pediátricos remitidos para estudio de reacciones adversas a estos antibióticos. Se confirmaron 21 casos de alergia mediante pruebas cutáneas y los cuatro restantes mediante prueba de provocación.

La amoxicilina fue el antibiótico más frecuentemente implicado (12 casos) seguido de las cefalosporinas (8 casos) y de otras penicilinas (5 casos). De los 12 niños diagnosticados de alergia a amoxicilina, ocho casos presentaron pruebas de

intradermorreacción positivas con PPL o MDM, además de la amoxicilina. Dos pacientes fueron diagnosticados de alergia con una intradermorreacción positiva únicamente a la amoxicilina. En los dos niños restantes, la alergia amoxicilina se diagnóstico mediante una prueba de provocación oral positiva.

De los ocho niños diagnosticados de alergia a cefalosporinas, cuatro presentaron pruebas cutáneas en intradermorreacción positivas con PPL o MDM además de la positividad a la cefalosporina (cefazolina), otros dos niños fueron diagnosticados mediante una intradermorreacción positiva unicamente a la cefazolina y finalmente los dos casos restantes fueron confirmados mediante una respuesta positiva en la prueba de provocación oral con cefaclor.

Cuatro de los cinco niños alérgicos a penicilinas fueron diagnosticados mediante prueba de intradermorreacción con PPL, MDM o ambos y un caso mediante intradermorreacción positiva con penicilina.

La mayoría de los diagnósticos (22 casos) se obtuvieron durante la primera ronda de las pruebas realizadas, encontrándose sólo 3 casos positivos en la segunda ronda o retest realizado 2-4 semanas después. De los tres casos positivos en los retest, dos fueron diagnosticados debido a intradermoreacciones positivas (1 con amoxicilina y otro con cefazolina) y el caso restante en base a una prueba de provocación positiva.

**Tabla 8.-** Algoritmo diagnóstico y resultados del estudio de alergia a betalactámicos en niños.

Test 1				Test 2 (2-4 semanas posteriores)				Total (test 1+2)			
PC (Prick e ID)		POC		PC (Prick e ID)		POC		PC (Prick e ID)		POC	
n	positivo	n	positivo	n	positivo	n	positivo	n	positivo	n	positivo
756	19 (2,5%)	737	3 (0,4%)	734	2 (0,27%)	732	1 (0,14%)	1490	21 (1,4%)	1469	4 (0,27%)

PC: pruebas cutáneas; ID: intradermorreacción; POC: prueba de provocación oral controlada.

PC positivas (Test 1): penicilina=5; amoxicilina=9; cefalosporina=5.

PC positivas (Test 2): amoxicilina=1; cefalosporina=1.

POC positivas (Test 1): amoxicilina=1 (erupción maculopapular), cefalosporina=2 (urticaria, erupción maculopapular).

POC positivas (Test 2): amoxicilina=1 (urticaria).

En la misma línea se presentó en el XXXI Congreso de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) celebrado en junio de 2012 en Ginebra (Suiza), un trabajo con datos del estudio de 948 niños con edades comprendidas entre 0 y 14 años con sospecha de alergia a medicamentos. De ellos, el 80% (756) fueron derivados para estudio de alergia a betalactámicos, principalmente amoxicilina, que se confirmó en el 3% de los casos (22 niños) durante la primera ronda de pruebas. En este trabajo (Iglesias-Souto et al., 2012c) publicado posteriormente en la revista *Allergy* quisimos destacar que únicamente 3 casos de los 736 pacientes restantes (0,4%) que habían sido estudiados en la segunda ronda de test (retest), fueron diagnosticados de alergia a antibióticos betalactámicos.

Estos resultados nos plantean la duda sobre la rentabilidad del retest para el diagnóstico de alergia en los casos de niños con reacciones adversas de presentación inmediata o acelerada y manifestaciones cutáneas leves o exantemáticas.

#### 5.4 ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO EN LA POBLACION GENERAL DE CANTABRIA.

Con la intención de conocer la incidencia de la alergia a los antibióticos betalactámicos en la población de Cantabria, hemos desarrollado un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo con pacientes que fueron estudiados por reacciones adversas con betalactámicos en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 1996-2005.

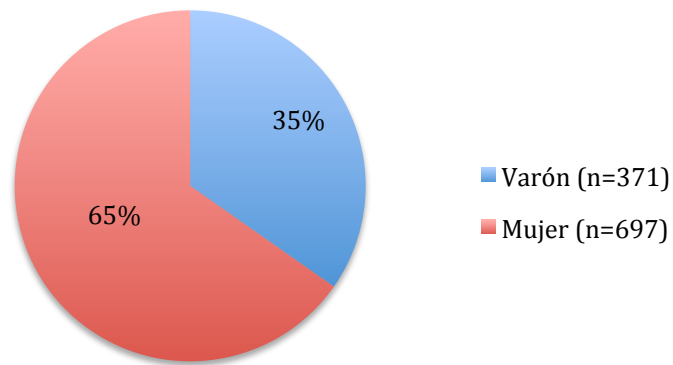
Los datos de cada paciente se recogieron mediante un cuestionario con carácter totalmente anónimo. Los procedimientos diagnósticos habían seguido el protocolo habitual de actuación del Servicio de Alergología para el estudio de alergia a medicamentos y contaban con el consentimiento por escrito de los pacientes.

Se analizaron 1068 casos, cuyas edades estaban comprendidas entre los 6 y los 92 años, siendo la edad media de los mismos de 43,64 años, con una desviación típica de 18,298.

**Tabla 9.-** Edad de los pacientes del estudio de alergia a betalactámicos en Cantabria.

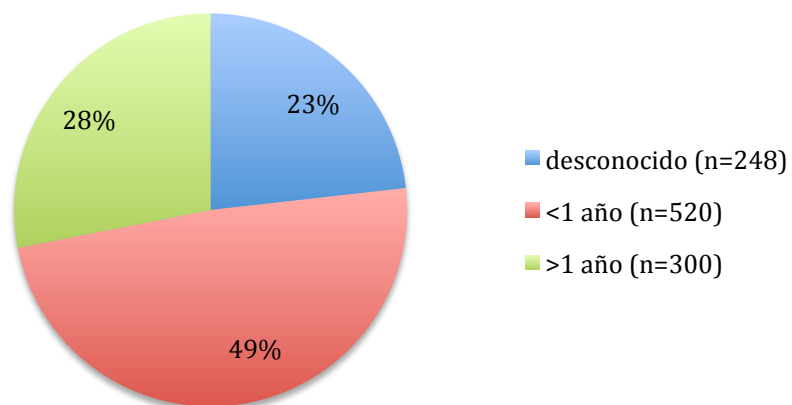
	Nº pacientes	Mínima	Máxima	Media	Desv. típ.
Edad	1068	6	92	43,64	18,298

En la distribución por sexo, encontramos que un 65,3% de los pacientes estudiados fueron mujeres (n=697)



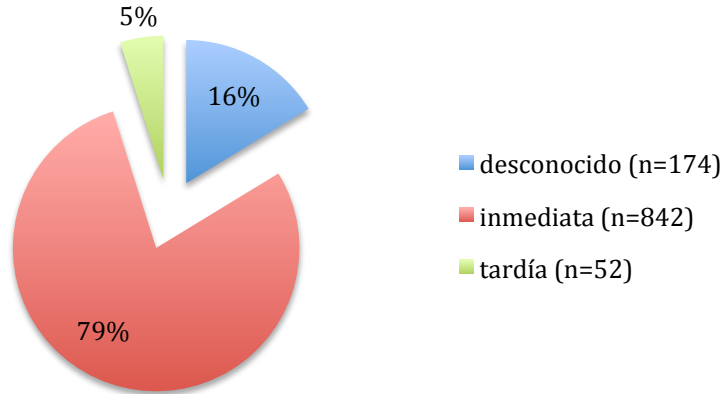
**Figura 8.-** Distribución por sexo.

Tomando como referencia la fecha del estudio, casi la mitad de los casos (48,7%) correspondieron a episodios de menos de un año. El 28,1% de los casos, fueron episodios acontecidos en un periodo mayor de un año. En el 23,2% de los casos no se pudo determinar el tiempo transcurrido.



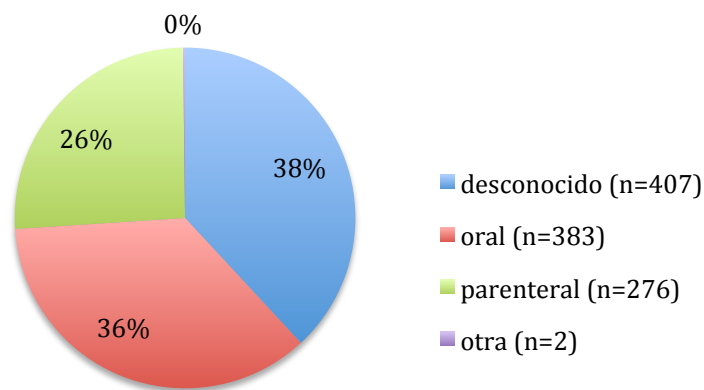
**Figura 9.-** Clasificación por tiempo transcurrido de la reacción.

La mayor parte de las reacciones adversas estudiadas fueron de tipo inmediato (78,8%, n=842) y únicamente el 4,9% (n=52) se pudo identificar como de tipo tardío. En 174 casos (16,3%) no fue posible determinar el tipo de reacción.



**Figura 10.-** Tipo de RAM.

La vía de administración más frecuentemente implicada fue la vía oral (n=383, 35,9%), seguido de la vía parenteral en el 25,8% (n=276). No se pudo establecer la vía de administración involucrada en el 38% de los casos.



**Figura 11.-** Vía de administración



La clínica más habitual en las reacciones fue la urticaria y angioedema (32,3%, n=345), seguida de prurito y erupciones cutáneas maculopapulares o tipo rash (24,3%, n=259), síntomas inespecíficos (12,9%, n=138), anafilaxia (12,2%, n=130), dermatitis (3,7%, n=40), síntomas respiratorios (2,5%, n=27) y digestivos (1,9%, n=20). En un 10% de los estudios (n=109) la sintomatología fue incierta o desconocida, encontrando con frecuencia que los pacientes estaban etiquetados de alergia a betalactámicos sin ellos conocer el motivo.

El antibiótico implicado con mayor frecuencia en las reacciones fue la amoxicilina o amoxicilina/clavulánico (47,2%, n=504), seguida de la bencilpenicilina (25,9%, n=277), cefalosporinas (4,7%, n=50), ampicilinas (1,5%, n=16) y otros betalactámicos (1%). No se pudo identificar el betalactámico implicado en un 18,9% de las reacciones adversas estudiadas.

<b>ATB</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje</b>
Amoxicilina Amoxicilina/clavulánico	504	47,2%
Penicilina	277	26%
Desconocido	202	19%
Cefalosporinas	50	4,7%
Ampicilina	16	1,5%
Otros betalactámicos	11	1%
Carbapenemes	6	0,6%
Monobactámicos	1	0,1%

**Tabla 10.-** Grupo betalactámico implicado en las reacciones adversas.

Respecto al rendimiento de las pruebas diagnósticas, la mayoría de positividades se consiguieron mediante las pruebas cutáneas de intradermorreacción (n=162), con una mayor rentabilidad de la amoxicilina con 122 positividades. También se encontraron 86 intradermorreacciones positivas a ampicilina, 59 a los determinantes mayores de penicilina (PPL), 51 a la bencilpenicilina, 47 a determinantes menores de la penicilina (MDM) y 26 positivos a cefalosporinas.

	<b>N</b>	<b>Positivos</b>	<b>Porcentaje</b>
Penicilina	1008	51	5%
PPL	1008	59	5,8%
MDM	1008	47	4,6%
Amoxicilina	1006	122	12,1%
Ampicilina	1006	86	8,5%
Cefalosporinas	995	26	2,6%

**Tabla 11.-** Rendimiento de las pruebas cutáneas intradérmicas.

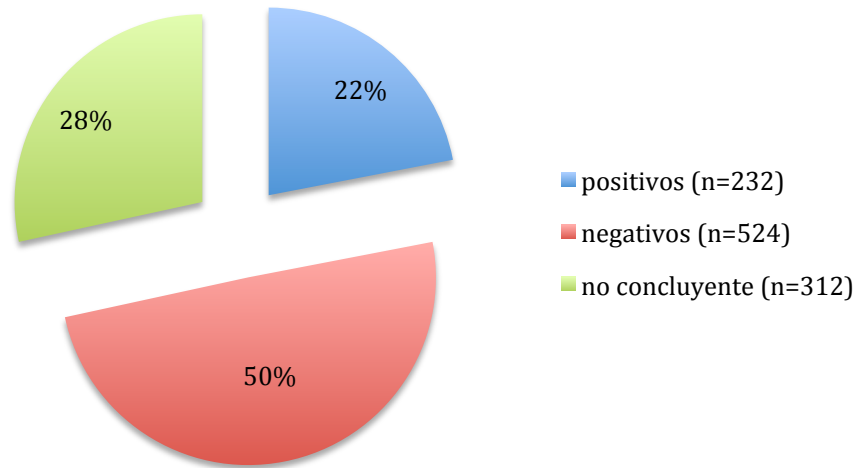
En relación a la prueba de prick test, del total de los 1029 efectuados, 14 fueron positivos (1,3%).

Se realizaron pruebas epicutáneas en 54 casos de reacciones tardías o retardadas con 4 resultados positivos.

Asimismo se obtuvieron 52 determinaciones de IgE positivas (valores >0,35 kU/L), no obstante, en la mayoría de los casos el diagnóstico se confirmó o descartó posteriormente mediante las pruebas cutáneas o la provocación.

De las 645 pruebas de provocación realizadas, 32 fueron positivas (4,9%), 577 negativas (89,5%) y en 36 casos resultaron dudosas.

De los 1068 casos estudiados, 232 pacientes (21,7%) fueron diagnosticados de alergia a betalactámicos, en 524 casos (49%) se descartó la alergia y en 312 casos (28%) el estudio no fue concluyente.



**Figura 12.-** Resultados diagnósticos obtenidos del estudio.

## **5.5 INCIDENCIA DE LA ALERGIA A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 60 AÑOS.**

Con la intención de estudiar la alergia a betalactámicos en la población de sujetos mayores de 60 años, para así conocer su incidencia y características en la referida franja de edad, diseñamos un proyecto basado en el estudio epidemiológico realizado en la población de Cantabria.

Para ello, de las historias de pacientes sometidos a estudios de alergia a antibióticos en el S. de Alergología del HUMV entre los años 1996-2005, seleccionamos los casos de pacientes mayores de 60 años.

Al igual que en el estudio precedente, los datos de cada paciente se recogieron y guardaron anonimamente. No se realizó ningún procedimiento o intervención diagnóstica o terapéutica diferente a la práctica habitual asistencial, siguiéndose el protocolo habitual para el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos, contando para ello con el consentimiento por escrito de los pacientes previamente informados.

Obtuvimos 652 casos de pacientes mayores de 60 años que habían sido estudiados por reacciones adversas con antibióticos betalactámicos en ese periodo de 10 años. El rango de edad estaba comprendida entre los 60 y los 94 años, con una edad media de 69,65 (desviación típica= 6,54). El 63% de los pacientes estudiados fueron mujeres (n=414).

La mayor parte de las reacciones adversas estudiadas fueron de tipo inmediato (71%, n=465) y únicamente el 5% (n=33) se pudieron identificar como de tipo tardío. En 154 casos (23,6%) no fue posible determinar el tipo de reacción.

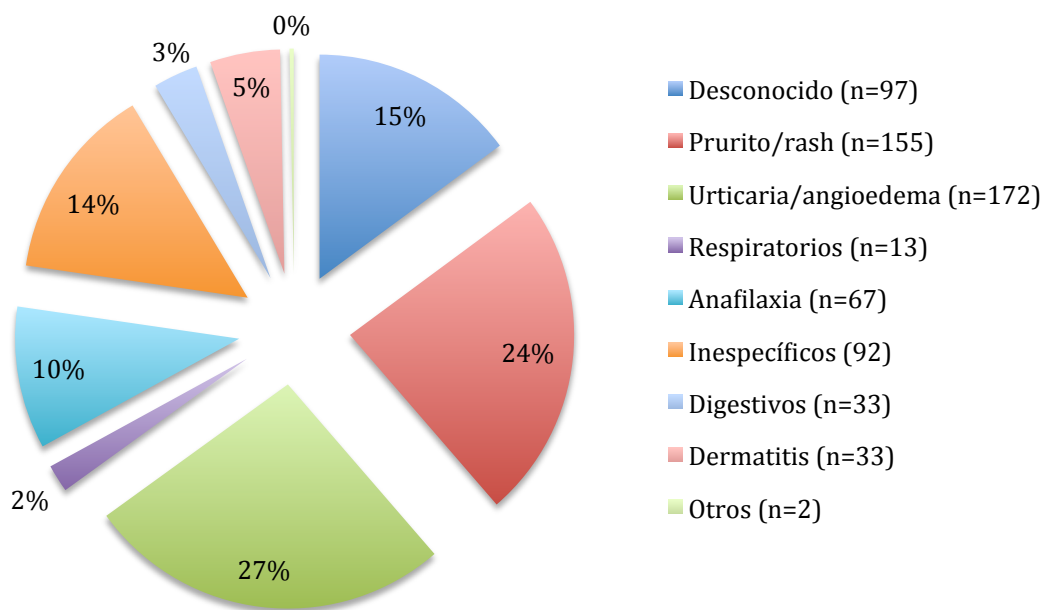
La vía de administración más frecuentemente implicada resultó ser la vía parenteral (n=252, 38,7%), seguida de la vía oral en el 23,9% (n=156). No fue posible reconocer la vía de administración en 243 casos (37,3%).

Las bencilpenicilinas fueron el grupo de betalactámicos mas frecuentemente involucrado en las reacciones adversas estudiadas (34,7%, n=226), seguidas por la

amoxicilina y/o amox/clavulánico (27,1%, n=177). Las cefalosporinas estuvieron involucradas en un 5% (n=33) de las reacciones adversas.

En un porcentaje elevado de ocasiones (26%, n=171) no fue posible identificar el antibiótico implicado en la reacción adversa. En muchos casos, esta ausencia de datos podría explicarse por la antigüedad de las reacciones o por la catalogación como “alérgicos” de algunos pacientes, sin conocimiento por parte estos sobre su origen o causa.

En relación a la clínica presentada en las reacciones adversas estudiadas, la urticaria y el angioedema (n=172) fueron los síntomas más comunes, seguidos por prurito y erupciones cutáneas (n=175). Es importante destacar que el 10% de las reacciones evaluadas fueron anafilaxias (n=67).



**Figura 13.-** Presentación clínica de las RAM en el estudio en pacientes mayores de 60 años.

Basado en los resultados obtenidos de las pruebas realizadas en el estudio alergológico, 84 pacientes fueron diagnosticados como alérgicos a betalactámicos (12,9%).

La mayor parte de los casos positivos fueron detectados con la realización de pruebas cutáneas, en su mayoría mediante intradermorreacción (n=60), seguidas por el prick test (n=4).

Hapten	Dose	Units
PPL	$5 \times 10^{-5}$	mmol/l
MDM	$2 \times 10^{-2}$	mmol/l
Benzylpenicillin	20	mg/ml
Ampicillin	20	mg/ml
Amoxicillin	20	mg/ml
Cefalosporina	2	mg/ml

**Tabla 12.-** Concentraciones utilizadas en las pruebas de prick e intrademorreacción con betalactámicos.

<b>Prueba de Intradermorreacción</b>						
	Penicilina	PPL	MDM	Amoxicillina	Ampicillina	Cefazolina
<i>positivo</i>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>25</b>	<b>13</b>
<i>dudoso</i>	3	4	5	5	2	3
<i>negativo</i>	584	576	583	563	581	581
<i>Total</i>	608	608	608	608	608	597

**Tabla 13.-** Resultados de las pruebas intradérmicas.

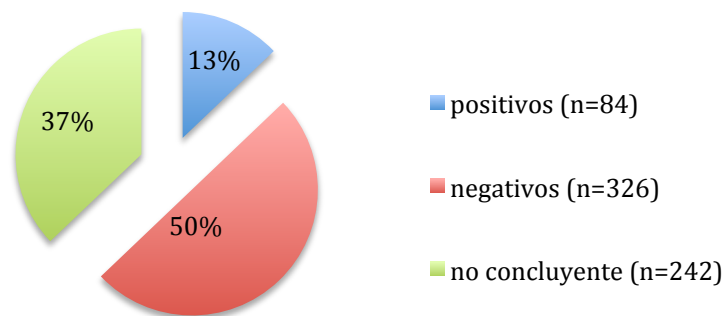
Las pruebas epicutáneas o del parche fueron realizadas en 38 casos de reacciones tardías o retardadas, obteniendo 3 resultados positivos.

Del total de pruebas de provocación realizadas, 9 fueron positivas, 27 dudosas y 350 negativas. La mayoría de los resultados ambiguos o inciertos se relacionaron con síntomas subjetivos ocurridos durante la prueba, o bien con la aparición posterior domiciliar de “reacciones” no evidenciadas por los facultativos.

No se realizaron pruebas de provocación en 265 casos, no siendo necesario en 75 pacientes, debido a la confirmación diagnóstica lograda mediante las pruebas cutáneas e in vitro.

En los casos restantes, no se estimó llevar a cabo la prueba de exposición al fármaco debido al elevado riesgo que suponía su realización, ya fuera por las características del paciente (edad avanzada, estado clínico, pluripatología, etc.), por la severidad de la reacción previa acontecida o por una suma de ambas. En otros casos el propio paciente rechazó realizar la prueba.

Para concluir con los resultados de este estudio, indicar que 326 sujetos fueron descartados como alérgicos a betalactámicos, confirmándose el diagnóstico en 84 pacientes. En 236 casos el estudio no fue concluyente, aunque sin embargo se comprobó la tolerancia a las cefalosporinas en muchos de ellos.



**Figura 14.-** Resultados diagnósticos del estudio

## 6 DISCUSIÓN

La alergia a los medicamentos constituye una de las áreas más complejas dentro de la inmunología clínica. La gran cantidad y variedad de fármacos que se administran diariamente, supone un número enorme de posibles reacciones adversas, que no siempre se diagnostican adecuadamente y que en ocasiones conducen a evitar la administración de los fármacos de elección.

Se estima que alrededor del 7% de los pacientes hospitalizados sufren reacciones adversas a los medicamentos y de ellas el 6-10% son debidas a reacciones con mecanismo inmunológico (Lazarou et al., 1998). A esto hay que añadir el elevado número de pacientes tratados ambulatoriamente y de los que lógicamente es más complicado tener un control de sus posibles reacciones alérgicas.

Actualmente existen escasos estudios epidemiológicos que describan la incidencia y la prevalencia de las reacciones alérgicas a antibióticos en la población general.

### **6.1 Importancia del estudio para el diagnóstico de alergia a antibióticos.**

La sospecha de alergia a medicamentos es una de las consultas más frecuentes realizadas a un especialista en Alergología (1995, Chivato et al., 2006). Cuando una persona recibe un fármaco se expone a la posibilidad de que aparezcan efectos no deseados del mismo. El error de considerar como “alérgica” a cualquier reacción, ha llevado a la idea generalizada de que la alergia a fármacos es muy frecuente. Una reacción adversa a un medicamento es cualquier efecto perjudicial no deseado, que ocurre tras la administración de una dosis habitual de un tratamiento. Algunas de ellas son predecibles, mientras que otras aparecen de forma inesperada. Es dentro de este grupo donde se incluyen las reacciones



alérgicas, que tan sólo suponen un pequeña proporción de todas las reacciones adversas.

El estudio de alergia a medicamentos supone un cierto riesgo para el paciente, que será más o menos elevado según la gravedad de la reacción, fármaco implicado, antecedentes personales, información obtenida, etc.

El diagnóstico de las reacciones alérgicas inmediatas a fármacos se basa en la realización de una exhaustiva historia clínica, pruebas cutáneas, determinación de anticuerpos IgE específicos y en casos necesarios, pruebas de provocación o de administración controlada de medicamentos. Este diagnóstico puede resultar particularmente difícil, ya que en muchas ocasiones la historia clínica es poco consistente, las pruebas cutáneas no se encuentran suficientemente estandarizadas y los métodos *in vitro* tienen poca sensibilidad y especificidad (Fontaine et al., 2007, Fernandez et al., 2009). Además el uso de pruebas *in vitro* es muy limitado, existiendo únicamente la posibilidad de realizar una determinación de inmunoglobulina E específica frente a algunos de los determinantes antigénicos de la penicilina. Esto implica que en determinados casos la única técnica diagnóstica disponible sea la prueba de provocación con el fármaco, que obviamente no está exenta de riesgo y en determinadas circunstancias no se puede realizar.

El objetivo principal de este estudio es precisamente evaluar esos métodos diagnósticos, puesto que su uso nos va a permitir diferenciar a una persona alérgica de otra que no lo es.

La importancia de realizar un estudio que confirme o descarte el diagnóstico de alergia a antibióticos, radica en que va a facilitar la decisión terapéutica de otros facultativos, permitiéndoles prescribir aquellos antibióticos a los que no está realmente sensibilizado el paciente, contribuyendo por tanto a disminuir la aparición de resistencias antibióticas (Goossens et al., 2005).

A los pacientes con historia de alergia a la penicilina por lo general se les prescriben antibióticos alternativos como las fluoroquinolonas. El levofloxacino se prescribe con mayor frecuencia en pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina o cefalosporinas que en los pacientes que no reportan algún tipo de alergia (21% frente a 8%) (Lee et al., 2000). El uso excesivo de estos antibióticos está asociado con la aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos. El desarrollo de estos microorganismos causa infecciones que están relacionadas con mayores tasas de morbilidad y mortalidad. La prescripción de antibióticos alternativos no sólo aumenta el riesgo de infecciones por bacterias multiresistentes, sino que también aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento debido a la terapia subóptima.

En nuestro trabajo de evaluación de alergia a antibióticos en la población de Santa Cruz de Tenerife (2000-2009) de un total de 2977 pacientes que fueron estudiados por alguna reacción adversa medicamentosa coincidente con la toma o administración de algún antibiótico, se confirmó la alergia a los mismos en 327 casos (11%). Este estudio liberó a una gran cantidad de sujetos (2650) de la etiqueta de alérgico o sospechoso de alergia y de la restricción a estos medicamentos que sufrían de forma preventiva.

Al confirmar el diagnóstico de alergia en estos 327 pacientes, se ha podido contribuir a prevenir nuevas reacciones que podrían ser fatales en el caso de una administración errónea del antibiótico al que están sensibilizados.

Por todo ello, al eliminar esta gran cantidad de etiquetas de “falsa alergia”, se ha conseguido ampliar el espectro terapéutico de estos pacientes, contribuyendo por tanto a disminuir el fracaso terapéutico y la aparición de resistencias antibióticas.

En nuestro trabajo hemos encontrado que los antibióticos más frecuentemente involucrados en reacciones alérgicas son los betalactámicos, seguidos de los macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos y otros antibióticos.

Los antibióticos betalactámicos son fármacos utilizados muy frecuentemente debido a su amplio espectro terapéutico. En los últimos años, se observa un cambio en el tipo de betalactámico prescrito, con un incremento de las aminopenicilinas y cefalosporinas y una menor prescripción de la bencilpenicilina. De hecho, actualmente las aminopenicilinas son el grupo más involucrado en las reacciones alérgicas (Preston et al., 1994), reflejo de su mayor prescripción y consumo a consecuencia de su mayor espectro de acción y a la comodidad de su uso por vía oral.

En nuestra serie, dentro del grupo de betalactámicos, los más frecuentes fueron las penicilinas (bencilpenicilinas y aminopenicilinas), seguidos de las cefalosporinas y otros como los carbapenemes y monobactamas.

En la familia de las quinolonas encontramos el porcentaje más elevado de positividades (17,9%), siendo considerablemente menor en el caso de los macrólidos (4,86%), variando entre el 0 y el 7% en el resto de antibióticos. Aparentemente, los macrólidos parecen una alternativa bastante segura para los alérgicos a los betalactámicos. En cambio las quinolonas parecen mostrarse como un grupo muy sensibilizante en nuestro estudio.

## **6.2 Valoración del diagnóstico de alergia a betalactámicos.**

La alergia a los betalactámicos es la primera causa en el mundo de alergia medicamentosa. En España, los estudios *Alergológica* realizados en el año 1992 y 2005 (Chivato et al., 2006, 1995), describen su implicación en las consultas realizadas por reacciones adversas medicamentosas en un 55% y 47% respectivamente, confirmando que las reacciones con los antibióticos betalactámicos son un problema muy relevante en nuestro Sistema Nacional de Salud.

A lo largo de los años, el uso de los diferentes betalactámicos se ha ido

modificando, por lo que el responsable de las reacciones también ha ido cambiando con el tiempo (Blanca, 1995). Así en España en los años 90 (1995) la penicilina era el antibiótico más frecuente (28 %) seguido por la amoxicilina (25 %), mientras que en 2005 (Chivato et al., 2006) se invierte el orden y la amoxicilina ocupa el primer lugar (29 %) seguida de la penicilina (13 %). Otro estudio (Lazaro-Bengoia et al., 2010) sobre el uso de antibióticos realizado en España, afirma que la amoxicilina y amoxicilina-clavulánico constituye el 50 % del uso total de antibióticos en el año 2000, pasando a ser el 60% en el año 2008. Además, observan un cambio en el orden, ya que la amoxicilina-clavulánico pasa a ser el antibiótico más utilizado en detrimento del uso de penicilina y amoxicilina. El amplio estudio de Ponvert y cols realizado en niños, señala la amoxicilina sola o asociada al ácido clavulánico, como el betalactámico más implicado en las reacciones adversas medicamentosas de su serie (Ponvert et al., 2011).

Las reacciones alérgicas a betalactámicos pueden clasificarse, según su perfil temporal, en inmediatas, aceleradas y tardías. La mayor parte de las reacciones inmediatas y aceleradas son mediadas por IgE, con expresión clínica de hipersensibilidad inmediata. Los alérgenos implicados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata a  $\beta$ -lactámicos pueden ser los determinantes mayores (75% de los casos), determinantes menores o las cadenas laterales de los fármacos sospechosos. El estudio de estos pacientes incluye una detallada historia clínica, determinación de las IgE específicas, pruebas cutáneas y pruebas de provocación. Generalmente, las tres primeras han sido consideradas suficientes para confirmar el diagnóstico (5). Sin embargo, debido a que la sensibilidad de las determinaciones de IgE y de las pruebas cutáneas disminuye con el tiempo, llegando a negativizarse (Fernandez et al., 2009), el uso de una prueba de provocación con el fármaco implicado se hace necesaria en la mayoría de los casos para llegar al diagnóstico de alergia a betalactámicos (Torres et al., 2001).

El objetivo de estos estudios alergológicos es confirmar o descartar sensibilizaciones a los antibióticos betalactámicos, así como autorizar o prohibir la utilización de todos los betalactámicos o sólo algunos de los fármacos del grupo, además de asegurar la tolerancia a fármacos alternativos.

En los estudios que se han publicado sobre betalactámicos, en la mayoría de los pacientes se comprueba la tolerancia y se excluye la alergia a los mismos (Gadde et al., 1993, Torres et al., 2001). En el estudio *Alergológica 2005*, al valorar los pacientes que consultaron solo por una única reacción adversa en relación con un único betalactámico, se descartó el diagnóstico de alergia a los mismos en el 42% y se confirmó en el 29 % (Chivato et al., 2006).

En nuestro estudio realizado en la provincia de Santa Cruz de Tenerife sobre una serie de 2309 casos de sospecha de alergia a betalactámicos (2000-2010), se comprobó la tolerancia a los mismos en 2150 casos y se diagnosticó de alergia a este grupo de antibióticos a 159 pacientes (7%).

La mayoría de los diagnósticos positivos de alergia a betalactámicos se lograron durante la realización de las pruebas cutáneas, hallándose 136 casos positivos, de los cuales 112 se consiguieron con las pruebas de intradermorreacción. Se obtuvieron 23 casos positivos en las 2173 pruebas de provocación realizadas con betalactámicos. También corroboramos la escasa rentabilidad de la determinación de Ig E específica, encontrando una única positividad. Con estos resultados, parecen confirmarse por tanto, los datos de los últimos trabajos que afirman que las pruebas más rentables son las intradermorreacciones y las provocaciones controladas (Torres et al., 2001, Lopez-Serrano et al., 1996).

En el estudio que efectuamos sobre población general en la provincia de Cantabria, obtuvimos unos resultados mayores para el diagnóstico positivo de alergia, ya que de los 1068 pacientes evaluados por reacciones con betalactámicos, 232 (21,7%) se diagnosticaron como alérgicos. No obstante, también en este estudio las pruebas diagnósticas de mayor rendimiento fueron las intradermorreacciones.

Una de las posibles justificaciones a la discordancia en el porcentaje de positividad entre los estudios realizados en ambos hospitales, podrían ser los diferentes criterios de derivación seguidos en Atención Primaria, resultando mas exhaustiva y precisa en Cantabria. También podría explicarse por las diferencias

que existen en los recursos humanos de los dos hospitales, siendo claramente dispares, ya que el CHUNSC-H. Del Tórax de Santa Cruz de Tenerife atiende mas del doble de población que el HUMV de Santander.

Es por ello, que los estudios en diferentes poblaciones buscaban ser complementarios sin pretender un análisis comparativo entre ambos, debido además a la diferente metodología utilizado en ambos hospitales. La escasa homogeneidad en los resultados que hemos encontrado en este estudio retrospectivo, podría ser debido a los diferentes criterios individuales utilizados a la hora de llevar a cabo cada uno de los estudios de alergia a medicamentos. Sería recomendable en un futuro que ambos Servicios de Alergología, y por extrapolación el resto de España, siguieran una metodología homogénea mediante una vía clínica según las directrices de la ENDA o del Comité de Alergia a Medicamentos de la SEAIC.

### **6.3 Valoración de la historia clínica en el estudio de la alergia a antibióticos betalactámicos.**

La realización de una historia clínica detallada es necesaria para establecer un diagnóstico preciso en las reacciones alérgicas a fármacos. Los datos recogidos servirán para tratar de identificar el mecanismo inmunológico implicado y establecer las pruebas diagnósticas. La habilidad del facultativo para conseguir extraer la mayor cantidad de información útil sobre la reacción adversa, puede permitir establecer en determinados casos un diagnóstico únicamente mediante la anamnesis. También nos va a facilitar dirigir mas eficientemente el estudio de alergia a medicamentos según la información obtenida.

El grupo europeo de alergia a medicamentos (ENDA, European Network of Drug Allergy), dedicado a la valoración y estudio de las reacciones alérgicas a medicamentos, intenta consensuar y protocolizar el modo de recogida de la información. Para ello ha propuesto un modelo de cuestionario para la realización

de una historia clínica detallada como pieza fundamental en el diagnóstico de la reacciones alérgicas a medicamentos (Demoly et al., 1999).

#### **6.4 Valoración de la determinación in vitro de IgE específica en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos.**

El estudio de IgE específica puede tener valor en el diagnóstico de alergia a betalactámicos, concretamente en reacciones inmediatas que se hayan producido recientemente. En cambio, si han ocurrido hace varios años, el paso del tiempo implica una desaparición de los anticuerpos IgE específicos a estos fármacos y sus metabolitos (Fernandez et al., 2009), por lo que disminuye mucho la rentabilidad de su determinación, siendo los test cutáneos y las provocaciones medicamentosas los exámenes de mayor rendimiento (Adkinson, 1984). Por ello no se recomienda la medición de IgE específica si la reacción ocurrió mucho tiempo antes. Tampoco es recomendable su determinación si la reacción ha sido de tipo tardío, ya que rara vez éstas son mediadas por IgE, estimándose que el porcentaje no supera el 5% (Lin, 1992, Gadde et al., 1993).

La sensibilidad y especificidad del método actual de determinación de IgE específica (Sistema CAP de Pharmacia) oscila según los estudios valorados. Se ha estimado que la sensibilidad global para el estudio de alergia inmediata a  $\beta$ -lactámicos no excede el 50% y su especificidad ronda el 90-97% (Blanca et al., 2001, van Houte and Bartels, 1992, Fontaine et al., 2007).

En nuestro estudio elaborado en la población de Santa Cruz de Tenerife, se obtuvo una baja rentabilidad en la determinación de IgE específica, llegándose al diagnóstico de alergia a betalactámicos por determinación de IgE en suero positiva ( $>0,35\text{kU/L}$ ) en un único caso. Esto puede ser debido a las escasas determinaciones solicitadas, ya que la mayoría de los casos presentaban un intervalo de tiempo entre la reacción y el estudio muy superior a un año, que según se ha demostrado, es el tiempo que permite determinar anticuerpos IgE específicos en sangre periférica (Torres et al., 1999).

En el estudio realizado en el HUMV de Santander con población general de Cantabria, se obtuvieron en cambio 52 (14%) determinaciones de IgE >0,35kU/L, de las 373 solicitadas. No obstante, estos estudios *in vitro* positivos, en la mayoría de los casos sólo sirvieron para apoyar el diagnóstico definitivo, que tuvo que ser confirmado posteriormente mediante las pruebas cutáneas o la provocación con el fármaco.

La determinación en el laboratorio de anticuerpos IgE específicos a determinantes de la penicilina tiene la ventaja fundamental, sobre el resto de métodos diagnósticos, que no supone ningún riesgo para el paciente. Sin embargo, como ya se ha mencionado, esta determinación es menos sensible que las pruebas cutáneas y su rentabilidad disminuye según aumenta el intervalo de tiempo entre la reacción y el estudio. Además, suponen un tiempo extra para el paciente y un coste económico para el sistema sanitario, por lo que su solicitud debería estar preferentemente dirigida a aquellas reacciones adversas con betalactámicos de tipo inmediato, sugestivas de un mecanismo IgE mediado, que hayan ocurrido recientemente.

## **6.5 Valoración de las pruebas cutáneas en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos.**

La realización de pruebas cutáneas a medicamentos cuando no es posible la provocación con el fármaco implicado, se convierte en la base del diagnóstico de las reacciones alérgicas a fármacos. Para valorar la utilidad de cualquier método diagnóstico es necesario conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. La dificultad de calcular estos parámetros en el caso de las pruebas cutáneas a medicamentos, radica en la necesidad de conocer la prevalencia de la alergia en la población de estudio y disponer de un método que discrimine a los sujetos alérgicos de los que no lo son y que sirva de referencia para calcular la sensibilidad y especificidad. Habitualmente se utiliza como *gold estándar* la prueba de tolerancia o administración controlada de medicamentos (Messaad et al., 2004, Aberer et al., 2003, Romano et al., 2011), sin embargo por



motivos éticos no puede realizarse debido al elevado riesgo de administrar el fármaco a pacientes con pruebas positivas.

Inicialmente se consideraba que las pruebas cutáneas con BPO (bencilpenicililoil) eran positivas en más del 70% de los pacientes con reacciones IgE mediadas a penicilinas (Weiss and Adkinson, 1988) y que algunos sujetos siendo negativos respondían a los determinantes menores (MDM) (Levine and Redmond, 1969). Se consideraba al BPO el determinante más relevante y que conjuntamente con MDM conseguía valorar la mayoría de pacientes con reacciones inmediatas. Sin embargo, la aparición de nuevos betalactámicos, obligó a usar nuevos extractos en las pruebas cutáneas para obtener una mayor rentabilidad diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas varía de unos estudios a otros. En su estudio realizado sobre 290 pacientes, MJ Torres y cols. comprobaron que la sensibilidad de los test cutáneos era menor que la estimada hasta la fecha y que aunque los prick test eran positivos en el 30% de los casos, las intradermorreacciones (ID) eran más sensibles (Torres et al., 2001).

Posteriormente, se ha calculado que la sensibilidad de las pruebas cutáneas con penicilinas (PPL, MDM, amoxicilina y ampicilina) en pacientes con reacciones alérgicas inmediatas oscila entre el 50 y el 70%. En pacientes con una historia muy sugestiva de reacción alérgica, en más del 30% de los casos puede haber un estudio cutáneo negativo. La especificidad de las pruebas, cuando se consideran los haptenos PPL, MDM, amoxicilina y ampicilina de forma conjunta, es de un 97% (Torres et al., 2010).

En un estudio realizado en niños no se han utilizado los determinantes de la penicilina (PPL y MDM) para el diagnóstico de alergia a betalactámicos (Ponvert et al., 2011). Parece que aunque pueden contribuir al diagnóstico en más del 15% de casos con reacciones inmediatas tras betalactámicos, se está considerando limitada su utilidad para diagnosticar reacciones inmediatas y no inmediatas (Romano et al., 2010).

Para nuestros estudios de alergia a betalactámicos, las pruebas cutáneas se han realizado utilizando la presentación parenteral del fármaco implicado. En el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, se han usado extractos estandarizados de los

determinantes menores (MDM) y mayores (BPO-PPL), penicilina G, amoxicilina, ampicilina y cefazolina, empleando 2 diluciones tanto en el prick test como en la intradermorreacción.

En la serie que se estudió la población de Santa Cruz de Tenerife, se realizaron un total de 2309 estudios cutáneos mediante prick test e intradermorreacción. De ellos, 2005 fueron de penicilinas, 184 de cefalosporinas y 120 de otros betalactámicos. Teniendo en cuenta que en cada uno de ellos se testan 5 determinantes (penicilina G, PPL, MDM, amoxicilina y ampicilina) en prick y otro tanto en intradermorreacción, estamos hablando de una cifra cercana a los 23.000 procedimientos. Además, dado que se realizó un retest a las 4 semanas a todos los estudios que resultaron negativos, esta cifra es por tanto casi el doble y ronda los 40.000 procedimientos.

Del total de 2309 casos estudiados de alergia a betalactámicos en la población de Santa Cruz de Tenerife, llegamos al diagnóstico en 136 casos mediante pruebas cutáneas positivas (5,9%). La rentabilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas (prick e ID) ha resultado mayor para el estudio de las penicilinas 6,5% (n=130) que para las cefalosporinas 2,17% (n=4) u otros betalactámicos 1,6% (n=2).

Analizando en detalle el rendimiento del prick test y las intradermorreacciones en el caso del estudio de las penicilinas, observamos una mayor rentabilidad diagnóstica de las intradermorreacciones 5,6% (n=112 positivos) con respecto a las pruebas de prick 0,9% (n=18 positivos).

En el estudio realizado en Cantabria sobre población general, también la mayoría de diagnósticos se consiguieron mediante las pruebas cutáneas de intradermorreacción, (n=162; 15,1%). Con respecto al prick test, se encontraron 14 positividades (1,3%) en el total de los 1029 realizados.

A la vista de los resultados, teniendo en cuenta la cifra total de procedimientos realizados, podemos comprobar la baja eficiencia de los prick test en nuestro estudio. Observamos que las intradermorreacciones son más sensibles que el prick test, teniendo por tanto, la prueba de intradermorreacción una mayor

rentabilidad diagnóstica que el prick. Asimismo, también coincidimos con otros trabajos (Torres et al., 2001, Macy et al., 2009, Torres and Blanca, 2006) realizados que confirman que la sensibilidad actual de las pruebas cutáneas es menor que la que se ha estimado hasta la fecha.

## **6.6 Valoración de la prueba de provocación en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos.**

Debido a que la sensibilidad de los test in vitro y de las pruebas cutáneas disminuye con el tiempo, llegando a negativizarse, el uso de una prueba de provocación con el fármaco implicado se hace necesaria en la mayoría de los casos para llegar al diagnóstico de alergia a betalactámicos (Torres et al., 2001).

En nuestro estudio llevado a cabo en la población de Santa Cruz de Tenerife, obtuvimos 23 casos positivos en las 2173 pruebas de provocación realizadas con betalactámicos (21 penicilinas, 1 cefalosporinas y 1 otro betalactámico). En el caso concreto de las penicilinas, destacamos que 21 pacientes con pruebas cutáneas negativas, tuvieron una prueba de provocación positiva, probablemente atribuible a una baja sensibilidad de las pruebas cutáneas para las aminopenicilinas mas utilizadas actualmente. En el caso de las cefalosporinas de los 180 pruebas de provocación realizadas obtuvimos un único caso positivo. En los resultados de este trabajo se demuestra que fue necesaria la utilización de la administración controlada para establecer un diagnóstico certero de alergia en el 1% de los pacientes.

En el estudio elaborado en la población general de la provincia de Cantabria, de las 645 pruebas de provocación realizadas, 32 fueron positivas (4,9%).

A pesar de la apariencia de haber obtenido un porcentaje bajo de estudios positivos mediante la prueba de provocación, debemos tener en cuenta que estos casos habían presentado unas pruebas cutáneas negativas, por lo que de no haberles realizado la prueba de provocación habrían sido diagnosticados erróneamente. Por otro lado, la realización de esta prueba nos ha permitido

confirmar la tolerancia en aquellos pacientes que realmente no eran alérgicos. Por tanto, en nuestra experiencia la realización de la prueba de provocación permite diagnosticar a un número importante de pacientes alérgicos a betalactámicos y confirmar la tolerancia en aquellos sujetos con historia dudosa de alergia a los antibióticos betalactámicos.

### **6.7 Valoración del retest en el estudio de alergia a antibióticos betalactámicos en la población pediátrica.**

Para la realización del estudio es necesario un intervalo de tiempo mínimo entre la reacción adversa y la realización de las pruebas cutáneas, que permita la resolución de la reacción, el aclaramiento del fármaco implicado, así como de los posibles tratamientos utilizados. Sin embargo, a mayor intervalo de tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio, existe una menor posibilidad de encontrar una prueba cutánea positiva. Se calcula que una tras reacción inmediata a penicilina, la tasa de respuesta de las pruebas cutáneas disminuye un 10% por año (Sullivan et al., 1981). En un estudio prospectivo realizado en sujetos alérgicos con pruebas cutáneas inicialmente positivas, tras cinco años de seguimiento, se volvieron negativos el 40% de los casos con respuesta al determinante común de la penicilina y el 100% de los pacientes con una respuesta selectiva a amoxicilina (Blanca et al., 1999).

Se ha propuesto que el intervalo de tiempo ideal para la realización de pruebas cutáneas en pacientes con reacciones inmediatas a fármacos debe de oscilar entre un mes y un año tras la reacción.

Por otro lado, no está claro si estos pacientes con pruebas cutáneas negativas tolerarían el fármaco de forma indefinida, ni tampoco el porcentaje de pacientes cuyas pruebas cutáneas se volverían positivas tras uno o más contactos con el fármaco. Por ello, para excluir una posible re-sensibilización, se recomienda que en pacientes con historia clínica muy sugestiva o con un intervalo de tiempo entre la reacción y el estudio superior a un año, se repita todo el estudio transcurrido un mes (Torres et al., 2003). Aunque las pruebas de provocación logran diagnosticar a la mayor parte de los pacientes que presentan estudios *in vitro* y tests cutáneos

negativos, existe un porcentaje aproximado del 4 % de los pacientes que se diagnostica con la reprovocación (Lopez-Serrano et al., 1996). Para no hacer un estudio interminable, se considera suficiente la repetición del estudio en una única ocasión, para considerar al paciente como no alérgico.

En nuestra serie de 758 niños (0-16 años) estudiados a lo largo de un periodo de diez años por reacciones adversas no anafilácticas (cutáneas no urticariformes) con betalactámicos encontramos sólo 33 casos positivos en el estudio alergológico y únicamente tres de ellos fueron positivos en el retest. Este bajo porcentaje de casos positivos en el retest ocurre a pesar de que la amoxicilina fue la aminopenicilina mayormente implicada, siendo este betalactámico el que se negativiza con mayor facilidad (Blanca et al., 1999).

Sería ideal priorizar a estos pacientes en las listas de espera para que el intervalo de tiempo entre la reacción inicial y las pruebas cutáneas no hiciera necesario la realización de un retest. En nuestra opinión y coincidiendo con otros autores (Torres et al., 2003), el retest debería ser realizado preferentemente en aquellos casos con reacciones severas (anafilaxia) con un estudio inicial negativo. En el caso de pacientes pediátricos con reacciones inmediatas o aceleradas con clínica cutánea no urticariforme, hemos comprobado un bajo porcentaje de diagnósticos positivos mediante el retest, considerándolo en estos casos poco rentable.

## **6.8 Valoración de la alergia a antibióticos betalactámicos en la senectud.**

Existen estudios que apoyan que la edad avanzada puede ser un factor de riesgo para la alergia las penicilinas, aunque la precisión de los datos determinados en estos estudios es controvertida, ya que se evaluaban cuestionarios respondidos por los propios pacientes (Macy and Poon, 2009).

Sin embargo y contrariamente a lo esperado, en nuestro estudio realizado en la provincia de Cantabria con pacientes mayores de 60 años, no encontramos una asociación entre la edad avanzada y alergia a los betalactámicos. Más aún, la

incidencia de los casos positivos obtenidos en nuestra serie es inferior a otros estudios realizados en la población general (Blanca et al., 1990, Bousquet et al., 2008).

Igualmente, ocurre al compararlo con el estudio que desarrollamos de forma paralela en la misma provincia con población general (pacientes de cualquier edad), donde obtuvimos un 21,7% de resultados positivos frente al 12,9% encontrada en la población mayor de 60 años. Esta diferencia en los resultados, se puede atribuir al mayor número de episodios antiguos con bencilpenicilina parenteral y a la gran cantidad de etiquetas falsas de “alergia” asignadas en estos pacientes. También pueden deberse a reacciones atribuidas en su día a la penicilina, siendo probablemente causadas por la estreptomicina, un aminoglucósido que en un pasado se asociaba habitualmente a la bencilpenicilina.

Otra curiosidad encontrada es la elevada incidencia de la bencilpenicilina en las reacciones estudiadas, contrario a los patrones actuales de prescripción de antibióticos, donde la amoxicilina es el betalactámico más utilizado habitualmente y más frecuentemente implicado en las reacciones adversas (Cars et al., 2001). Posiblemente debido a que la población de esta edad ha sido estudiada por reacciones muy antiguas, cuando la bencilpenicilina era el betalactámico más prescrito, hemos encontrado que el número de reacciones adversas con amoxicilina con respecto a la penicilina es la mitad en los pacientes menores de 60 años.

En este estudio realizado en el HUMV, la mayoría de los casos positivos fueron detectados mediante las pruebas cutáneas. Se obtuvieron 61 intradermorreacciones positivas, con únicamente un resultado falso positivo. Este porcentaje de positividades cercano al 10%, indica que la prueba intradérmica es también la más rentable para el diagnóstico de alergia a betalactámicos en este grupo de edad. Además, se trata de una prueba relativamente segura y fiable, por lo que resulta muy recomendable su utilización en los pacientes de este grupo de edad.

A la luz de los resultados obtenidos, no está claro que la edad avanzada sea un factor diferenciador para la alergia a los antibióticos betalactámicos. Sin embargo,

serán necesarios más estudios para confirmar o descartar definitivamente este planteamiento.

## 7 CONCLUSIONES

1. Confirmamos la importancia de diagnosticar la alergia a los antibióticos betalactámicos.
2. Con las pruebas diagnósticas utilizadas en la práctica clínica diaria, es posible establecer en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos un diagnóstico definitivo y fiable de alergia.
3. El grupo de antibióticos más frecuentemente implicado en las reacciones adversas estudiadas fueron los betalactámicos, comprobando que sigue siendo un problema muy relevante, que se está volviendo cada vez más complejo debido a la amplia variedad actualmente disponible.
4. En el estudio de alergia a betalactámicos, las pruebas con una mayor rentabilidad diagnóstica son las pruebas de intradermorreacción.
5. En el estudio de alergia a betalactámicos la determinación de IgE sérica específica presenta una baja rentabilidad.
6. Cuando las pruebas cutáneas son negativas, para llegar al diagnóstico definitivo, es necesario realizar la prueba de provocación con el fármaco implicado.
7. El retest debe ser realizado preferiblemente en aquellos casos con reacciones severas (anafilaxia) con estudio inicial negativo.
8. Las fluoroquinolonas fueron el grupo antibiótico con mayor índice sensibilizante del estudio. Por el contrario, los antibióticos del grupo macrólidos parecen una alternativa bastante segura para los alérgicos a los betalactámicos.



9. La prevalencia del diagnóstico confirmado de alergia a antibióticos betalactámicos en la población de Santa Cruz de Tenerife es del 7% y en la población general de Cantabria es del 21,7%.
10. La prevalencia del diagnóstico confirmado de alergia antibióticos betalactámicos en la población mayor de 60 años es del 12,9%. En nuestro estudio, la edad avanzada no representa un factor influyente para la alergia a betalactámicos.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1972. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 498, 1-25.
1995. *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas.*, Madrid, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica & Alergia e Inmunología Abelló SA.
- ABERER, W., BIRCHER, A., ROMANO, A., BLANCA, M., CAMPI, P., FERNANDEZ, J., BROCKOW, K., PICHLER, W. J., DEMOLY, P., EUROPEAN NETWORK FOR DRUG, A. & HYPERSENSITIVITY, E. I. G. O. D. 2003. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, 58, 854-63.
- ABRAHAM, E. P. & NEWTON, G. G. 1965. The cephalosporins. *Adv Chemother*, 2, 23-90.
- ADINOFF, A. D., ROSLONIEC, D. M., MCCALL, L. L. & NELSON, H. S. 1990. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol*, 86, 766-74.
- ADKINSON, N. F., JR. 1984. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 74, 567-72.
- AJAYI, F. O., SUN, H. & PERRY, J. 2000. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. *J Clin Pharmacol*, 40, 1093-101.
- ARNDT, K. A. & JICK, H. 1976. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA*, 235, 918-23.
- BALDO, B. A. 1999. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy*, 29, 744-9.
- BARBAUD, A., REICHERT-PENETRAT, S., TRECHOT, P., JACQUIN-PETIT, M. A., EHLINGER, A., NOIREZ, V., FAURE, G. C., SCHMUTZ, J. L. & BENE, M. C. 1998. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 139, 49-58.
- BATES, D. W., SPELL, N., CULLEN, D. J., BURDICK, E., LAIRD, N., PETERSEN, L. A., SMALL, S. D., SWEITZER, B. J. & LEAPE, L. L. 1997. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*, 277, 307-11.
- BEIJER, H. J. & DE BLAEY, C. J. 2002. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*, 24, 46-54.
- BLANCA, M. 1995. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy*, 50, 777-82.
- BLANCA, M., MAYORGA, C., TORRES, M. J., RECHE, M., MOYA, M. C., RODRIGUEZ, J. L., ROMANO, A. & JUAREZ, C. 2001. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*, 56, 862-70.
- BLANCA, M., PEREZ, E., GARCIA, J., MIRANDA, A., FERNANDEZ, J., VEGA, J. M., TERRADOS, S., AVILA, M., MARTIN, A. & SUAUI, R. 1988. Anaphylaxis to

- amoxicillin but good tolerance for benzyl penicillin. In vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies. *Allergy*, 43, 508-10.
- BLANCA, M., TORRES, M. J., GARCIA, J. J., ROMANO, A., MAYORGA, C., DE RAMON, E., VEGA, J. M., MIRANDA, A. & JUAREZ, C. 1999. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*, 103, 918-24.
- BLANCA, M., VEGA, J. M., GARCIA, J., CARMONA, M. J., TERADOS, S., AVILA, M. J., MIRANDA, A. & JUAREZ, C. 1990. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy*, 20, 475-81.
- BOUSQUET, P. J., PIPET, A., BOUSQUET-ROUANET, L. & DEMOLY, P. 2008. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*, 38, 185-90.
- BRANDER, C., MAURI-HELLWEG, D., BETTENS, F., ROLLI, H., GOLDMAN, M. & PICHLER, W. J. 1995. Heterogeneous T cell responses to beta-lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol*, 155, 2670-8.
- BROCKOW, K., ROMANO, A., BLANCA, M., RING, J., PICHLER, W. & DEMOLY, P. 2002. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 57, 45-51.
- CARS, O., MOLSTAD, S. & MELANDER, A. 2001. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*, 357, 1851-3.
- CAUBET, J. C., KAISER, L., LEMAITRE, B., FELLAY, B., GERVAIX, A. & EIGENMANN, P. A. 2011. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*, 127, 218-22.
- CHAMBERS, H. 2000. Penicillins. In: MANDELL GL, BENNETT JE & R, D. (eds.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia Churchill Livingstone, Inc.
- CHIVATO, T., COLÁS, C. & PELÁEZ, A. 2006. *Alergológica 2005: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*, Madrid, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica & Schering-Plough.
- CLASSEN, D. C., PESTOTNIK, S. L., EVANS, R. S., LLOYD, J. F. & BURKE, J. P. 1997. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*, 277, 301-6.
- COBO, E., MUÑOZ, P. & GONZÁLEZ, J. A. 2007. *Bioestadística para no estadísticos*, Barcelona, Elsevier Doyma, S.L.
- CORTADA MACÍAS JM, LÓPEZ SERRANO MC, BLASCO SARRAMIÁN A, MAYORGA C & TORRES MJ 2007. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. In: PELÁEZ HERNÁNDEZ, A. & DÁVILA GONZÁLEZ, I. (eds.) *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon.
- DE MEER, K. 2002. [Karl Landsteiner (1868-1943) and the specificity of serological reactions, one hundred years ago and now]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 146, 575-9.
- DE SWARTE R & PATTERSON R 1997. Drug Allergy. In: PATTERSON R, CARROLL GRAMMER L & GREENBERGER P (eds.) *Allergic Diseases. Fifth Edition*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers.

- DE WECK AL 1974. Low Molecular Weight Antigens. In: LILA (ed.) *The Antigens*. New York: Academic Press.
- DEMOLY, P. & BOUSQUET, J. 2001. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 1, 305-10.
- DEMOLY, P., KROPF, R., BIRCHER, A. & PICHLER, W. J. 1999. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*, 54, 999-1003.
- DESHAZO, R. D. & KEMP, S. F. 1997. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*, 278, 1895-906.
- DIPIETRO, N. A. 2010. Methods in epidemiology: observational study designs. *Pharmacotherapy*, 30, 973-84.
- EINARSON, T. R. 1993. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*, 27, 832-40.
- EVERITT BS 1994. *Statistical Methods for Medical Investigations*, New York, Oxford University Press.
- FERNANDEZ, T. D., TORRES, M. J., BLANCA-LOPEZ, N., RODRIGUEZ-BADA, J. L., GOMEZ, E., CANTO, G., MAYORGA, C. & BLANCA, M. 2009. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy*, 64, 242-8.
- FONTAINE, C., MAYORGA, C., BOUSQUET, P. J., ARNOUX, B., TORRES, M. J., BLANCA, M. & DEMOLY, P. 2007. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*, 62, 47-52.
- FRANKLIN ADKINSON N 1998. Drug Allergy. In: MIDDLETON E, REED CH, ELLIS E, FRANKLIN ADKINSON N, YUNGINGER J & W, B. (eds.) *Allergy: Principles and Practice. Fifth Edition*. St. Louis, Missouri: Mosby.
- GADDE, J., SPENCE, M., WHEELER, B. & ADKINSON, N. F., JR. 1993. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*, 270, 2456-63.
- GELL P & COOMBS R 1964. Clinical aspects of immunology. *Blackwell Scient Publ Oxford*.
- GOMES, E., CARDOSO, M. F., PRACA, F., GOMES, L., MARINO, E. & DEMOLY, P. 2004. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*, 34, 1597-601.
- GOMES, E. R. & DEMOLY, P. 2005. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5, 309-16.
- GONCALVES-PEREIRA, J. & POVOA, P. 2011. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care*, 15, R206.
- GOOSSENS, H., FERRECH, M., VANDER STICHELE, R., ELSEVIERS, M. & GROUP, E. P. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 365, 579-87.
- GOTTLIEB, M., ANDERSON, G. & LEPOR, H. 1992. Basic epidemiologic and statistical methods in clinical research. *Urol Clin North Am*, 19, 641-53.
- HADDI, E., CHARPIN, D., TAFFOREAU, M., KULLING, G., LANTEAUME, A., KLEISBAUER, J. P. & VERVLOET, D. 1990. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*, 45, 236-9.

- HLATKY, M. A., WINKELMAYER, W. C. & SETOGUCHI, S. 2013. Epidemiologic and statistical methods for comparative effectiveness research. *Heart Fail Clin*, 9, 29-36.
- HOLZLE, E., NEUMANN, N., HAUSEN, B., PRZYBILLA, B., SCHAUDER, S., HONIGSMANN, H., BIRCHER, A. & PLEWIG, G. 1991. Photopatch testing: the 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss Photopatch Test Group. *J Am Acad Dermatol*, 25, 59-68.
- HORTON, H., WESTON, S. D. & HEWITT, C. R. 1998. Allergy to antibiotics: T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR restricted and does not require antigen processing. *Allergy*, 53, 83-8.
- IGLESIAS-SOUTO, J., GONZALEZ, R., POZA, P., SANCHEZ-MACHIN, I. & MATHEU, V. 2012a. Evaluating the usefulness of retesting for beta-lactam allergy in children. *Pediatr Infect Dis J*, 31, 1091-3.
- IGLESIAS-SOUTO, J., GONZALEZ, R., POZA-GUEDES, P., SANCHEZ-MACHIN, I. & MATHEU, V. 2012b. Accuracy in diagnosis of allergy to beta-lactams. *Crit Care*, 16, 414.
- IGLESIAS-SOUTO, J., GONZÁLEZ-PÉREZ, R., SÁNCHEZ-MACHÍN, I., POZA-GUEDES, P. & MATHEU, V. 2012c. Drug provocation tests with betalactam in children presenting with rash. *Allergy*, 67 (Suppl. 96), 98-165.
- LAZARO-BENGOA, E., IGLESIAS, F. J., LOPEZ-NAVAS, A. & FERNANDEZ-CORTIZO, M. J. 2010. [Use of antibiotics in Spain and regulatory framework for clinical development in the European Union]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28 Suppl 4, 10-6.
- LAZAROU, J., POMERANZ, B. H. & COREY, P. N. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279, 1200-5.
- LEE, C. E., ZEMBOWER, T. R., FOTIS, M. A., POSTELNICK, M. J., GREENBERGER, P. A., PETERSON, L. R. & NOSKIN, G. A. 2000. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med*, 160, 2819-22.
- LEVINE, B. B. 1966. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med*, 275, 1115-25.
- LEVINE, B. B. & REDMOND, A. P. 1969. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 35, 445-55.
- LIN, R. Y. 1992. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med*, 152, 930-7.
- LOPEZ-SERRANO, M. C., CABALLERO, M. T., BARRANCO, P. & MARTINEZ-ALZAMORA, F. 1996. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 6, 30-5.
- MACY, E. & POON, K. Y. T. 2009. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*, 122, 778 e1-7.
- MACY, E., SCHATZ, M., LIN, C. & POON, K. Y. 2009. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J*, 13, 12-8.
- MATHEU, V., IGLESIAS-SOUTO, J., GONZALEZ, R., POZA, P. & SANCHEZ-MACHIN, I. 2011. Retesting in children with beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 128, 429; author reply 429-30.
- MATHEU, V., PEREZ, E., GONZALEZ, R., POZA, P., DE LA TORRE, F., SANCHEZ-MACHIN, I. & GARCIA-ROBAINA, J. C. 2007. Assessment of a new brand of

- determinants for skin testing in a large group of patients with suspected beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 17, 257-60.
- MESSAAD, D., SAHLA, H., BENAHMED, S., GODARD, P., BOUSQUET, J. & DEMOLY, P. 2004. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*, 140, 1001-6.
- MISTRY, K. B. 2012. Research and statistics: qualitative research methods. *Pediatr Rev*, 33, 521-3.
- PICHLER, W. J. 2002. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2, 301-5.
- PIRMOHAMED, M., JAMES, S., MEAKIN, S., GREEN, C., SCOTT, A. K., WALLEY, T. J., FARRAR, K., PARK, B. K. & BRECKENRIDGE, A. M. 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 329, 15-9.
- PONVERT, C., PERRIN, Y., BADOS-ALBIERO, A., LE BOURGEOIS, M., KARILA, C., DELACOURT, C., SCHEINMANN, P. & DE BLIC, J. 2011. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*, 22, 411-8.
- PRADAL M, BIRNBAUM J & D, V. 2003. Allergies médicamenteuses. In: VERVLOET D & MAGNAN A (eds.) *Traité d'allergologie, 1 Edition*. Paris: Flammarion.
- PRESTON, S. L., BRICELAND, L. L. & LESAR, T. S. 1994. Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Hosp Pharm*, 51, 79-84.
- RAJKA, G. & SKOG, E. 1965. On the relation between drug allergy and atopy. *Acta Allergol*, 20, 387-94.
- RAMESH, S. 2002. Antibiotic hypersensitivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol*, 23, 123-41.
- ROMANO, A., BLANCA, M., TORRES, M. J., BIRCHER, A., ABERER, W., BROCKOW, K., PICHLER, W. J., DEMOLY, P., ENDA & EAACI 2004. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*, 59, 1153-60.
- ROMANO, A., GAETA, F., VALLUZZI, R. L., CARUSO, C., RUMI, G. & BOUSQUET, P. J. 2010. The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. *Allergy*, 65, 1104-7.
- ROMANO, A., TORRES, M. J., CASTELLS, M., SANZ, M. L. & BLANCA, M. 2011. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 127, S67-73.
- SULLIVAN, T. J., WEDNER, H. J., SHATZ, G. S., YECIES, L. D. & PARKER, C. W. 1981. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 68, 171-80.
- TORRES, M. J., ARIZA, A., FERNANDEZ, J., MORENO, E., LAGUNA, J. J., MONTANEZ, M. I., RUIZ-SANCHEZ, A. J. & BLANCA, M. 2010. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy*, 65, 590-6.
- TORRES, M. J. & BLANCA, M. 2006. The contribution of major and minor determinants from benzylpenicillin to the diagnosis of immediate allergy to beta-lactams. *J Allergy Clin Immunol*, 117, 220-1; author reply 221.
- TORRES, M. J., BLANCA, M., FERNANDEZ, J., ROMANO, A., WECK, A., ABERER, W., BROCKOW, K., PICHLER, W. J., DEMOLY, P., ENDA & HYPERSENSITIVITY, E. I. G. O. D. 2003. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*, 58, 961-72.

- TORRES, M. J., MAYORGA, C., PAMIES, R., RODRIQUEZ, J. L., JUAREZ, C., ROMANO, A. & BLANCA, M. 1999. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy*, 54, 936-43.
- TORRES, M. J., ROMANO, A., MAYORGA, C., MOYA, M. C., GUZMAN, A. E., RECHE, M., JUAREZ, C. & BLANCA, M. 2001. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*, 56, 850-6.
- UZZAMAN, A. & CHO, S. H. 2012. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*, 33 Suppl 1, S96-9.
- VAN HOUTE, A. J. & BARTELS, P. C. 1992. Comparative evaluation of the Pharmacia CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 30, 101-5.
- VERVLOET, D., PRADAL, M., CHARPIN, D. & PORRI, F. 1995. Diagnosis of drug allergic reactions. *Clin Rev Allergy Immunol*, 13, 265-80.
- WEI, C. Y., CHUNG, W. H., HUANG, H. W., CHEN, Y. T. & HUNG, S. I. 2012. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 129, 1562-9 e5.
- WEISS, M. E. & ADKINSON, N. F. 1988. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*, 18, 515-40.
- WHITE, T. J., ARAKELIAN, A. & RHO, J. P. 1999. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*, 15, 445-58.
- ZHANEL, G. G., SNIEZEK, G., SCHWEIZER, F., ZELENITSKY, S., LAGACE-WIENS, P. R., RUBINSTEIN, E., GIN, A. S., HOBAN, D. J. & KARLOWSKY, J. A. 2009. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*, 69, 809-31.

## 9 ANEXOS





## **9.1 Anexo I. Publicaciones y Comunicaciones extraídas de esta Tesis.**



## Listado de Comunicaciones y Publicaciones extraídas de esta tesis

De la elaboración de esta tesis se han extraído las siguientes publicaciones indexadas en la base de datos *Science Citation Index Expanded* y *Web of Science (ISI-Thomson)* y *Google Scholar* valorada por **Thomson Reuters (ISI)** mediante el *Journal Citation Reports®*

Matheu V, **Iglesias-Souto J**, Gonzalez R, Poza P, Sanchez-Machin I. Retesting in children with beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):429; (*Factor de Impacto: 9,273*) Cuartil 1

**Iglesias-Souto J**, Gonzalez R, Poza P, Sanchez-Machin I, Matheu V. Evaluating the usefulness of retesting for beta-lactam allergy in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(10):1091-3. (*Factor de Impacto: 3,064*) Cuartil 1

**Iglesias-Souto J**, González-Pérez R, Sánchez-Machín I, Poza-Guedes P, Matheu V. Drug provocation tests with betalactam in children presenting with rash. *Allergy.* 2012;67 (Suppl. 96):98-165. (*Factor de Impacto: 6.028* ) Cuartil 1

**Iglesias-Souto J**, Gonzalez R, Poza-Guedes P, Sanchez-Machin I, Matheu V. Accuracy in diagnosis of allergy to beta-lactams. *Crit Care.* 2012;16(2):414. (*Factor de Impacto: 4,600*) Cuartil 1

I



## Retesting in children with $\beta$ -lactam allergy

To the Editor:

We read the interesting article by Caubet et al<sup>1</sup> that was recently published in the *Journal*. In that article the authors claimed that the main goal was to investigate viral infections in children treated with  $\beta$ -lactams who were seen in the emergency department with an urticarial or maculopapular skin rash persisting for more than 24 hours. After the microbiologic study of specimens, the authors performed a second examination with a conventional approach to allergy studies according to the European Network for Drug Allergy/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guidelines for the study of subjects with a suspicion of nonimmediate reaction to  $\beta$ -lactams.<sup>2</sup> In that allergy study the authors performed, among other tests, skin prick and intradermal testing before an open oral challenge test with the culprit drug. After determining tolerance to the drug, there was no doubt about doing a retest in these children because the reaction had occurred recently. The European Network for Drug Allergy recommends retesting between 2 and 4 weeks after the first study when reactions have occurred some time ago. Retests consist of a skin prick test, an intradermal test, and a new oral challenge test, the so-called rechallenge.<sup>3</sup>

In the article the authors claim in the title that the study was based on drug rechallenge.<sup>4</sup> Because the authors did not perform any second challenges, the term *rechallenge* has been misused and probably will be misunderstood by some readers. The authors probably considered the first exposure to the  $\beta$ -lactam antibiotic during viral infection as a challenge. However, it should not be considered so. Treatment of an infection should not actually be considered a provocation.

Victor Matheu, MD, PhD<sup>a,b,c</sup>  
Javier Iglesias-Souto, MD<sup>a,b</sup>  
Ruperto González, MD, PhD<sup>a,b</sup>  
Paloma Poza, MD<sup>b</sup>  
Inmaculada Sanchez-Machín, MD<sup>b</sup>

From <sup>a</sup>Consulta de Alergia Infantil, Hospital del Tórax/Orfa, Servicio Canario de la Salud, Tenerife, Spain; <sup>b</sup>the Drug Allergy Unit, Hospital Universitario NS Candelaria, Tenerife, Spain; and <sup>c</sup>Experimental Clinical Sciences, Division IV, Lund University, Lund, Sweden. E-mail: victor.matheu@med.lu.se.

V. Matheu is recipient of a grant from Ministerio de Ciencia e Innovación-Spain-Comunidad Autónoma de Canarias (Programa de Intensificación de Actividad Investigadora Instituto de Salud Carlos III 2011).

Disclosure of potential conflict of interest: The authors have declared that they have no conflict of interest.

### REFERENCES

1. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
2. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
3. Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machín I, Garcia-Robaina JC, de la Torre Morin F. Importance of repeat testing in the diagnosis of penicillin allergy. *Br J Dermatol* 2006;154:198.

Available online May 18, 2011.  
doi:10.1016/j.jaci.2011.04.041

### Reply

To the Editor:

We thank Matheu et al<sup>1</sup> for their comments on our recent study on the role of penicillin in benign skin rashes in childhood.<sup>2</sup> They

raise the question of the terminology used to describe a drug provocation test (DPT), more specifically the use of the term *rechallenge* in the title of our study.

As stated in the position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology interest group on drug hypersensitivity,<sup>3</sup> a DPT is the controlled administration of a drug to diagnose drug hypersensitivity. As discussed in this article,<sup>3</sup> DPTs are variously termed *challenge*, *re-exposure*, *drug challenge*, *graded* or *incremental challenge*, *test dosing*, and *rechallenge*. Rechallenge means that precisely the same drug in the same formulation and at the same dose is given to the patients again for as long as it is reasonable to reproduce the adverse effect. The aim is to see whether the same reaction is reproduced under controlled conditions. This distinguishes rechallenge from re-exposure, which is an accidental event in which at least 1 of the above rechallenge criteria are in doubt. The term rechallenge has been used in many studies and review articles.<sup>4-6</sup> According to the US Food and Drug Administration,<sup>7</sup> challenge-dechallenge-rechallenge is a medical testing protocol in which the drug is administered, withdrawn, and then readministered while being monitored for adverse effects at each stage. The US Food and Drug Administration lists positive dechallenge reactions (an adverse event that disappears on withdrawal of the medication) and negative dechallenge reactions (an adverse event that continues after withdrawal), as well as positive rechallenge reactions (symptoms reoccurring on readministration) and negative rechallenge reactions (failure of a symptom to reoccur after readministration). In this context the term challenge is more general and refers to the initial exposure to the drug that has caused side effects. Of note, the term rechallenge is not used for a second retesting in the review article published by Romano et al.<sup>8</sup>

Matheu et al's correspondence<sup>1</sup> highlights the confusion caused by the lack of consensus for the terminology used in the allergy field, and we welcome this plea for a more consistent nomenclature.

Jean-Christoph Caubet, MD  
Philippe A. Eigenmann, MD

From the Department of Child and Adolescent, University Hospitals of Geneva, and Medical School of the University of Geneva, Geneva, Switzerland. E-mail: Philippe.Eigenmann@hcuge.ch.

### REFERENCES

1. Matheu V, Iglesias-Souto J, González R, Poza P, Sanchez-Machín I. Retesting in children with  $\beta$ -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:429.
2. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
3. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
4. Po AL, Kendall MJ. Causality assessment of adverse effects: when is re-challenge ethically acceptable? *Drug Saf* 2001;24:793-9.
5. Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, Crijns HJ. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353:980.
6. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(suppl):S637-44.
7. Postmarketing safety reporting for human drug and biological products including vaccines. Food and Drug Administration. [Cited 2001 March] Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm092257.pdf>. Accessed May 11, 2011.







Table 1.

Diagnosis ( <i>n</i> ) by means of	<i>n</i>	ST	CT	CH
Non-allergic HS to all drugs	4		4	
Non-allergic HS with tolerance of paracetamol	2		2	
Immediate-type HS to ASA	2	1 (confirmed by CT)	1	
Delayed-type HS to ASA	3		2	1
Immediate-type HS to ibuprofen	2		2	
Delayed-type HS to ibuprofen	3			3
Immediate-type HS to paracetamol	9		7	2
Delayed-type HS to paracetamol	2	1 (confirmed by CH)		1
Total	27	2	18	7

days in the hospital or at home, based on chronology and severity of the reactions) were performed in children with negative responses in ST, and with alternative drugs in children with a highly suggestive/worrying clinical history (CH) or positive CT with suspected drugs.

**Results:** Most frequent reactions were urticaria and/or angioedema ( $n = 125/161$ , 77.6%). Twenty-one children reported severe reactions. The specificity of ST was excellent, except for immediate responses in ID-ASA 25 mg/ml.

A complete work-up (ST + CT and/or CH) was performed in 93 children. HS was diagnosed in 27 children (29%), either allergic ( $n = 21$ , 77.8%) or non allergic ( $n = 6$ , 22.2%), based on positive responses in immediate ( $n = 1$ , 3.7%) or non immediate ( $n = 1$ , 3.7%) responses in ST or CT ( $n = 18$ , 66.7%), or a highly suggestive CH ( $n = 7$ , 25.9%) (Table 1). Risk factors were immediate reactions ( $P = 0.0002$ ), age ( $m = 9.1$  vs 6.5 years,  $P = 0.003$ ), and chronic urticaria in children with non allergic HS ( $P = 0.03$ ).

**Discussion and conclusion:** Our results, in numerous children, show that about one third of children with suspected allergy to NOA-AP-NSAIDS have allergic (immediate or non immediate) or non allergic HS to these drugs, immediate reactions being the most suggestive. Except for a few cases diagnosed allergic by means of ST, diagnosis of NOA-AP-NSAIDS HS was primarily based on CT and on CH in highly suggestive and severe reactions. Finally, although most reactions in adults result from non allergic HS, our results suggest that allergic HS to NOA-AP-NSAIDS is frequent in children.

#### 297

##### Drug provocation tests with betalactam in children presenting with rash

Iglesias-Souto, J; González-Pérez, R; Sánchez-Machín, I; Poza-Guedes, P; Matheu, V  
Allergy, Hospital del Tórax (Ofra), Santa Cruz de Tenerife, Spain

**Background:** Immediate mild skin reactions, maculopapular rashes and exanthemas are

often observed in children treated with betalactams. Many children are then labelled as 'allergic' without a reliable testing. In patients explored several years after a suspected allergic reaction to betalactams, International Guidelines recommend the implementation of retest for the diagnosis of penicillin allergy, increasing the time and cost of the study.

**Objective:** We aimed to study the usefulness of a second allergological work-up (retesting) in the diagnosis of penicillin allergy in the period 2001–2010 in children reporting immediate mild skin reactions, maculopapular rashes and exanthemas.

**Method:** This retrospective study included all 0–14 year-old patients reporting an immediate mild skin reaction or maculopapular rash occurring within 12 h of a treatment with a betalactam antibiotic. Diagnosis was performed following International Guidelines by skin tests (ST), including Skin Prick Test (SPT) and Intradermal Test (ID) with (i) Major and (ii) Minor determinants of penicillin, (iii) benzylpenicillin, (iv) Amoxicillin and (v) the suspected drug. A drug provocation test (DPT) was performed in children with negative responses in ST. This procedure was repeated 2–4 weeks later in all inconclusive or negative cases.

**Result:** Of 948 children (518 boys, 430 girls) with suspected drug hypersensitivity, 758 (80%) reported suspected allergic reactions to betalactams, mainly amoxicillin. ST with betalactams ( $n = 1494$ ) were negative in 1470 cases. DPTs with betalactams ( $n = 1475$ ) resulted in negative response in 1470 cases. Betalactam allergy was diagnosed in 22 children (3%) in the first round of tests, by means of ID tests in most cases. Only three of the remaining 736 patients (0.4%) were diagnosed allergic in the second round of tests (retest).

**Conclusion:** In agreement with previous studies, our results strongly suggest that retesting with betalactams is not necessary in children reporting immediate and accelerated mild skin reactions and exanthemas. However, these results should be confirmed by multicenter studies.

#### 298

##### Risk factors for developing immediate hypersensitivity to fluoroquinolones

Torres, M<sup>1</sup>; Salas, M<sup>1</sup>; Doña, I<sup>1</sup>; Gomez, F<sup>1</sup>; Garcia, I<sup>1</sup>; Blanca-Lopez, N<sup>2</sup>; Ruiz, M<sup>1</sup>; Guerrero, M<sup>1</sup>; Blanca, M<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Allergy Service, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain;  
<sup>2</sup>Allergy Service, Infanta Leonor Hospital, Madrid, Spain

**Background:** Immediate hypersensitivity reactions to fluoroquinolones, especially moxifloxacin and ciprofloxacin, have increased. The aim of the study was to identify risk factors, including previous confirmed allergy to betalactams, for developing hypersensitivity to quinolones.

**Method:** We evaluated all consecutive patients attending our allergy department between January 2009 and December 2010 due to a reaction associated with fluoroquinolones administration. The diagnosis was confirmed by drug provocation tests or a clinical history of well-defined repeated episodes. The patients were classified as allergic or non-allergic.

**Results:** Of the 108 patients evaluated, 72 (66.7%) were confirmed allergic and 36 (33.3%) non-allergic. Comparisons between groups made by Mann-Whitney and Chi-square tests showed significant differences for the presence of allergy to betalactams ( $P = 0.03$ ), type of reaction (immediate or non-immediate,  $P = 0.001$ ) and the quinolone involved (being higher for moxifloxacin in the group of allergies,  $P = 0.021$ ). There were no differences in age, gender, confirmed allergy to non-betalactam drugs and time between reaction and study. Logistic regression analysis detected that the risk of being allergic to quinolones was 17.18 times higher in those previously diagnosed of allergy to betalactams, 53.37 times higher in those developing immediate reactions and 9.36 higher when moxifloxacin was the culprit drug.

**Conclusion:** In patients developing a reaction associated with quinolones, hypersensitivity is more frequently confirmed in those previously diagnosed as allergic to betalactams, those with immediate reactions and when moxifloxacin is the drug involved. Reasons for this association require further study. The study was funded by FIS-Thematic Networks (RIRAAF/RD07/0064), Junta de Andalucía (CTS 06603, PI-0545-2010) and FIS (09/01768).



## Accuracy in diagnosis of allergy to $\beta$ -lactams

Javier Iglesias-Souto<sup>1,2</sup>, Ruperto González<sup>1,2</sup>, Paloma Poza-Guedes<sup>1,2</sup>, Inmaculada Sanchez-Machín<sup>1,2</sup> and Victor Matheu<sup>\*1,2,3</sup>

See related research by Gonçalves-Pereira and Póvoa, <http://ccforum.com/content/15/5/R206>

We have read the interesting paper recently published in *Critical Care* [1]. In the issue of pharmacodynamics of  $\beta$ -lactams we missed a particular subject: allergy, subtle but sometimes important in intensive and critical care units since clinicians usually manage patients labelled as 'allergic' without having been studied and based only on clinical history [2]. This creates a health resource problem and leads to use alternative treatments in most cases with a higher cost [3].

We would like to contribute in this issue by describing our experience of reaching a reliable diagnosis in subjects assessed for immediate drug allergy reaction (2001 to 2010) [2]. Diagnosis was supported by a skin test [4], and if skin tests were negative by a single-blind drug challenge test [5] (see Table 1). Nursing and physician staff were present with full resuscitation delivery.

The results are shown in Table 2, with 3,426 total studies involving antibiotics, 4,867 drug challenge tests performed, and 159 positive cases (7%) with  $\beta$ -lactams. Only 114 patients were not studied (refusal or rejected). Unquestionably, the most problematic group of antibiotics was penicillins, including aminopenicillins. It is remarkable that 21 patients with a negative skin test suffered a positive oral drug challenge test, more evident in the latter studied period, possibly explained by the lower sensitivity of the skin test for the most currently used aminopenicillins.

Finally, we would like to encourage allergological studies for an accurate diagnosis of drug allergy, a common problem in clinical practice that can influence the decisions on prescription drugs.

### Authors' contributions

Jl-S was the main researcher in the fieldwork. IS-M and PP-G collaborated on recruiting the data. RG was responsible at the Drug Allergy Unit (2007 to 2010), and with VM designed most of the current diagnosis protocols. VM was the principal senior investigator, had the original idea, and was responsible at

the Drug Allergy Unit (2004 to 2007). All authors collaborated in the fieldwork and approved the final version of the manuscript.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Acknowledgements

Compilation of data was recorded following the European standards of data protection and the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee in 2010 (HUNSC: PI-14/10). Written informed consent was obtained for every patient involved in the study following good clinical practice procedures. The authors declare that the source of funding for this project was exclusively the CHUNSC & Servicio Canario de Salud. VM held a grant for Clinical Research from Instituto de Salud Carlos III - FIS - Programa de Intensificación de Actividad para Investigadores Clínicos 2010 to 2011. The authors would like to thank to every staff member of the unit during the period 2001 to 2010, specially the following registered nurses: E Diaz, E Rodriguez, J Vera and S Garcia.

### Author details

<sup>1</sup>Drug Allergy Unit, Hospital del Tórax-Ofra, CHUNSC, Servicio Canario de Salud, Ofra s/n Tenerife 38320, Spain. <sup>2</sup>Unidad de Investigación, Complejo Universitario NS Candelaria, Edificio de Traumatología, 2ª Planta, Carretera del Rosario, 145 Santa Cruz de Tenerife 38010, Spain. <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences, Division IV, Box 117, Lund University, 22185 Lund, Sweden.

Published: 9 March 2012

### References

1. Gonçalves-Pereira J, Povoia P: Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care* 2011, **15**:R206.
2. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P: Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004, **34**:1597-1601.
3. Gruchalla RS, Pirmohamed M: Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006, **354**:601-609.
4. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF, Jr: Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993, **270**:2456-2463.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003, **58**:854-863.
6. Matheu V, Pérez E, González R, Poza P, de la Torre F, Sánchez-Machín I, García-Robaina JC: Assessment of a new brand of determinants for skin testing in a large group of patients with suspected beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, **17**:257-260.
7. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003, **58**:961-972.

\*Correspondence: Victor.Matheu@med.lu.se

<sup>2</sup>Unidad de Investigación, Complejo Hospital Universitario NS Candelaria, Edificio de Traumatología, 2ª Planta, Carretera del Rosario, 145 Santa Cruz de Tenerife 38010, Spain

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

**Table 1. Diagram for diagnosis of penicillin allergy**

$\beta$ -lactam	Skin prick test (mg/ml)	Intradermal (mg/ml)	Provocation test (mg)
Penicillins	PPL $5 \times 10^{-9}$ mmol/l; MDM $2 \times 10^{-9}$ mmol/l; penicillin G 20–25 <sup>a</sup>	As SPT	5, 25, 100, 250, 500
Aminopenicillins (amoxicillin, ampicillin, cloxacillin)	PPL $5 \times 10^{-9}$ mmol/l; MDM $2 \times 10^{-9}$ mmol/l; penicillin G 20–25 <sup>a</sup>	As SPT	5, 25, 100, 250, 500
Cephalosporins			
Oral (cefaclor, cefadroxil, cefixime, cefuroxime)	2–100	2 <sup>a</sup>	5, 25, 125, 500
Intravenous (cefazolin, ceftriaxone, ceftazidime)	2–100	2 <sup>a</sup>	5, 25, 100, 500, 1,000

Diagnosis was supported by skin test (ST) (skin prick and intradermal test) [5,6], and if STs were negative by a single-blind drug challenge test (DChT) with increasing doses of the suspected drug [3,4] every 60 minutes until the usual daily dose was administered or symptoms occurred (some of the symptoms previously described were present) [2]. If symptoms appeared more than 3 hours after the last dose of the DChT, a new DChT was proposed and scheduled. PPL, major determinant of penicillin (Diater Lab, Madrid, Spain); MDM, minor determinant mixture of penicillin (Diater Lab); SPT, skin prick test. <sup>a</sup>From Torres and colleagues [7].

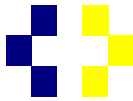
**Table 2. Data for drug allergy studies 2001 to 2010**

Group	2001 to 2005	2006 to 2010	Total	Percentage
Penicillins	676 (76)	1,329 (75)	2,025 (151)	7.4
Skin prick test	676 (10)	1,329 (08)	(18)	
Intradermal test	676 (62)	1,329 (50)	(112)	
Challenge	604 (4)	1,271 (17)	(21)	
Cephalosporins	24 (2)	160 (3)	184 (5)	2.7
Skin prick test	24 (2)	160 (2)	(4)	
Challenge	22 (0)	158 (1)	(1)	
Others <sup>a</sup>	82 (1)	38 (2)	120 (3)	2.5
Skin prick test	82 (1)	38 (1)	(2)	
Challenge	81 (0)	37 (1)	(1)	
Total	782	1,527	2,309 (159)	6.9

Data presented as total number of patients (number of patients diagnosed positive). Symptoms were not limited only to the skin (urticaria, erythema, angioedema), but also included confusion, collapse, unconsciousness, hypotension, diaphoresis, vomiting, presyncope, dyspnoea, stridor, wheeze, chest/throat tightness, nausea/vomiting, and abdominal pain. <sup>a</sup>Included carbapenems (imipenem, meropenem) and monobactams (aztreonam).

## **9.2 Anexo II. Consentimiento Informado Estudio de Medicamentos.**





Servicio  
Canario de Salud

ETIQUETA					
Nº Historia Clínica _____					
APELLIDO1 _____		APELLIDO2, _____		NOMBRE _____	
NSS _____	Tit. _____	DNI _____	F Nacimiento _____	Edad _____	Sexo _____
Dirección _____			Tlf. _____		
SERVICIO _____			HABITACION _____		

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
NTRA. SRA. DE CANDELARIA  
Carretera del Rosario, 145  
Teléfono 922 60 20 00  
38010 Santa Cruz de Tenerife.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**SERVICIO de ALERGIA**  
**ESTUDIO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS**

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento médico al que va a ser sometido y los riesgos y complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir. Este documento intenta explicar estas cuestiones. Léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

**CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO**

**Naturaleza de la intervención**

- El estudio de alergia a medicamentos consistirá en la realización de historia clínica, pruebas cutáneas y/o de exposición-provocación, además de los estudios de laboratorio, con extracción de sangre, que precise.
- La prueba de exposición – provocación consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del medicamento, para confirmar que no se producen los síntomas que el paciente atribuye a la administración del mismo.
- Una vez finalizado el estudio, la tolerancia a un determinado medicamento, no descarta que, en un futuro más o menos lejano, usted no pueda sensibilizarse-ser alérgico a este u otros medicamentos

**RIESGOS Y POSIBLES COMPLICACIONES**

- Estas pruebas no están libres de riesgo. Aunque pueden aparecer complicaciones, son en su mayoría leves (urticaria, hinchazón, picores), excepcionalmente pueden ser graves (anafilaxia) hasta el punto de comprometer la vida.
- El procedimiento se realizará con el equipo técnico y personal sanitario especializado en el mismo, estando protegido con la asistencia médica y sanitaria adecuada y, con los tratamientos que precise

**ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO**

- En determinadas enfermedades pueden utilizarse otros fármacos-medicamentos alternativos.
- En caso de no aceptar el estudio, se me deberá suspender el medicamento sospechoso y aquellos pertenecientes a la misma familia farmacológica para evitar reacciones cruzadas por su similitud o parecido estructural. En ese caso se procederá a darme medicación alternativa, **en los casos en que exista dicha posibilidad**

**RIESGOS PERSONALIZADOS**

_____
_____



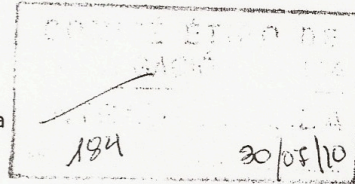


**9.3 Anexo III. Certificado del Comité ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (PI-14/10)**



**CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria**

INMACULADA PLASENCIA GARCIA  
Secretaria del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria



**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en su reunión del día 27/07/2010, acta 07/10 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Estudio de prevalencia de alergia a medicamentos 2000-2010.

**Código Interno:** PI-14/10

Investigador principal: Dr. Víctor Matheu Delgado

**Fecha Entrada:** 06/07/2010

**1º.** Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Santa Cruz de Tenerife, a 29 de julio de 2010

Secretaria del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Fdo: INMACULADA PLASENCIA GARCIA



**9.4 Anexo IV. Certificado del Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria IDIVAL. (2015.237)**





COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA DE CANTABRIA  
IDIVAL



**T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO**, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

**TÍTULO: Estudio de Alergia a antibióticos en las provincias de Cantabria y Santa Cruz de Tenerife.**

**TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2015.237)**

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, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- 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.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr. **IGLESIAS SOUTO, FRANCISCO JAVIER**.

Como queda reflejado en el Acta: **32/2015**.

Lo que firmo en Santander, a **18 de diciembre de 2015**

**T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO**  
Secretario/a del CEIC



## **9.5 Anexo V. Plantilla de recogida de datos.**





**ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO MEDICAMENTOS (CEX ALERGOLOGÍA)**

**AÑO**  
Carpeta nº  
**Casos positivos**

**AINES**

- IAINES (anamnesis).....
- IAINES con POC alternativos + .....
- POC + (AAS).....
- Selectiva .....
- Pirazolonas.....

**ATB**

- Betalactámicos** P. cutáneas + .....
- POC + .....
- Cefalosporinas.....

**Quinolonas**.....

**Macrólidos**.....

**Aminoglucósidos**.....

**Tetraciclinas**.....

**Sulfamidas (TMP/SMX)**.....

**Otros**.....

**ANTIFÚNGICOS**.....

**ANESTÉSICOS**

**Locales**.....

**Generales**.....

**ANTIÉPILÉPTICOS/ANTIPARKINSONIANOS**.....

**PSICOLÉPTICOS (Antipsicóticos y ansiolíticos)**.....

**PSICOANALÉPTICOS (Antidepresivos)**.....

**MIORRELAJANTES**.....

**CORTICOIDES**.....

**IBP/ANTI H2**.....

**HEPARINAS**.....

**AntiHTA/DIURÉTICOS**.....

**HIPOLIPEMIANTES**.....

**ANTINEOPLÁSICOS (QMT/Hormonoterapia)**.....

**CONTRASTES**.....

**OPIOIDES**.....

**INSULINAS**.....

**ANTITUŚIGENOS/EXPECTORANTES**.....

**PLACEBO**.....

**OTROS**.....

**TOTAL (MEDICAMENTOS REALIZADOS)**.....

**NIÑOS** ♂  ♀

**ADULTOS** ♂  ♀

---



## 9.6 Anexo VI. Tabla de recogida y almacenamiento de datos (IBM SPSS)



Visible: 21 de 21 variables

	Edad	Sexo	Fecha_RAM	Sintomas	Tipo_RAM	ATB	Via	Fecha_estudio	IgE	SPT	ID_Peni	ID_PPL	ID_MDM	ID_Amox	ID_Amp	ID_Cefá	Epicut	POC_ATB	POC	DX	Observaciones	
1044	47	1	0	1	1	0	0	2005	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1045	40	0	1	2	1	2	1	2002	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1046	18	0	1	1	1	2	1	1998	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1047	19	1	1	4	1	2	0	1996	0	2	2	2	1	1	2	0	0	0	0	1	ID amox ++, amp ++	
1048	41	1	1	1	1	3	1	2001	2	2	2	2	2	2	2	0	3	3	0	0		
1049	35	1	1	2	1	0	0	1999	0	2	2	2	2	2	2	2	0	4	2	2		
1050	33	0	0	0	0	2	0	2001	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0		
1051	30	0	3	3	1	1	0	2001	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1052	41	1	3	3	1	2	1	2005	0	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0 Pte no consistente POC	
1053	44	1	1	4	1	2	0	1998	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Prick amox+, amp+	
1054	38	1	1	1	1	1	2	1996	0	2	2	2	2	2	2	2	0	1	2	2		
1055	17	0	1	5	1	2	1	1997	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1056	49	1	1	2	1	2	1	2004	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1057	31	1	1	2	1	0	0	2005	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1058	54	1	1	2	1	1	0	2003	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	1	POC amox prurito y lesion eritematosa	
1059	37	0	3	5	1	1	2	1998	0	2	2	2	2	2	2	2	0	1	2	2		
1060	55	1	1	6	1	2	2	1996	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1061	28	0	1	1	1	1	0	2005	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2		
1062	45	1	3	5	1	1	2	2004	0	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0 Pte rechaza POC	
1063	46	1	1	4	1	2	0	2005	1	2	2	1	2	2	2	2	0	0	0	1	IgE PenG3, PenV3, Amox2. ID PPL+	
1064	46	1	1	5	1	4	0	2002	0	2	2	2	2	2	2	2	0	4	3	0		
1065	37	1	1	2	1	0	0	1996	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4		
1066	36	1	1	2	1	2	1	2004	2	2	2	2	1	1	2	0	0	0	0	1	ID amox ++, amp ++	
1067	42	1	0	4	1	1	2	1996	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0		
1068	22	0	1	1	1	4	1	1997	1	2	2	2	2	2	2	2	0	4	2	2	2 IgE PenV 2	
1069																						

Vista de datos Vista de variables



**9.7 Anexo VII. Resultados del estudio epidemiológico de alergia a antibióticos en la provincia de Santa Cruz de Tenerife(2001-2009).**





	2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			2001-2009			
	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	
<b>Grupo de medicamentos</b>	<b>81</b>	<b>29</b>	<b>35,8</b>	<b>94</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>92</b>	<b>46</b>	<b>50</b>	<b>327</b>	<b>71</b>	<b>22</b>	<b>215</b>	<b>20</b>	<b>9,3</b>	<b>218</b>	<b>23</b>	<b>11</b>	<b>225</b>	<b>17</b>	<b>7,6</b>	<b>282</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>449</b>	<b>15</b>	<b>3,3</b>	<b>1883</b>	<b>259</b>	<b>13,7</b>	
Ampliadores beta-lactámicos			###			###			###						###																
PCST**	58	6	10,3	80	7	8,8	61	13	21	282	28	9,9	198	16	8,2	197	20	10	198	15	7,6	247	15	6,1	401	4	1	1719	126	7,33	
Cefalosporinas	52	0	0	73	0	0	46	0	0	254	3	1,2	179	1	0,6	177	1	0,6	183	2	1,1	229	2	0,9	397	10	2,5	1940	17	1,07	
Colistínicos			###			###			###						###																
Quinolonas	9	1	11,1	12	1	8,3	49	4	8,2	12	4	33	19	2	11	23	5	22	30	6	20	20	5	25	33	9	27	207	37	17,9	
Macrólidos	10	2	20	12	0	0	60	1	1,7	68	4	5,9	57	5	8,8	44	0	0	37	1	2,7	39	4	10	43	1	2,3	370	18	4,86	
Amiclicólicos	17	0	0	10	0	0	48	0	0	8	0	0	16	0	0	12	0	0	11	0	0	0	0	###	1	0	0	123	0	0	
Tetraciclinas	6	0	0	2	0	0	9	0	0	12	1	8,3	7	0	0	7	0	0	2	0	0	0	0	###	2	0	0	47	1	2,13	
Sulfamidas (TMP/SMX)	14	1	7,14	5	0	0	16	1	6,3	17	2	12	12	1	8,3	9	0	0	6	1	17	5	1	20	11	0	0	95	7	7,37	
Amibicidas (trioimidazoles)	1	0	0	2	0	0	1	0	0	5	0	0	7	0	0	3	1	33	7	1	14	3	0	0	8	0	0	37	2	5,41	
Otros***	13	1	7,69	15	0	0	21	0	0	23	0	0	8	0	0	1	0	0	21	1	4,8	8	1	13	3	0	0	115	3	2,61	
<b>TOTAL</b>	<b>151</b>	<b>34</b>	<b>23</b>	<b>152</b>	<b>22</b>	<b>14</b>	<b>296</b>	<b>52</b>	<b>18</b>	<b>474</b>	<b>82</b>	<b>17</b>	<b>341</b>	<b>28</b>	<b>8,2</b>	<b>317</b>	<b>29</b>	<b>9,1</b>	<b>339</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	<b>357</b>	<b>28</b>	<b>7,8</b>	<b>550</b>	<b>25</b>	<b>4,5</b>	<b>2977</b>	<b>327</b>	<b>11</b>	

Grupo de medicamentos	2001			2002			2003			2004			2005		
	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	positivo	%	n	Positivo	%
Antibióticos beta-lactámicos	81	29	35,8	94	21	22	92	46	50	327	71	22	215	20	9,3
RAST -			###			###			###			###			###
Cutáneas	58	6	10,3	80	7	8,8	61	15	25	282	28	9,9	193	16	8,2
Provocación	52	0	0	73	0	0	46	0	0	254	3	1,2	179	1	0,6
Cefalosporinas			###			###			###	5	0	0	19	2	11
Quinolonas	9	1	11,1	12	1	8,3	49	4	8,2	12	4	33	19	2	11
Macrólidos	10	2	20	12	0	0	60	1	1,7	68	4	5,9	57	5	8,8
Aminoglucósidos	17	0	0	10	0	0	48	0	0	8	0	0	16	0	0
Tetraciclinas	6	0	0	2	0	0	9	0	0	12	1	8,3	7	0	0
Sulfamidas (TMP/SMX)	14	1	7,14	5	0	0	16	1	6,3	17	2	12	12	1	8,3
Amebicidas (nitroimidazoles)	1	0	0	2	0	0	1	0	0	5	0	0	7	0	0
Otros***	13	1	7,69	15	0	0	21	0	0	25	0	0	8	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>151</b>	<b>34</b>	<b>23</b>	<b>152</b>	<b>22</b>	<b>14</b>	<b>296</b>	<b>52</b>	<b>18</b>	<b>474</b>	<b>82</b>	<b>17</b>	<b>341</b>	<b>28</b>	<b>8,2</b>

2006			2007			2008			2009			2001-2009		
n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	Positivo	%	n	positivo	%
218	23	11	225	17	7,6	282	17	6	449	15	3,3	1983	259	13,1
	1	###			###			###	0	0	###	0	1	###
197	20	10	198	15	7,6	247	15	6,1	401	4	1	1719	126	7,33
177	1	0,6	183	0	0	229	2	0,9	397	10	2,5	1590	17	1,07
21	1	4,8	26	1	3,8	35	0	0	48	1	2,1	154	5	3,25
23	5	22	30	6	20	20	5	25	33	9	27	207	37	17,9
44	0	0	37	1	2,7	39	4	10	43	1	2,3	370	18	4,86
12	0	0	11	0	0	0	0	###	1	0	0	123	0	0
7	0	0	2	0	0	0	0	###	2	0	0	47	1	2,13
9	0	0	6	1	17	5	1	20	11	0	0	95	7	7,37
3	1	33	7	1	14	3	0	0	8	0	0	37	2	5,41
1	0	0	21	1	4,8	8	1	13	3	0	0	115	3	2,61
<b>317</b>	<b>29</b>	<b>9,1</b>	<b>339</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	<b>357</b>	<b>28</b>	<b>7,8</b>	<b>550</b>	<b>25</b>	<b>4,5</b>	<b>2977</b>	<b>327</b>	<b>11</b>



