



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

ALERGIA A BETALACTÁMICOS A PARTIR DE LOS 60 AÑOS

Autor: Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez
Director: Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez
Codirector: Dr. José Manuel Ramos Rincón

2020

INDICIOS DE CALIDAD (Tesis en formato convencional)

Esta tesis se presenta en formato convencional y como indicio de calidad se presenta con trabajos previamente publicados e indexados en las bases 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 (JCR) y el SCimago Journal Rank (SJR). Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son:

- Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. **Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management.** *Expert Rev Clin Immunol.* **2019;15(7):707–21.**
(Factor de impacto del JCR: 3,907) Cuartil 2.
- Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, et al. **Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins.** *J Asthma Allergy.* **2019;12:421–35.**
(Factor de impacto del SJR: 1,25) Cuartil 2.

D. Francisco Javier Fernández Sánchez, director, y D. José Manuel Ramos Rincón, co-director, de la tesis doctoral titulada “Reacciones alérgicas a betalactámicos al final de la vida”

CERTIFICAN:

Que D. Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “ALERGIA A BETALACTAMICOS A PARTIR DE LOS 60 AÑOS” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos en Sant Joan d’Alacant, a 6 de febrero de dos mil veinte.

Fdo. D. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director de tesis

Firmado por Francisco Javier Fernandez Sanchez el 10/06/2020 14:12:39



Fdo. D. José Manuel Ramos Rincón
Co-director de tesis

JOSE MANUEL
RAMOS|
RINCON
Firmado digitalmente por JOSE MANUEL| RAMOS|RINCON
Fecha: 2020.06.10 12:08:24 +02'00'



D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “Alergia a betalactámicos a partir de los 60 años” realizado por D. Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez bajo la dirección del Dr. D. Francisco Javier Fernández Sánchez y la co-dirección del Dr. D. José Manuel Ramos Rincón. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a seis de febrero de 2020

Firmado: Prof. Vicente Francisco Gil Guillén

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

VICENTE
FRANCISCO
O|GIL|
GUILLEN

Firmado digitalmente por
VICENTE
FRANCISCO|GIL|
GUILLEN
Fecha: 2020.06.11
11:45:58 +02'00'



BECAS

Para completar un período formativo de 6 meses (01/08/2017-31/01/2018) en el Brigham and Women's Hospital, Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, Massachusetts-USA, recibí las siguientes becas:

Nombre de la ayuda: Beca ayuda para estudios en el extranjero

Finalidad: Predoctoral

Entidad concesionaria: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica

Fecha de concesión: 01/08/2017-31/01/2018. Duración: 6 meses

Entidad de realización: Brigham and Women's Hospital

Facultad, instituto, centro: Harvard Medical School

Nombre de la ayuda: Beca para Médicos en formación MIR para estancias en Centros Extranjeros

Finalidad: Predoctoral

Entidad concesionaria: Colegio de Médicos de Alicante

Fecha de concesión: 01/08/2017- 31/01/2018. Duración: 6 meses

Entidad de realización: Brigham and Women's Hospital

Facultad, instituto, centro: Harvard Medical School

Nombre de la ayuda: Beca para formación continua y rotación

Finalidad: Predoctoral

Entidad concesionaria: Asociación Valenciana de Alergia e Inmunología Clínica

Fecha de concesión: 01/08/2017-31/01/2018. Duración: 6 meses

Entidad de realización: Brigham and Women's Hospital.

Facultad, instituto, centro: Harvard Medical School

In Memoriam a mi Mamá Tita: ejemplo de vida, maestra honorable, madre insuperable.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de este estudio, por su oportuna e incondicional ayuda.

Al Dr. José Manuel Ramos Rincón, por transmitirme su pasión por la investigación, confiar en mi y ser promotor de este estudio.

Al Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez, por impulsar el deseo de salir a otros lugares en los que siempre se puede aprender algo que nos ayude a ser mejores.

Al Dr. Víctor Soriano Gomis, más que un tutor, un maestro, un amigo. Gracias por recibirme y hacerme sentir en casa, enseñarme a interpretar las pruebas cutáneas y a ir despacio pero con pasos bien consolidados, aprender alergia bajo tu guía ha sido un honor.

A la Dra. Purificación González Delgado, por no perder nunca la pasión por aprender, sentarse a estudiar y enseñar. Gracias por tu sencillez, tu impecable castellano y siempre disponer de tiempo para escucharme.

A Mariangeles Riquelme, enfermera ejemplar, de las que quedan pocas, de esas con las que es un paseo trabajar y de las que nunca te cansas de aprender, gracias por enseñarme a hacer pruebas cutáneas y estar a mi lado cuando todavía no sabía andar.

A mi secretaria Ana Soler, siempre con su mejor disposición para citar mis pacientes, tu labor incesante se ve reflejada en el número de personas que acudieron a las visitas y completaron el estudio.

Al Dr. Miguel Blanca que cuando pensé que tenía todo listo con su visión experta me ayudó a descubrir lo que no había visto en mis datos, para luego sentarse conmigo y como un maestro enseñarme a escribir, repitiendo una y otra vez antes de avanzar. Ha sido un privilegio contar con su ayuda y aprender de usted.

A la Dra. Mariana Castells que no me conocía y me aceptó en su laboratorio, me sumergió en otra cultura, otro idioma y me enseñó que una persona es grande mientras es mas humilde. Gracias por ser tan humana y acompañarme en todo momento.

A mis compañeros de Alergia, Farmacia y los diferentes Servicios del Hospital General Universitario de Alicante que me ayudaron a realizar este estudio.

A mi adorada abuela ejemplo de vida, la que me enseñó a trabajar con pasión y me mostró que el amor no tiene limites. A mi madre, familia y amigos por creer en mi, apoyarme y alentarme en todo momento, demostrándome que lejos no significa ausente.

Finalmente agradezco a las dos mujeres de mi vida, mi mujer Karlene y mi amada hija Karlota, por acompañarme, entenderme y ser mis amigas, gracias por soportar los buenos y malos momentos y animarme a llegar al final, sin ustedes no hubiera sido posible.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	17
LISTADO DE FIGURAS	21
LISTADO DE TABLAS	22
RESUMEN.....	24
ABSTRACT	26
INTRODUCCIÓN	28
1. REACCIONES ADVERSAS Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS	28
<i>Antecedentes.....</i>	28
<i>Definición y clasificación</i>	29
<i>Reacciones de hipersensibilidad a fármacos.....</i>	30
<i>Clasificación de las Reacciones de Hipersensibilidad a Fármacos.....</i>	31
<i>Epidemiología.....</i>	34
2. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.....	36
<i>Antecedentes.....</i>	36
<i>Clasificación.....</i>	37
<i>Epidemiología.....</i>	39
<i>Betalactámicos como alérgenos.....</i>	41
<i>Mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad</i>	45

<i>Manifestaciones clínicas</i>	49
Reacciones Inmediatas.....	49
Reacciones No Inmediatas	50
<i>Estudio Alergológico</i>	51
Historia clínica.....	52
Pruebas cutáneas en reacciones inmediatas	53
Reacciones no inmediatas por betalactámicos	55
Retestamiento	56
Inmunoglobulinas E específicas.....	57
Evolución de los resultados de las pruebas cutáneas.....	58
<i>Reactividad cruzada</i>	59
3. ALERGIA E INMUNOSENESCENCIA	62
4. ALERGIA E INFLAMOSOMAS	65
5. COSTES DEL FALSO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS	66
HIPÓTESIS	69
OBJETIVOS	69
OBJETIVOS GENERALES	69
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	70
MATERIALES Y MÉTODOS	71
1. TIPO DE ESTUDIO.....	71

2. POBLACIÓN.....	71
3. PERIODO.....	72
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	72
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	72
6. ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO	73
7. ESTUDIO ALERGOLOGICO.....	73
<i>Historial Clínico</i>	73
<i>Clasificación de reacciones</i>	74
<i>Pruebas Cutáneas</i>	74
Reactivos para las pruebas cutáneas.....	75
<i>Almacenamiento de suero</i>	77
<i>IgE total e IgE específicas</i>	77
<i>Pruebas de Exposición Controlada con Medicamentos</i>	78
<i>Retestamiento</i>	80
8. ANÁLISIS DE COSTES.....	81
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
RESULTADOS.....	84
1. MUESTRA.....	84
2. ESTUDIO ALERGOLÓGICO.....	85
<i>Características epidemiológicas de la población</i>	85

<i>Características temporales de la reacción inicial</i>	86
<i>Características clínicas de la reacción inicial</i>	88
<i>Pruebas Cutáneas</i>	90
<i>IgE total e IgE específicas</i>	92
<i>Prueba de Exposición Controlada con Medicamentos</i>	95
<i>Retestamiento</i>	96
<i>Finalización del estudio alergológico</i>	96
<i>Coste de los antibióticos</i>	102
DISCUSIÓN	104
PREVALENCIA REAL DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA .	104
PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN DE LA POBLACIÓN	107
IGE ESPECÍFICAS Y ALERGIA A BETALACTÁMICOS	109
ALERGIA A BETALACTÁMICOS E INMUNOSENESCENCIA	110
CARACTERISTICAS CLÍNICAS DE LAS REACCIONES	112
COSTES	113
SESGOS	113
RECOMENDACIONES	114
CONCLUSIONES	117
CONCLUSIONS	119
REFERENCIAS	121

ANEXOS.....	145
PUBLICACIÓN 1.....	146
PUBLICACIÓN 2.....	162
ANEXO A. CUESTIONARIO CLÍNICO PARA ESTUDIO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.	178

LISTADO DE ABREVIATURAS

Las abreviaturas utilizadas en esta tesis se especifican a continuación:

AGEP	Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (por sus siglas en inglés: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
Amp	Ampicilina
Amy	Ampiciloilo
Ax	Amoxicilina
Ax/clav	Amoxicilina/ácido clavulánico
AXy	Amoxiciloilo
BLs	Betalactámicos
BP	Bencilpenicilina (sinónimo de penicilina G).
BPO	Bencilpeniciloilo
CE	Cefaclor
CLR	Receptores de lectina de tipo C (por sus siglas en inglés: C-type lectin receptors)
CPA	Células Presentadoras de Antígenos
DRESS	Reacción Asociada a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (por sus siglas en inglés: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic

	Symptoms)
E	Especificidad
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (por sus siglas en inglés: European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
EMP	Exantema Maculopapular
EPOC	Enfermedad Broncopulmonar Obstructiva Crónica
HLA	Antígenos leucocitarios humanos (por sus siglas en inglés: human leukocyte antigen)
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL	Interleucina
LT	Linfocitos T
MDM	Determinantes menores de penicilina
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad (por sus siglas en inglés: Major histocompatibility complex).
NLR	Receptores de tipo NOD (por sus siglas en inglés: NOD-like receptors)
PC	Pruebas Cutáneas

PN	Penicilina
PG	Peniciloilo G
PECM	Prueba de Exposición Controlada con Medicamentos
PPL	Bencilpeniciloilo-poli-L-lisina
PRR	Receptores de Reconocimiento de Patrones Moleculares (por sus siglas en inglés: Pattern Recognition Receptor)
PV	Peniciloilo V
RA	Reacciones Adversas
RHI	Reacciones de Hipersensibilidad Inmediatas
RHNI	Reacciones de Hipersensibilidad No Inmediatas
RHS	Reacciones de Hipersensibilidad
RLR	Receptores de helicasa de tipo RIG (por sus siglas en inglés: retinoic acid-inducible gene-I-like receptors)
S	Sensibilidad
SDRIFE	Exantema Intertriginoso y Flexural Simétrico por Fármacos (por sus siglas en inglés: Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema)
SEAIC	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
slgE	Inmunoglobulina E específica (por sus siglas en inglés: specific

	Immunoglobulin E)
SJS	Síndrome de Stevens Johnson (por sus siglas en inglés: Stevens–Johnson Syndrome)
TCR	Receptores de linfocitos T (por sus siglas en inglés: T cell receptor)
TEN	Necrólisis epidérmica tóxica (por sus siglas en inglés: Toxic Epidermal Necrolysis)
TLR	Receptores tipo Toll (por sus siglas en inglés: Toll Like Receptors)
USA	Estados Unidos de América (por sus siglas en inglés: United States of America)
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WAO	Organización Mundial de Alergia por sus siglas en inglés World Allergy Organization

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las RHS a medicamentos.....	35
Figura 2. Estructura química de los betalactámicos y los determinantes mayores y menores de la penicilina.	38
Figura 3. Unión de BLs a proteínas.....	43
Figura 4. Determinantes mayores y menores de la penicilina.	44
Figura 5. Mecanismo de hipersensibilidad inmediata IgE mediada de acuerdo al modelo hapteno/prohapteno.	45
Figura 6. Modelos inmunopatológicos en las RHNI.	48
Figura 7. Algoritmo diagnóstico del estudio de alergia a betalactámicos.....	54
Figura 8. Disminución en la respuesta de anticuerpos con la edad por desbalance entre los linfocitos T reguladores y colaboradores.....	64
Figura 9. Biología de los inflamasomas.	66
Figura 10. Algoritmo de inclusión de la población estudiada.....	85
Figura 11. Manifestaciones clínicas durante la reacción de hipersensibilidad inicial.....	89
Figura 12. Recomendaciones para realizar estudio alergológico en pacientes mayores de 60 años.	116

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Posibles síntomas y signos de reacciones de hipersensibilidad inmediatas por fármacos.....	51
Tabla 2. Concentraciones recomendadas para la realización de las pruebas cutáneas con BLs.....	76
Tabla 3. Protocolo de Prueba de Exposición Controlada con Medicamentos.....	79
Tabla 4. Costes calculados en el análisis parcial de coste de tratamiento con antibióticos en la cuarta edad.	82
Tabla 5. Características epidemiológicas de los pacientes estudiados.....	86
Tabla 6. Características clínicas de los pacientes estudiados.....	87
Tabla 7. Betalactámicos implicados en la reacción inicial.....	88
Tabla 8. Resultados de las pruebas cutáneas.	90
Tabla 9. Determinantes antigénicos a los cuales reaccionaron los pacientes.....	91
Tabla 10. IgE sérica total e IgE específicas a betalactámicos.....	92
Tabla 11. Pacientes del grupo A con sIgE elevada a betalactámicos verdaderos positivos.	93
Tabla 12. Pacientes del grupo B con sIgE elevada a betalactámicos verdaderos positivos.....	93
Tabla 13. Pacientes del grupo A con sIgE elevada a betalactámicos falsos positivos.....	94
Tabla 14. Pacientes del grupo B con sIgE elevada a betalactámicos falsos positivos.....	95
Tabla 15. Correlación entre los niveles de IgE total e sIgE de PNG, PNV y AXy.....	95

Tabla 16. Antibiótico seleccionado para la prueba de exposición oral controlada con medicamentos.....	97
Tabla 17. Alérgicos a BLs de acuerdo al resultado de PC, sIgE, PCM y/o retestamiento....	98
Tabla 18. Características de los pacientes alérgicos en el grupo A (60-79 años).	100
Tabla 19. Características de los pacientes alérgicos en el grupo B (>80 años).....	101
Tabla 20. Análisis multivariante de los análisis influyentes en el diagnóstico de alergia a BLs.....	102
Tabla 21. Comparación de los costes medios del tratamiento con betalactámicos de acuerdo a cada enfermedad.	103

RESUMEN

Introducción: La mayoría de las personas que se consideran alérgicas a betalactámicos (BLs) pueden tolerar estos medicamentos debido a un error en el diagnóstico inicial, la pérdida espontánea de sensibilidad a estos antibióticos con el tiempo o la disminución de la sensibilización relacionada con la edad. Como consecuencia del falso diagnóstico estos pacientes serían tratados con antibióticos menos efectivos, con más efectos secundarios y más costosos para los sistemas sanitarios. Los objetivos de esta investigación fueron: Estimar la prevalencia real de alergia a BLs en pacientes mayores de 60 años que habían sido etiquetados como alérgicos a este grupo de antibióticos, determinar si aquellos pacientes con diagnóstico confirmado en el pasado eran capaces de tolerar BLs en el momento actual y demostrar una reducción de costes en el tratamiento con antibióticos después de desestimar el diagnóstico de alergia a los BLs en pacientes >80 años ingresados en el Hospital General Universitario de Alicante.

Pacientes y métodos: Los pacientes alérgicos a BLs se dividieron en dos grupos, el grupo A (de 60 a 79 años) y B (de \geq 80 años). La historia clínica, los resultados de las pruebas cutáneas (PC), las pruebas de exposición controlada con medicamentos (PECM) y el retestamiento se usaron para clasificar a los pacientes como alérgicos (con reacciones inmediatas o reacciones no inmediatas), o como no alérgicos. Comparamos las entidades clínicas, medicamentos implicados y resultado final por grupo etario. Se calculó la media de los costes de los antibióticos no betalactámicos en aquellos pacientes mayores de 80

años que recibieron este tipo de tratamiento durante el ingreso hospitalario y se comparó con la media de los costes que hubiera tenido el tratamiento de la misma enfermedad con antibióticos BLs.

Resultados: De 1362 casos evaluados, se realizó el estudio alergológico a 565 pacientes. La piel fue el órgano involucrado con más frecuencia. La anafilaxia, las PECM positivas y las reacciones por la cadena lateral fueron más frecuentes en el grupo A ($p < 0,01$). La penicilina y los determinantes clásicos de bencilpenicilina (PPL y MDM) fueron los desencadenantes más frecuentes en el grupo B ($p < 0,01$). La resensibilización ocurrió en pocos participantes. El 83,6% de los pacientes mayores de 80 años ingresados en el Hospital General Universitario de Alicante necesitaron antibióticos durante el ingreso hospitalario y el coste de los antibióticos prescritos (no betalactámicos) resultó mayor.

Conclusión: El riesgo de alergia a los BLs disminuye con la edad y un historial de anafilaxia por estos antibióticos es un predictor de resultados positivos en las PC. Las reacciones por inmunoglobulina E y por linfocitos T pueden desaparecer en ancianos, lo que derivaría en tolerancia a estos antibióticos. El coste de los antibióticos prescritos para pacientes con alergia a BLs resultó mayor.

ABSTRACT

Background: People who thought to have an allergy to betalactams may tolerate the drugs in subsequent exposures due to initial false labeling of allergies, the spontaneous loss of sensitivity to BLs over time or age-related decline in sensitization. As a result, they may be treated with less appropriate antibiotics, causing more side effects and entailing increased costs for health systems. The goals of this investigation were: Estimate the real prevalence of betalactam allergy in patients over 60 years, previously labeled as allergic to BLs; determine if those patients with a confirmed diagnosis in the past were able to tolerate BLs at the present time; and demonstrate cost reduction in antibiotic treatment after underestimating the diagnosis of betalactam allergy in patients >80 years admitted to the hospital.

Patients and methods: Patients allergic to BLs were divided into group A (aged 60–79 years) and B (aged ≥80 years). Clinical history, skin testing, drug challenge tests (DCT) and retesting were used to classify participants as allergic with immediate reactions, non-immediate reactions, or not allergic. We compared clinical entities, drugs involved, and final outcome by age group. The average cost of non-betalactam antibiotics for patients older than 80 years who required them during hospital admission was calculated and compared with the average cost of treating the same disease with BLs antibiotics.

Results: Of 1362 cases evaluated, 565 underwent an allergological study. The skin was the most common organ involved. Anaphylaxis, positive DCT and side chain reactions were

more frequent in group A ($p < 0.01$). Classical benzylpenicillin determinants (benzylpenicilloyl and/or minor determinant mixture) were more frequent triggers in group B ($p < 0.01$). Resensitization occurred in very few participants. 83.6% of patients older than 80 years admitted to the General University Hospital of Alicante required antibiotics during hospital admission and the cost of prescribed antibiotics (non-betalactams) was higher.

Conclusion: The risk for allergy to BLs decreases with age and a history of anaphylaxis by BLs is a predictor of positive results in skin tests. Both immunoglobulin E (IgE) and T-cell-mediated responses can disappear in elderly people, who can develop tolerance to these antibiotics. These results are of clinical relevance to patients who need to be treated with antibiotics from this family. The cost of prescribed antibiotics for patients with BLs allergy was higher.

INTRODUCCIÓN

1. REACCIONES ADVERSAS Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS

Antecedentes

La terminología en relación a las reacciones a medicamentos ha sido tema de discusión durante mucho tiempo, incluso en nuestros días el termino de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos continúa generando polémica.

El primer término empleado para describir reacciones alérgicas fue el de “idiosincrasia” (del griego idiosynkrasía que significa temperamento particular) (1,2). Desde Hipócrates ya se sospechaba que existía un modo especial de respuesta en algunas personas, que los diferenciaba de otros individuos.

En 1906 el médico austriaco Clemens von Pirquet introduce por primera vez el concepto de alergia para explicar un fenómeno de reactividad alterada en un organismo tras su contacto con un veneno orgánico, vivo o inanimado (2). Mas tarde, en 1958 un grupo de expertos establece en el Congreso Internacional de Alergología (Paris), que la “alergia es una capacidad adquirida del tejido vivo para reaccionar, la cual se encuentra alterada cualitativamente y es inducida por un alérgeno específico”^a (3).

En 2004, un documento de revisores de nomenclatura de la World Allergy Organization

^a International Association of Allergology and Clinical Immunology (IAACI). Definitions of allergy and allergen. Ann Allergy. 1958;16:680.

(WAO) establece que “el termino hipersensibilidad se debe utilizar para describir síntomas o signos reproducibles objetivamente e iniciados por la exposición de un estímulo definido en una dosis tolerada por personas normales”^b. Además simplifica el concepto de alergia estableciendo que “es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos específicos (anticuerpos o células)”^b (4).

En la evolución histórica de la nomenclatura de las reacciones alérgicas (antes idiosincráticas), existen puntos que no han variado sustancialmente en todos estos años, a saber: son un estado alterado de reactividad, específicas a cada alérgeno, mediadas por el sistema inmunológico y se manifiestan como una enfermedad.

Definición y clasificación

La Organización Mundial de la Salud define reacción adversa a medicamentos como: “cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica”(5).

Las Reacciones Adversas (RA) a medicamentos se dividen en 2 grupos (6–10):

- **Tipo A** (60-80%): son reacciones predecibles que guardan relación con las propiedades farmacológicas de los medicamentos y dependen de la dosis

^b Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):833.

administrada, incluyen: sobredosis, toxicidad, efectos colaterales inmediatos, teratogenicidad, cancerogénesis y efectos secundarios indirectos.

- **Tipo B (20-40%):** son reacciones impredecibles, están en relación con la respuesta inmunológica o la carga genética de cada individuo e incluyen: hipersensibilidad, idiosincrasia e intolerancia.

Los factores que aumentan el riesgo de presentar reacciones adversas a fármacos en ancianos, incluyen: sexo femenino, fragilidad (aumento de la vulnerabilidad como consecuencia de la disminución o la alteración de sus reservas fisiológicas, estando implicados criterios socio-demográficos, médicos y funcionales), comorbilidades, problemas de memoria y polimedicación (10).

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Los fármacos son químicamente reactivos, usualmente tienen bajo peso molecular sin capacidad de desencadenar una respuesta antigénica por sí solos (haptenos). Sin embargo, al unirse a proteínas transportadoras y formar complejos medicamento-proteína adquieren potencial inmunogénico.

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a fármacos pueden estar dirigidas contra el fármaco per se, sus metabolitos o cualquier excipiente usado en su preparación. Estas reacciones se caracterizan porque se producen tras un período de latencia en el cual el medicamento es administrado sin producir efectos indeseables, en este período el paciente

se sensibiliza al fármaco.

Una vez que el individuo se ha sensibilizado, pequeñas dosis pueden producir reacciones, que recurren ante reexposición y remiten al eliminar el agente causal; clínicamente simulan cualquier forma de reacción alérgica conocida (rinitis alérgica, asma, urticaria y anafilaxia entre otros); pueden desencadenarse por medicamentos con estructura química similar (reactividad cruzada) y en ningún caso la presentación tiene relación con el efecto farmacológico (11).

Clasificación de las Reacciones de Hipersensibilidad a Fármacos

Las RHS pueden agruparse de acuerdo al mecanismo de respuesta del sistema inmune, siguiendo la clasificación clásica de Gell y Coombs encontramos (12):

- Reacciones inmediatas (tipo I): están mediadas por anticuerpos de tipo IgE frente a un antígeno específico. Cuando dos IgE unidas a su receptor específico en la superficie de mastocitos/basófilos reconocen un antígeno y logran establecer un puente entre ellas, se produce la activación del receptor que desencadenará cambios en el flujo de calcio en las células que terminarán en la descarga de aminas vasoactivas responsables de la lesión tisular.
- Reacciones mediadas por anticuerpos (tipo II): en este caso, anticuerpos de tipo IgM o IgG reaccionan contra antígenos celulares o de la matriz celular por 3 vías:
 - **Opsonización de las células:** una vez que los anticuerpos reconocen el

antígeno, la fracción Fc de los mismos es reconocida por fagocitos. Además, los anticuerpos producen la activación del complemento, favoreciendo el proceso por acción de las fracciones C3b que también son reconocidas por receptores en el fagocito, cuya acción será responsable de la destrucción celular.

- **Reclutamiento de neutrófilos y macrófagos**, en este caso los anticuerpos están depositados en los tejidos y activan el sistema de complemento cuyas fracciones C3a y C5a, así como la porción Fc de los anticuerpos se unen a receptores específicos presentes en neutrófilos y macrófagos, con lo cual estas células se activarían y secretarían sustancias tóxicas responsables del daño tisular.
- **Activación o inhibición directa de algunos receptores**, finalmente los anticuerpos pueden unirse a receptores específicos de hormonas o neurotransmisores sin producir daño celular, pero desencadenando un trastorno por déficit o exceso de estas sustancias.
- Reacciones mediadas por inmunocomplejos (tipo III): en este tipo de reacciones los anticuerpos se unen contra antígenos propios o extraños y los complejos formados circulan libremente hasta que se depositan en los vasos sanguíneos donde pueden activar el complemento, neutrófilos y otras células inflamatorias. La liberación de mediadores tóxicos serían responsables del daño tisular.
- Reacciones mediadas por linfocitos T (tipo IV): en estas reacciones la lesión puede

estar mediada por linfocitos CD4+ (Th1, Th2 o Th17) que al unirse al MHC de clase II produce la liberación de citoquinas inflamatorias responsables del reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos o macrófagos, con la posterior activación de fagocitos responsables del daño tisular. Otro grupo de linfocitos que puede mediar este tipo de reacciones son los linfocitos CD8+, los cuales al ser activados por vía del MHC de clase I inducen daño por la exocitosis de gránulos que contienen granzimas y perforinas, siendo las primeras las responsables de inducir la muerte celular por apoptosis.

De acuerdo a cada subgrupo de linfocitos involucrado en las reacciones tipo IV, éstas se han subdividido en:

- IVa: los linfocitos Th1 van a liberar fundamentalmente IFN- γ que producirá la activación de macrófagos.
- IVb: los linfocitos Th2 van a liberar IL-4 que será el principal estímulo para la producción de anticuerpos de tipo IgE, IL-5 responsable de la activación y reclutamiento de eosinófilos y la IL-13 abre una vía alterna para la activación de macrófagos.
- IVc: los linfocitos CD8+ una vez activos, liberan granzimas y perforinas que inducen muerte celular apoptosis.
- IVd: los linfocitos Th17 van a inducir la producción de IL-1 e IL-6 que activarán y reclutarán neutrófilos.

Otra forma de clasificar reacciones de hipersensibilidad (RHS) a fármacos es de acuerdo a su temporalidad, en este sentido en 2014, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó el Consenso Internacional de Alergia a Medicamentos (13), en el que se clasifican en dos tipos (Figura 1):

- Reacciones de Hipersensibilidad Inmediatas (RHI): ocurren en las primeras 6 horas tras la administración del fármaco y están mediadas por IgE. Lo más frecuente es que aparezcan en la primera hora y sus manifestaciones características incluyen: prurito sistémico, exantema generalizado, urticaria, angioedema, hipotensión arterial, rinitis, broncoespasmo, tos, edema laríngeo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de conciencia. En el caso de dos o más órganos implicados, se considera el diagnóstico de anafilaxia (14).
- Reacciones de Hipersensibilidad No Inmediatas (RHNI): son aquellas que suelen aparecer después de las primeras 6-8 horas tras la administración del medicamento, pero incluyen todas aquellas reacciones que aparecen después de la primera hora tras la exposición al fármaco y están mediadas por linfocitos T.

Epidemiología

La incidencia estimada de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en la población general es de 2 a 15%, dependiendo de la metodología usada en los diferentes estudios, la edad, localización geográfica y si se consideran pacientes hospitalizados o ambulatorios (15). Los datos actuales han permitido estimar la prevalencia de este tipo de reacciones en

ancianos, entre 0,6–2,1% (16).

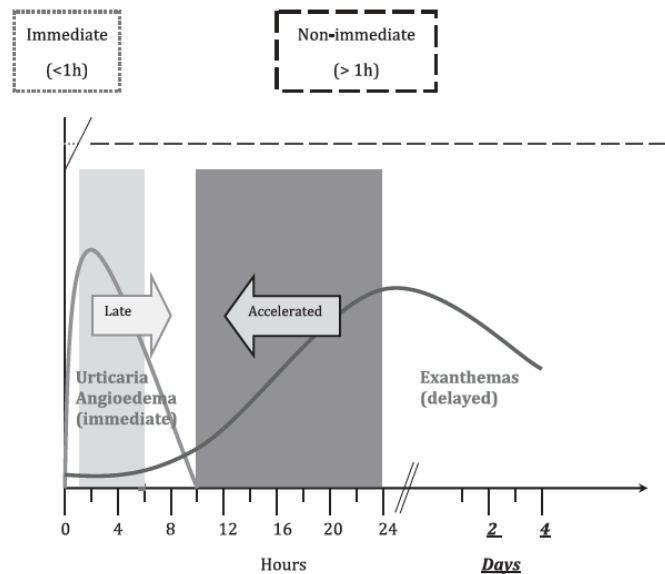


Figura 1. Clasificación de las RAM a medicamentos.

Tomado de Allergy. 2014;69(4). Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy (ICON), páginas 420–437, Copyright 2014, con permiso de " John Wiley & Sons, Inc"(13).

En un metaanálisis de 39 estudios prospectivos en los Estados Unidos de América (USA) se estimó que 106.000 muertes/año ocurrieron por RA a medicamentos, ocupando entre la 4ª y 6ª causa de muerte en ese país (17). Se ha estimado que de todas las RA, aproximadamente el 25% corresponden a RAM, de hecho los medicamentos, en especial los antibióticos son la causa más frecuente de anafilaxia mortal en USA (18). En consecuencia, las alergias a fármacos se relacionan con una importante morbilidad, mortalidad y además con un aumento del gasto sanitario (9,19–23).

En España, según el estudio Alergológica 2015, publicado por la Sociedad Española de

Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC): “18,7% de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta de Alergología lo hace por una posible alergia a medicamentos” (24). Los antibióticos, en especial los betalactámicos son la causa más frecuente de consulta por alergia a medicamentos a nivel nacional y la tercera causa de consulta alergológica después de la rinoconjuntivitis y el asma (24).

En USA, Macy y col. (2012) realizaron un amplio estudio en el que se analizaron los datos de más de 2,3 millones de pacientes, demostrando que la causa más frecuente de hipersensibilidad a medicamentos es la alergia a antibióticos, con una incidencia de 13% (25).

2. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Antecedentes

La penicilina (PN) fue descubierta en el año 1928 por Alexander Fleming y comercializada con fines clínicos en USA durante la segunda guerra mundial en 1941. Dos años después de su comercialización (1943), comenzaron a aparecer los primeros casos de urticaria tras el uso de este antibiótico, observando que las reacciones eran más frecuentes en pacientes atópicos, cuando se usaban dosis altas del antibiótico o durante períodos prolongados y en pacientes que habían sido expuestos previamente a PN (26).

Inicialmente se consideró que se trataban de casos aislados como consecuencia de la falta de purificación en el proceso de fabricación industrial de la PN, pero no tardaron mucho

tiempo en darse cuenta que se trataban de RHS.

Los primeros estudios de alergia a medicamentos en España surgen en los años 60, pero es a partir de los años 80 cuando diferentes grupos a nivel mundial comunican sus hallazgos sobre la investigación de alergia a BLs. Aquellos estudios dieron paso a una serie de conocimientos que siguen vigentes e incluyen: la descripción de reacciones comunes a la PN por los determinantes antigénicos derivados del anillo betalactámico y las reacciones específicas a las cadenas laterales de estos antibióticos (27,28). Mas tarde, los avances clínicos se consolidaron en un posicionamiento de la EAACI en relación al estudio de alergia a BLs que seguimos usando en el momento actual (29).

Clasificación

Los BLs están formados por 5 familias que incluyen penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenemas y los inhibidores de las betalactamasas (30,31). Todos presentan al menos una cadena lateral que determina sus propiedades antibacterianas, farmacológicas e inmunológicas (32,33) (Figura 2).

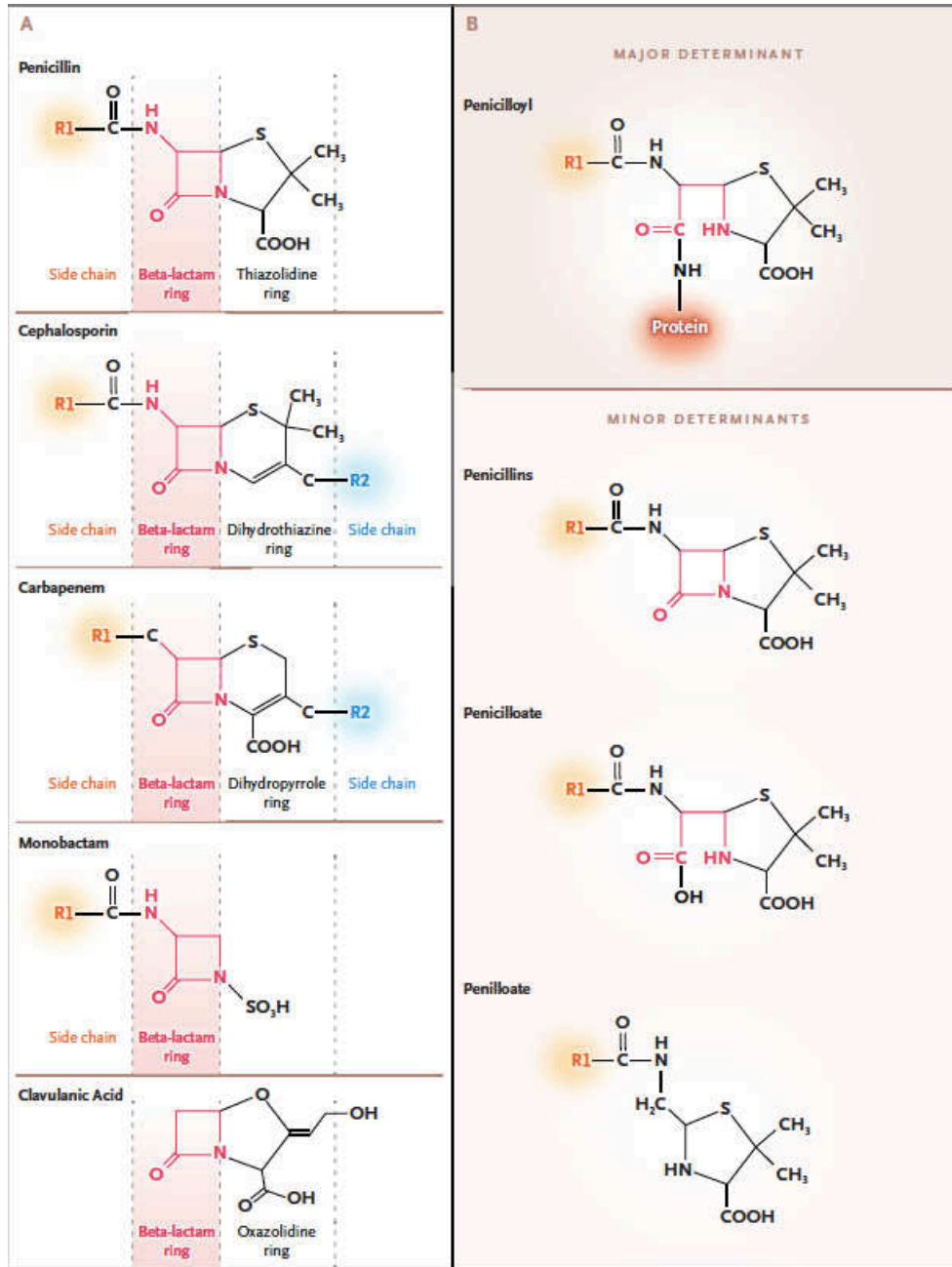


Figura 2. Estructura química de los betalactámicos y los determinantes mayores y menores de la penicilina.

Reproduced with permission from (Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381(24):2338–51), Copyright Massachusetts Medical Society (31).

Epidemiología

Los BLs son los antibióticos más utilizados en la práctica clínica habitual ya que tienen un buen espectro antibacteriano, baja toxicidad y bajo coste (34). Un estudio reciente en el que se analiza la evolución en la prescripción de antibióticos entre 2006 y 2010 concluyó que estos son los antibióticos que se prescriben con más frecuencia, sumando un 45,9% de todas las prescripciones de antibióticos realizadas a pacientes ambulatorios (35).

Tienen indicación en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos susceptibles, sin embargo, en ocasiones su uso se ve comprometido no solo por las resistencias bacterianas, sino por el desarrollo de RHS que limitan su utilización por el riesgo que conlleva para el paciente (33).

Los BLs son los antibióticos implicados con más frecuencia en RHS mediadas por IgE (Tipo I de la clasificación de Gell y Coombs) (32,36), con una prevalencia estimada de 5-10% en la población general (37), con variaciones según la edad y localización geográfica (31,38), por ejemplo en USA, el 8% de la población general y 11% de los pacientes hospitalizados refieren ser alérgicos a betalactámicos (39).

De acuerdo a un estudio en el cual se analizaron las reacciones tras la administración de penicilina por vía parenteral, se calculó que la incidencia de anafilaxia era de 1 a 4 episodios por cada 10.000 administraciones (40). En USA, la amoxicilina (Ax) y la PN fueron las principales causas de anafilaxia severa inducida por antibióticos (41), mientras que en el Reino Unido la incidencia de anafilaxia con Ax oral resultó mucho menor, apareciendo 1

caso por cada 200.000 administraciones (42).

Los factores de riesgo para desarrollar alergia a estos antibióticos incluyen: sexo femenino (25), edad adulta (38), pacientes con múltiples y repetidas exposiciones (ejm: pacientes diagnosticados de fibrosis quística); (43,44), tratamiento por vía parenteral (45) y pacientes con síndrome de alergia a múltiples antibióticos (25) .

A pesar de la alta tasa informada de alergia a BLs, publicaciones previas han demostrado que más del 95% de los pacientes etiquetados de alérgicos a BLs son capaces de tolerar estos antibióticos (46), con lo cual estarían evitando fármacos que podrían tomar sin problemas (19,37,47–50).

La tolerancia a estos antibióticos puede explicarse por varias causas, la primera es que se atribuye una causa alérgica a efectos secundarios (21,23,51); porque se atribuye erróneamente a estos antibióticos reacciones causadas por otros fármacos (52) o por la pérdida espontánea de sensibilización con el tiempo (53,54).

De acuerdo a Blumenthal y col. (2019) un falso diagnóstico de alergia a betalactámicos puede incrementar en 14% el riesgo de muerte en estos pacientes (55).

Otras repercusiones del falso diagnóstico de esta alergia recae sobre los sistemas sanitarios e incluyen: sobrediagnóstico de la enfermedad, uso excesivo e inadecuado de antibióticos de segunda línea, aumento de resistencias bacterianas, incremento de los costes (39,56–58).

Se desconoce la incidencia de RHS a BLs mediada por otros anticuerpos (inmunoglobulina

G, IgG o inmunoglobulina M, IgM), estas reacciones se suelen estudiar dentro de las RHNI por la aparición tardía de los síntomas, pero muchas no son derivadas al alergólogo para su evaluación (59).

En diversas investigaciones se ha demostrado que los betalactámicos son capaces de inducir la producción de anticuerpos de tipo IgG, sin que tengan repercusión clínica en la mayoría de los casos, sin embargo, por causas desconocidas algunos individuos pueden desarrollar reacciones de tipo II (anemia hemolítica y trombopenia autoinmune) (19,60).

En un análisis de 124 pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica, se concluye que el 8% de los casos eran secundarios al uso de betalactámicos (60).

En relación a reacciones de tipo III de la clasificación de Gell y Coombs, el cefaclor ha sido uno de los BLs relacionados con mas frecuencia a enfermedad del suero, destacando que los síntomas pueden aparecer incluso sin exposiciones previas al fármaco (61,62).

De acuerdo a los resultados de un estudio de 380 pacientes con reacciones cutáneas a BLs, la prevalencia de RHNI fue del 7,6% y el porcentaje de casos compatibles con enfermedad del suero fue del 2,4%; en este estudio se demostró que la prevalencia es alta y los síntomas son reproducibles al exponer a los pacientes al antibiótico involucrado en la reacción (63).

Betalactámicos como alérgenos

Como se explicó previamente, los BLs al igual que otros fármacos de bajo peso molecular, se consideran haptenos desde el punto de vista inmunológico, precisan unirse a moléculas

transportadoras para adquirir inmunogenicidad (32). Para que se logre el proceso de unión es necesario que los grupos amino de la lisina de las proteínas incidan sobre una posición carbonilo de los BLs, lo que produciría la apertura del anillo y ese cambio conformacional sería el responsable de la formación de un complejo covalente entre la penicilina y la proteína transportadora, en un proceso común para todos los antibióticos de este grupo (Figura 3)(64).

El nuevo conjugado sería a partir de entonces el derivado mayor de la penicilina (Bencilpeniciloilo o BPO) frente al cual estaría dirigido aproximadamente el 90% del reconocimiento de anticuerpos (64), mientras que menos del 10% estaría dirigido contra los productos del metabolismo, hidrólisis y descarboxilación de la bencilpenicilina (BP) y sus derivados, es decir, los determinantes menores (Figuras 2 y 4)(30,31).

Tanto los derivados mayores como menores son reactivos per se y capaces de generar respuestas inmunes diversas. Desde el punto de vista clínico, los determinantes menores de penicilina (MDM) se han relacionado con un mayor número de casos de anafilaxia grave, esta asociación se ha usado como referente para evitar realizar provocaciones a cualquier betalactámico en pacientes con PC positivas a MDM, eludiendo posibles reacciones graves tras la reexposición (65).

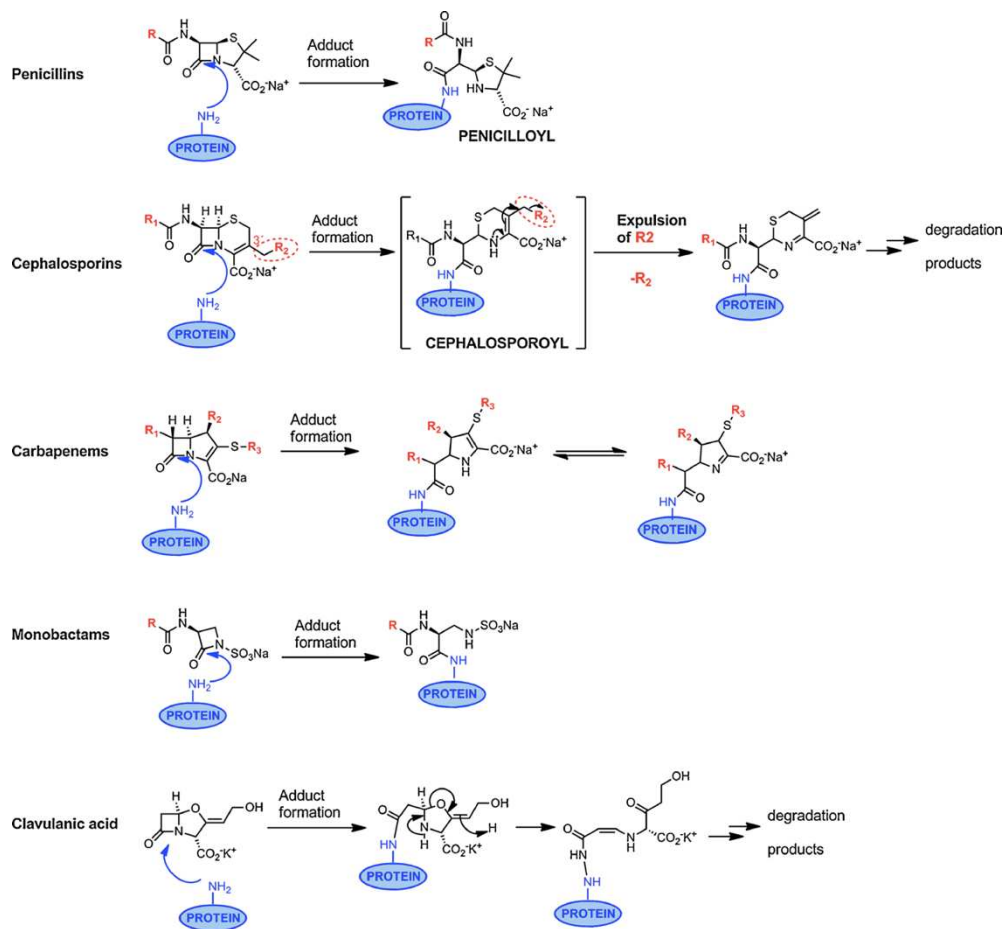


Figura 3. Unión de BLs a proteínas.

Tomado de Curr Treat Options Allergy 2015 Jun 28;2(2). Montañez MI, Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Torres MJ. Cross-Reactivity in Betalactam Allergy: Alternative Treatments, pp. 141–54. Copyright 2015, con permiso de " Springer International Publishing"(64).

En España se dispone de un kit comercial distribuido por Laboratorios Diater® (Madrid) que incluye el determinante mayor (BPO) acoplado a polilisina (peniciloil-polilisina; PPL), y una mezcla de MDM.

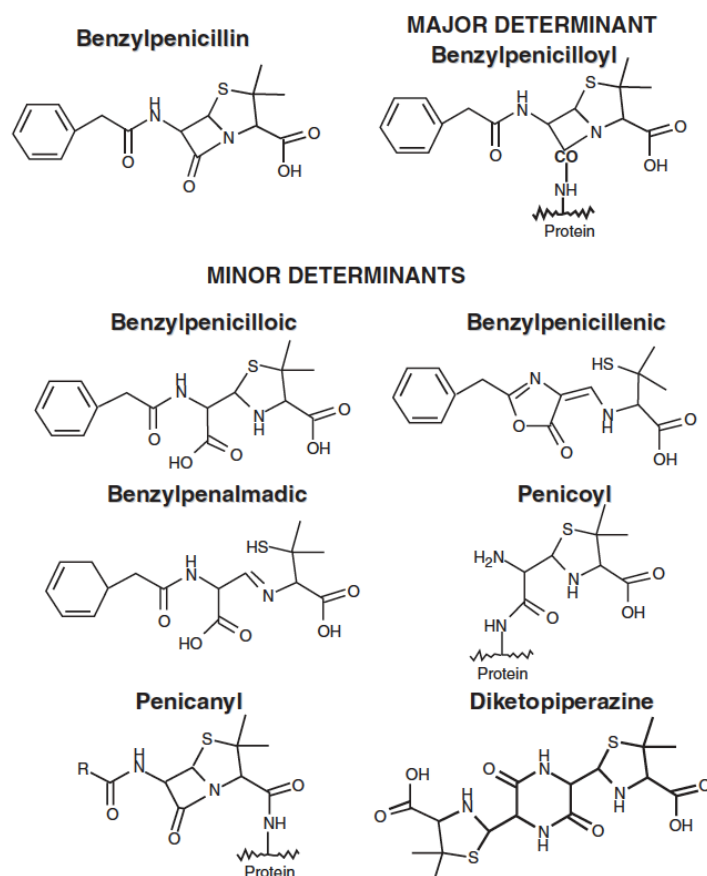


Figura 4. Determinantes mayores y menores de la penicilina.

Tomado de Clin Exp Allergy. 2007;37(2). Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, Deweck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams, pp. 166–73. Copyright 2007, con permiso de "John Wiley & Sons, Inc "(36).

Teóricamente los BLs también pueden unirse de forma no covalente al MHC, y al ser reconocido por los LT se produciría una activación clonal de estas células que desencadenaría una RHNI por mecanismos que se explicarán en detalle en los siguientes apartados.

Mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad

Para poder explicar los mecanismos por los cuales los betalactámicos son capaces de generar RHS es necesario centrarse en el tipo de reacción: las reacciones inmediatas, así como todas las reacciones mediadas por anticuerpos pueden ser explicadas por el modelo del hapteno/prohapteno, que tienen un origen diferente y un final común (Figura 5).

- La vía del hapteno, establece que una vez que el fármaco se une a las proteínas, este complejo (fármaco-proteína) es capaz de activar el sistema inmune innato a través de las células dendríticas, que serán las responsables de procesar los complejos formados y presentarlos a los linfocitos T (LT) CD4+ vírgenes a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

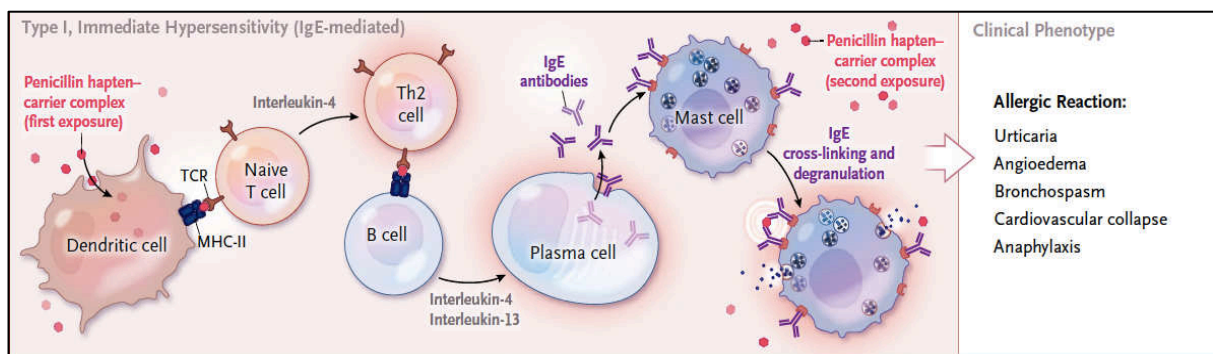


Figura 5. Mecanismo de hipersensibilidad inmediata IgE mediada de acuerdo al modelo hapteno/prohapteno.

Tomado de N Engl J Med. 2019;381(24). Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy, pp. 2338-51. Copyright 2019. Reproduced with permission from (Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381(24):2338-51), Copyright Massachusetts Medical Society (31).

- La vía del prohapteno involucra un paso adicional en el que un precursor requiere una metabolización previa en el hígado para que el hapteno formado pueda unirse a proteínas, de forma que el complejo fármaco-proteína pueda activar el sistema inmune innato y luego a los LT por vía del MHC como se mencionó previamente.
- Vía común: Una vez que los LT son activados se desencadena una respuesta local con liberación de IL-4 que liderará la transformación de los LT CD4+ a LT de memoria (Th2) que por acción de IL-4 e IL-13 provocaran la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas responsables de la formación de inmunoglobulina E específica (IgE); (31) que en su mayoría se unirán al receptor Fcε en la superficie de mastocitos y basófilos.
- En caso de reexposición al fármaco frente al cual ocurrió la sensibilización, el antígeno será reconocido por las IgE presentes en la superficie de mastocitos y basófilos, y la unión de un antígeno a dos IgE será la responsable de la activación del receptor a través de un complejo mecanismo de proteínas quinasas en la membrana celular, que en última instancia permitirá cambios en el flujo de calcio al interior de la célula y en consecuencia la descarga masiva de los gránulos preformados con la liberación de sustancias vasoactivas que serán las responsables de las manifestaciones clínicas; simultáneamente se activarán genes de transcripción de citoquinas que se sintetizaran de novo y servirán como amplificadoras de la señal.

En relación a las RHNI han sido propuestos diferentes modelos para explicar los mecanismos por los cuales los LT se activan y producen daño después que las células presentadoras de antígeno (CPA) exhiben los determinantes antigénicos a través del MHC (66,67):

- Modelo del hapteno/prohapteno explicado previamente (Figura 6a), según este enfoque después que se forma el complejo fármaco-proteína, las CPA expondrán los péptidos antigénicos a través del MHC para ser reconocidos por los receptores de los LT (TCR).

Cuando hay reexposición del medicamento al que previamente ha ocurrido la sensibilización, se desencadena una respuesta inflamatoria en la cual hay proliferación clonal de LT. Las células efectoras migran al sitio en el que se generaron los complejos durante la exposición inicial, mientras que los linfocitos Th2 y los linfocitos T vírgenes, migran a los ganglios linfáticos en un plazo de 24-72 horas. Al final los linfocitos activados serán los responsables de las manifestaciones clínicas, por efecto de un daño directo a las células o por mediación de las citoquinas liberadas (67). Este mecanismo de expansión clonal ocurre lentamente y es lo que explica porque las reacciones aparecen de forma tardía.

- Modelo de interacción farmacológica p-i (Figura 6b): propone que un fármaco químicamente inerte puede unirse directamente y de forma reversible a las moléculas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del MHC en las CPA, a cualquier otra célula que exprese HLA o a los receptores de linfocitos T (TCR), esta

unión produciría una activación de los linfocitos (68).

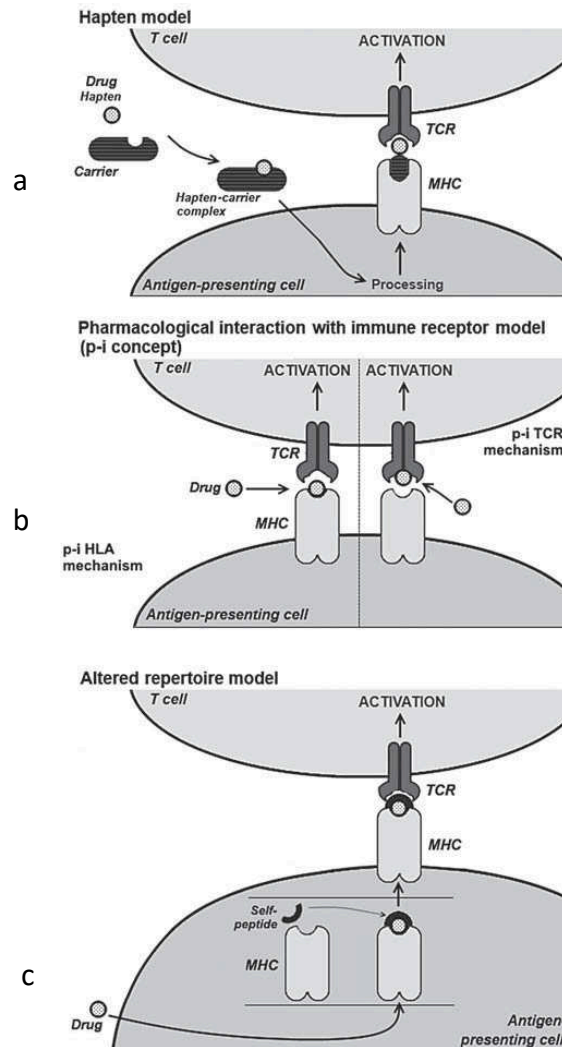


Figura 6. Modelos inmunopatológicos en las RHNI.

Tomado de Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(3). Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and delayed drug-induced hypersensitivity, pp.163–79. Copyright 2016, con permiso de "Karger Publishers"(67).

En cualquier caso, la unión del MHC con el TCR induce una fuerte señal de activación, y en

consecuencia una fuerte respuesta inmune de las células T. En cambio, si la interacción es directamente con los TCR, puede no desencadenarse ninguna señal o generarse señales inhibitorias o señales de activación parcial o total.

La activación total puede producir un cuadro clínico que es indistinguible de una respuesta del LT después de la unión del MHC con el TCR, en estos casos una población específica de LT se expande e infiltra la piel y otros órganos (68), donde el daño puede ser mediado por citocinas, proliferación celular y citotoxicidad resultando en un cuadro clínico muy variable (69).

- Modelo del repertorio alterado (Figura 6c): propone que el fármaco se une a HLA específicos del MHC, y en presencia de auto-péptidos capaces de unirse al complejo HLA-fármaco induce la activación de los LT (67).

Los BLs se han utilizado como ejemplo en el modelo del hapteno/prohapteno, debido a su alta reactividad y capacidad de unión a proteínas. Asimismo el modelo de interacción farmacológica p-i ha sido descrito para BP y Ax (30,70).

Manifestaciones clínicas

Reacciones Inmediatas

Clínicamente las RHI por BLs no tienen ninguna diferencia con otro tipo de reacciones inmediatas, cualquier órgano puede estar implicado, siendo las manifestaciones cutáneas las mas frecuentes (prurito, urticaria) y la anafilaxia la más severa (71). Los posibles

síntomas y signos que pudieran aparecer en este tipo de reacciones se presentan en la tabla

1. La presencia de síntomas o signos en dos o más órganos durante una reacción de hipersensibilidad es sugestivo de anafilaxia (72).

Reacciones No Inmediatas

Las RHNI a BLs suelen estar relacionadas con las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), en especial con la amoxicilina, por reacciones específicas a su cadena lateral, seguido de las cefalosporinas, aunque cualquier betalactámico, incluyendo el ácido clavulánico puede desencadenar reacciones tardías (73–75). El exantema maculopapular (EMP), junto con la urticaria y angioedema de aparición tardía son las manifestaciones clínicas más frecuentes, suelen aparecer días o semanas después de la exposición al fármaco, siendo frecuente la aparición tras varios días tratamiento (76). Se debe tener especial cuidado cuando el EMP se acompaña de fiebre, afectación de mucosas, dolor cutáneo o aparición de ampollas porque son síntomas de alarma de RHNI severas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (77). En estas reacciones la pérdida de sensibilización no es habitual (19,78).

En las reacciones no inmediatas, no siempre se logra comprobar la causa alérgica, tal como lo confirma un estudio de Romano y col. (2017) que concluye que en este tipo de reacciones se puede observar un sobrediagnóstico de la enfermedad, por lo que recomienda realizar el estudio alergológico incluyendo PECM en casos leves y pruebas epicutáneas sin exposición al medicamento implicado en casos severos (76).

<p>Piel Prurito*, urticaria*, angioedema*, <i>sensación de calor, enrojecimiento cutáneo, otros exantemas.</i></p>
<p>Ojos, oídos, nariz Edema periorbital*, rinorrea*, prurito nasal*, congestión nasal*, <i>picação ocular, lagrimeo, inyección conjuntival y/o edema, estornudos.</i></p>
<p>Boca Prurito u hormigueo en los labios, lengua y/o mucosa oral*, angioedema de labios, lengua o úvula*, <i>sabor metálico.</i></p> <p>Garganta Prurito*, sensación de constricción o hinchazón en la garganta*, cambio en el tono de voz*, dificultad para tragar*, estridor*, <i>ronquera, sialorrea.</i></p>
<p>Pulmonar Falta de aliento*, opresión en el pecho*, tos persistente*, sibilancias*, <i>desaturación de oxígeno, cianosis.</i></p>
<p>Cardiovascular Aturdimiento/desmayo/mareos*, taquicardia u ocasionalmente bradicardia*, hipotensión*, <i>Síncope/pérdida de conciencia, palpitaciones, visión de túnel, dificultad para escuchar, incontinencia urinaria o fecal, paro cardíaco.</i></p>
<p>Gastrointestinal <i>Náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólico intestinal, diarrea.</i></p>
<p>Ginecológico <i>Picação vaginal, calambres o sangrado uterino.</i></p>
<p>Neurológico <i>Ansiedad, sensación de muerte inminente, síndrome confusional agudo, convulsiones.</i></p>

*Señalan los más consistentes y representativos de cada grupo. La presencia de uno o más de estos son sugestivos de una reacción inmediata.

Tabla 1. Posibles síntomas y signos de reacciones de hipersensibilidad inmediatas por fármacos.

Tomado de 1. Solensky R. Penicillin allergy: Immediate reactions. In: Uptodate [Internet]. UpToDate, Waltham, MA; 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/penicillin-allergy-immediate-reactions?search=penicillin-allergy-&source=search_result&selectedTitle=2~124&usage_type=default&display_rank=2. Copyright 2019, con permiso de "UpToDate".

Estudio Alergológico

El estudio alérgico de cualquier fármaco incluyendo BLs puede resultar muy complejo

porque fenotípicamente hay una amplia variedad de reacciones relacionadas con diferentes mecanismos celulares (endotipos). Afortunadamente la mayoría de estas reacciones son mediadas por IgE y por LT, para su estudio los biomarcadores disponibles resultan de gran ayuda para establecer el diagnóstico.

Historia clínica

El estudio debe empezar con la historia clínica en la que se establecerán puntos claves que orienten sobre el fenotipo involucrado en la reacción. En este sentido el grupo de interés de alergia a medicamentos de la EAACI diseñó un protocolo para el estudio de alergia a medicamentos (79) en el cual se recomienda interrogar aspectos que incluyan: el tratamiento recibido para identificar el posible sospechoso, el tiempo transcurrido desde la exposición al fármaco hasta el inicio de los síntomas, la extensión de las lesiones, órganos involucrados, evolución clínica, tratamiento administrado para revertir la reacción, respuesta al tratamiento, antecedentes personales de exposición al posible fármaco o fármacos similares de la misma familia, además el tiempo transcurrido desde la reacción de hipersensibilidad hasta la realización del estudio, etc. (Anexo A)

Con esta aproximación, en la mayoría de los casos podremos identificar un sospechoso y además clasificar las reacciones de acuerdo a su temporalidad (inmediatas o no inmediatas), características clínicas (urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia, EMP, etc.), evolución (progresión en las horas o semanas siguientes a su aparición) y respuesta al tratamiento administrado (resolución en pocas horas o en semanas).

Pruebas cutáneas en reacciones inmediatas

Una vez realizada la historia clínica se debe iniciar el estudio con las diferentes herramientas diagnósticas disponibles. Siguiendo las recomendaciones del grupo de interés de alergia a medicamentos de la EAACI (29), se debe proceder primero con las PC, que se iniciaran con el prick con varios haptenos, incluyendo los determinantes mayores y menores de penicilina, amoxicilina y cefalosporinas. El estudio se debe ampliar con ampicilina (Amp), carbapenemas y ácido clavulánico, además de elegir qué cefalosporinas testar (cefazolina, ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, etc.), e incluir el antibiótico responsable de la reacción en caso de que este no formara parte de la batería habitual.

Los determinantes mayores y menores son útiles en el estudio alergológico de BLs y su utilidad ha sido ampliamente demostrada en múltiples estudios y sobre numerosos pacientes, de manera que el testar los determinantes con los diferentes háptenos aumenta la sensibilidad de las PC para el diagnóstico de alergia a BLs (31,80–83).

En cualquier caso, si el prick resulta negativo se deberá continuar con las pruebas intradérmicas con lectura a los 20 minutos (Figura 7)(19,29).

Este protocolo es el que se encuentra vigente en el momento actual, y con el objetivo de validar su uso después de una década de haber recomendado su aplicación en Europa, Torres y col. (2019) recientemente publicaron una investigación en la que observó que a pesar de la protocolización del estudio alergológico para este grupo de antibióticos, existe

una gran diversidad intra e interpaíses para establecer el diagnóstico, concluyendo que es necesario reevaluar, actualizar y estandarizar nuevos protocolos para armonizar el trabajo dentro del espacio Europeo (84).

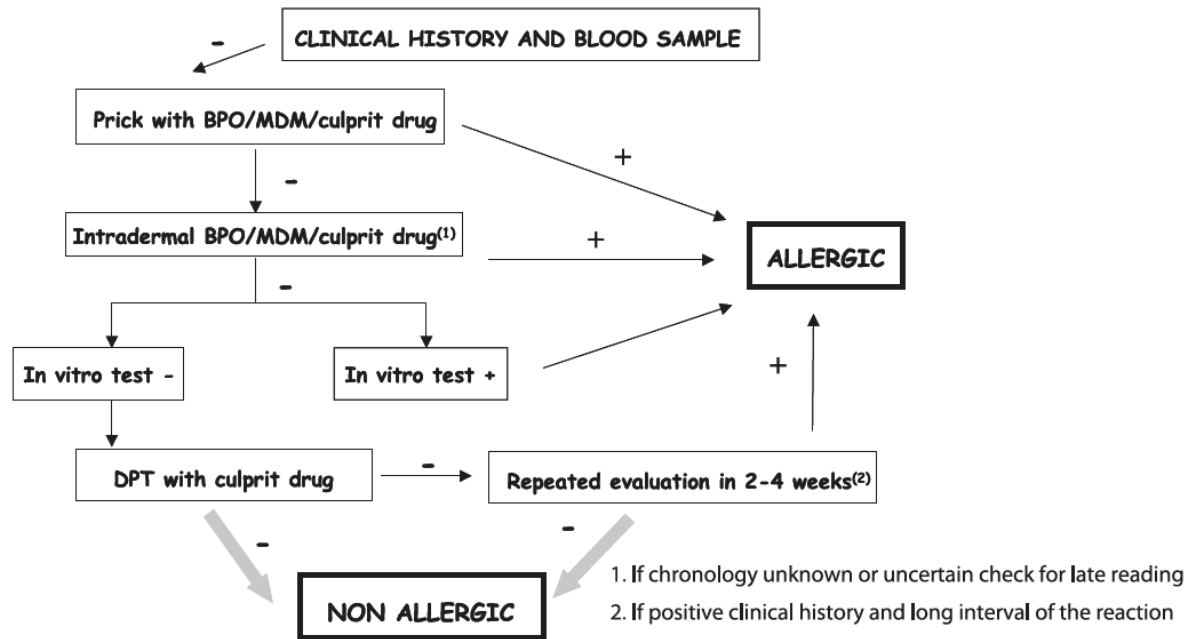


Figura 7. Algoritmo diagnóstico del estudio de alergia a betalactámicos.

Tomado de Allergy. 2003;58(10). Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano a, Weck a, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics, pp. 961–72. Copyright 2003, con permiso de "John Wiley & Sons, Inc "(29).

En relación a las PC, lo ideal es que se realicen antes de la necesidad del uso de estos antibióticos (58). Estas son de fácil ejecución, rápidas y costo-efectivas (56), tienen una sensibilidad (S) superior al 70%, especificidad (E) cercana al 100% y el valor predictivo

negativo (VPN) de 95-99% (29,58,82,85). El valor predictivo positivo (VPP) no se ha establecido porque los resultados positivos, implican la presencia de IgE frente a estos medicamentos, por tanto no es éticamente correcto comprobar el resultado de las mismas a través de PECM en las que se pueden inducir reacciones de hipersensibilidad inmediata de riesgo vital (86).

En el caso de test cutáneos negativos, es necesario comprobar la tolerancia al fármaco a través de una PECM, esta es la única prueba que permite descartar definitivamente el diagnóstico de alergia (19,87). Las PECM no están indicadas si la reacción inicial es una anafilaxia grave o una reacción tardía grave, situaciones en las que debe evitarse la reexposición al fármaco (19,72,88).

Aquellos pacientes con PC negativas y tolerancia en una PECM pueden ser considerados no alérgicos y en consecuencia podrán ser tratados con BLs (87–90).

Reacciones no inmediatas por betalactámicos

Para el diagnóstico de estas reacciones también resultan útiles las PC, las pruebas intradérmicas con lectura tardía a las 24-48 horas se recomiendan para el estudio reacciones leves y las epicutáneas con lectura a las 72 horas como abordaje inicial de reacciones severas (73,76,78). Las pruebas intradérmicas tienen una sensibilidad cercana al 60% (36), mientras que las epicutáneas tienen una sensibilidad inferior al 40% para SJS y TEN y algo mejor pero no supera a las intradérmicas en casos de EMP, reacciones asociadas a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática

aguda generalizada (AGEP) (91). Las concentraciones para las pruebas intradérmicas son las mismas que para las usadas en el estudio de RHI, mientras que para las pruebas epicutáneas la concentración recomendada es de 5% disueltas en vaselina, ya que concentraciones mayores han sido relacionadas con el desarrollo de reacciones ampollosas locales e incluso reacciones sistémicas (19,63).

Retestamiento

El protocolo diagnóstico contempla repetir las pruebas cutáneas (retestamiento) en aquellos pacientes con antecedentes de RHS sugestivas de ser mediadas por IgE con resultados negativos en el estudio inicial (PC, PECM y pruebas *in vitro*) y un largo período desde la reacción inicial hasta la realización del estudio, además en aquellos casos en los que se desconozcan las características de la reacción o si hay dudas sobre la lectura tardía de las pruebas cutáneas (29).

Varios estudios han analizado la posibilidad de resensibilización después del retestamiento, resultando difícil establecer si ocurre solamente después de la realización de las PC o después de las PECM. En cualquier caso, la probabilidad de resensibilización es muy baja, y comparable al riesgo de la población general de presentar una nueva alergia por estos antibióticos (36,37,81,92,93).

Inmunoglobulinas E específicas

Están comercialmente disponibles para su determinación las sIgE para los siguientes BLs: peniciloilo G (PG), peniciloilo V (PV), ampiciloilo (Amy), amoxiciloilo (AXy) y cefaclor (CE); estos han sido ampliamente estudiados, demostrándose que tienen una baja sensibilidad que varía del 6% en reacciones no severas y puede llegar a 25% en casos de shock anafiláctico (94). Algunos estudios reportan que la sensibilidad puede variar dependiendo del fármaco causal siendo mayor para reacciones por BPO (sensibilidad 68%) que por Ax (sensibilidad 53%) (95).

La determinación de sIgE no ha mostrado ser superior a las PC, y como se explicó previamente su sensibilidad es menor y el coste es mayor, con lo cual las sIgE solo deberían sustituir a las PC en aquellas condiciones en las cuales estas no pueden realizarse por condiciones propias a la piel de los pacientes, porque estos no consienten su realización o por interés científico (81).

En la búsqueda de mejorar la sensibilidad diagnóstica se ha analizado la repercusión de la reducción del punto de corte para considerar estas pruebas positivas de 0,35 kUA/L a 0,10 kUA/L, demostrándose un ligero aumento de la sensibilidad a expensas de una disminución de la especificidad, por lo que la reducción del punto de corte no tiene una repercusión significativa para el diagnóstico de alergia a estos antibióticos. El mismo estudio destaca la importancia de cuantificar la IgE total para poder analizar los resultados de las sIgE, porque estos últimos pueden modificarse en pacientes con niveles altos de IgE

total (96). En este sentido la hoja de instrucciones del ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, USA) informa que “deben evaluarse con precaución los valores de IgE específicos a betalactámicos cuando la IgE total sea superior a 500 kU/L”^c.

Otros aspectos han sido analizados con la finalidad de mejorar la sensibilidad diagnóstica de esta prueba, por ejemplo, en un estudio de Vultaggio y col. (2015), se analizó la relación entre la IgE total y las sIgE en pacientes con PC positivas y en controles sanos, demostrando que valores superiores a 0,002 fueron útiles para diagnosticar el 92,5% de los pacientes con alergia a estos antibióticos, incluso considerando aquellos con IgE total superior a 200 kU/L (97). Este hallazgo no ha sido confirmado por otros grupos, ni forma parte de los protocolos diagnósticos de las sociedades de alergología en el momento actual.

Evolución de los resultados de las pruebas cutáneas

Se ha demostrado que pasado un período superior a 5 años la positividad de las PC va disminuyendo, observándose en el caso de penicilinas que a los 5 años las pruebas continúan siendo positivas en menos del 30% de los pacientes (53,54), ocurriendo más rápido en reacciones a las aminopenicilinas que en reacciones por BPO (53). En el caso de las cefalosporinas el porcentaje es algo mayor y de acuerdo a un estudio del Romano y col. (2014), el 40% de los pacientes continúan teniendo PC positivas tras un período de 5 años (98).

^c Phadia AB. *ImmunoCAP Specific IgE Fluoroenzymeimmunoassay*, Uppsala, Sweden, 2011, p. 3.

Hasta la fecha no se ha estudiado la evolución de las PC en RHNI por estos antibióticos, pero la evidencia existente sugiere que las PC permanecen positivas durante más tiempo que las reacciones mediadas por anticuerpos (63,78,99).

Reactividad cruzada

La evidencia actual ha permitido demostrar que la reactividad cruzada entre penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas es poco frecuente, y la reactividad cruzada con monobactámicos es casi inexistente. Sin embargo, es necesario separar los diferentes grupos de BLs para entender mejor estas aseveraciones.

La reactividad más alta de estos antibióticos la encontramos entre la bencilpenicilina (BP) con las aminopenicilinas: Ax o Amp u otras penicilinas semisintéticas como piperacilina y cloxacilina. En un estudio de Torres y col. (2001) se analizaron los resultados de las PC, sIgE y PECM de 290 pacientes alérgicos a penicilinas (BP, Ax y Amp), observando que el 57,9% eran positivos a BP o sus determinantes PPL y MDM, es decir el estudio resultaba positivo para más BLs que aquel causante de la reacción, concluyendo que se trataban de pacientes alérgicos no selectivos a penicilinas; el 42,1% restante solo respondió a Amp o Ax pero no a los determinantes de la penicilina con lo cual se diagnosticaron como alérgicos selectivos. Un estudio mas reciente de Blanca-López y col. (2015) analiza pacientes alérgicos a Ax y amoxicilina/ácido clavulánico (Ax/clav) demostrando que la mayoría de estos pacientes eran alérgicos selectivos capaces de tolerar BP (100).

Esto resulta interesante porque se han descrito dos fenómenos: la sensibilización a las cadenas laterales que son en su mayoría selectivas a las aminopenicilinas, y la sensibilización a los determinantes PPL y MDM por la apertura del anillo betalactámico de la BP, las cuales no son selectivas. Adicionalmente permiten observar las diferencias en los patrones de sensibilización a lo largo del tiempo probablemente en relación a los cambios de prescripción y consumo de estos antibióticos.

Respecto a la reactividad cruzada entre penicilinas en RHNI, Romano y col. (1995) concluyeron que el 90,9% de los pacientes tuvieron reacciones selectivas atribuibles a la cadena lateral, mientras que el 9,1% presentaron reacciones cruzadas entre penicilinas con positividad para BP y/o Ax y/o Amp, ninguno de estos pacientes resultó positivo para PPL y MDM (101).

En relación a la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas, aunque inicialmente las tasas reportadas alcanzaron más del 10%, esto se atribuyó a una posible contaminación por el método de obtención de los antibióticos antes de los años 80. Los estudios recientes sugieren una tasa de reactividad cruzada <5% entre penicilinas con cefalosporinas (82,102–104) y además señalan la importancia que tiene la cadena lateral en el reconocimiento antigénico y como responsable de reactividad cruzada entre diferentes cefalosporinas (102,105).

Según el estudio de Antunez y col. (2006) las cadenas laterales son importantes marcadores de reactividad en alérgicos a cefalosporinas, así de 22 pacientes alérgicos a este grupo de

BLS pero que toleraron penicilinas, 63,2% reaccionaron solo a una cefalosporina (la involucrada en la reacción) y 36,8% presentaron reactividad cruzada con otras cefalosporinas, que excepto en un caso mostraban la misma cadena lateral, concluyendo que pacientes alérgicos a cefalosporinas con PC a penicilinas negativas podrían recibir penicilina sin problemas, además en aquellos pacientes con resultados positivos en las PC para cefalosporinas podían ser tratados con cefalosporinas de diferente cadena lateral (102).

Romano y col. (2015) refrendan la importancia de la cadena lateral en la reactividad cruzada entre cefalosporinas y sugiere que pueden existir tres tipos de alergia a estos betalactámicos: reacciones específicas a cefalosporinas, reacciones cruzadas con penicilinas y reacciones cruzadas con otras cefalosporinas (106).

En relación con la reactividad cruzada entre penicilinas y carbapenemas se ha demostrado que es <1% (50), en un estudio de Buonomo y col. (2016) se provocaron 35 pacientes con antecedentes de alergia a penicilinas y no hubo ninguna reacción durante el procedimiento, descartando la alergia en todos ellos (107).

En relación con las reacciones cruzadas entre penicilinas y aztreonam estas son anecdóticas y entre cefalosporinas y aztreonam hay publicaciones de reacciones cruzadas entre ceftazidima y aztreonam por lo que la ceftazidima es el único betalactámico con el que se recomienda tener precaución en alérgicos al aztreonam (108,109).

3. ALERGIA E INMUNOSENESCENCIA

En el último censo de USA se informó de un aumento de hasta el 20% y 30% en la población mayor de 60 años, estimando que esta se duplicará para 2030 (110). La prescripción de antibióticos en ancianos constituye un problema importante ya que estas personas son particularmente propensas a recibir tratamiento para enfermedades infecciosas como infecciones urinarias, pulmonares y de otros órganos, debido a un deterioro del sistema inmunológico, especialmente de la inmunidad adquirida (111).

Hasta la fecha ningún grupo ha estudiado prospectivamente las características de las reacciones alérgicas en este grupo de la población, Macy y col. (2009), en una extensa revisión basada en los antecedentes informados por los pacientes establece que la edad avanzada es un factor de riesgo para tener alergia a BLs (38), sin embargo, la evidencia preliminar de nuestro grupo, basada en estudios prospectivos indica que los ancianos mayores de 80 años tienen una prevalencia más baja de alergia a BLs que poblaciones más jóvenes (112).

Los niveles y la función de diferentes isotipos de inmunoglobulinas se han estudiado en detalle en el envejecimiento. Turner y col., demostraron en modelos murinos que los cambios en la arquitectura del ganglio linfático y el bazo desencadenaban un deterioro en la producción de anticuerpos, estas modificaciones estructurales limitan la presentación de antígenos a los LT, la migración de linfocitos B y, en consecuencia, la capacidad de producir inmunoglobulinas en cantidades efectivas (113). En tal sentido, es bien conocido que para

que ocurra una adecuada producción de anticuerpos de alta afinidad en el centro germinal de los ganglios linfáticos debe ocurrir una interacción, muy compleja entre los linfocitos T y B en la cual tanto la arquitectura, como las citoquinas juegan un rol fundamental en la diferenciación e interacción de estas células (114).

Sage y col (2015), demostraron en estudios murinos que la relación entre los linfocitos T reguladores y los T colaboradores se alteraba con la edad, lo que derivaba en una marcada limitación en la producción de anticuerpos y la magnitud de las respuestas de los mismos (115) (Figura 8).

Por su parte, Bourcy y col., demostraron la expansión de los clones de células B productores de los isotipos IgM o IgA que eran incapaces de diferenciar entre receptores funcionantes y aquellos que no lo eran (116).

En una investigación de Sugahara y col., se demostró que los niveles de IgA en humanos y su capacidad de unión no se modificaban con el envejecimiento, a diferencia de su afinidad que se encontraba disminuida, aparentemente por la pérdida de la función de los LT en la promoción de la respuesta de IgA específica (117).

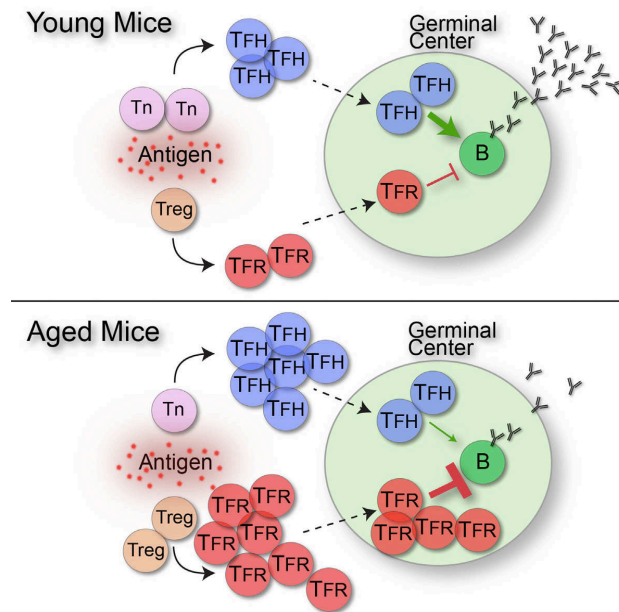


Figura 8. Disminución en la respuesta de anticuerpos con la edad por desbalance entre los linfocitos T reguladores y colaboradores.

Tomado de Cell Rep. 2015 Jul;12(2). Sage PT, Tan CL, Freeman GJ, Haigis M, Sharpe AH. Cell Function and Increased TFR Cells Contribute to Defective Antibody Production in Aging, pp. 163-171. Copyright 2015, con permiso de "Elsevier Inc" (115).

Todos estos estudios revelan que la inmunosenescencia es un proceso en el cual la producción de anticuerpos se ve muy afectada a diferentes niveles: la arquitectura del ganglio, el déficit en la producción de citoquinas con la consecuente limitación en la diferenciación de los LT, así como su capacidad de interactuar con linfocitos B, disminución en la producción de anticuerpos, y finalmente aquellos anticuerpos producidos no tienen la misma afinidad por el antígeno o por su receptor.

Con respecto a la IgE, realizamos una extensa búsqueda bibliográfica en este tema sin encontrar estudios sobre la disminución o la respuesta de esta inmunoglobulina durante

reacciones de hipersensibilidad a fármacos en ancianos.

4. ALERGIA E INFLAMOSOMAS

Los inflammasomas son complejos multiproteicos formados en el citosol de células del sistema inmunológico innato después de la activación de los receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR) por patógenos y estructuras propias dañadas. Se conocen al menos 5 familias de PRRs que incluyen: los receptores tipo Toll (TLR), receptores de lectina de tipo C (CLR); receptores de tipo NOD (NLR), los receptores de tipo AIM2 y los receptores de helicasa de tipo RIG (RLR) (118,119).

La activación de los inflammasomas conlleva a su ensamblaje, promoviendo la activación de caspasa-1 responsable de la maduración proteolítica y la secreción de interleucinas proinflamatorias como la IL-1 β y la IL-18 (120) (Figura 9).

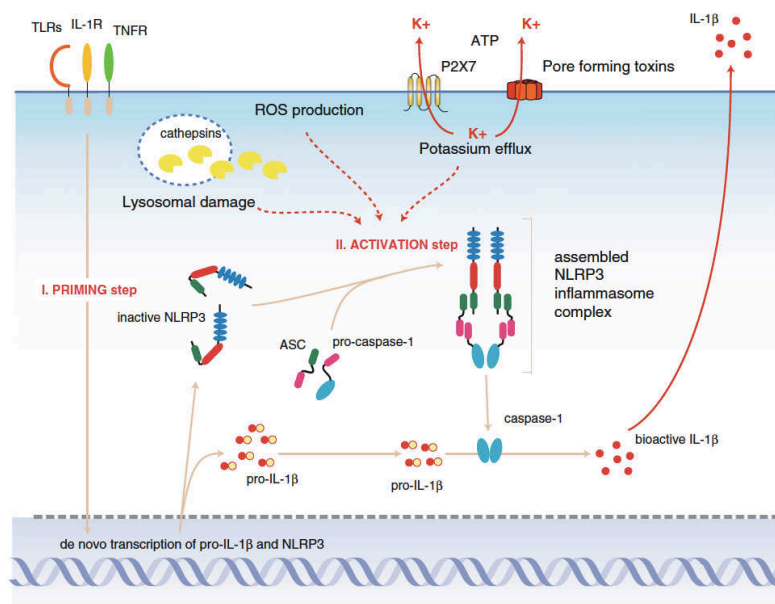


Figura 9. Biología de los inflammasomas.

Tomado de Cell Mol Life Sci 2011;68. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlar T, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions, pp. 765-83. Copyright 2015, con permiso de "Springer Nature" (120).

Se han caracterizado 4 tipos de NLR, siendo los NLRP3 los que hasta la fecha se han relacionado con diferentes procesos alérgicos como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxia y alergia a medicamentos. En estos procesos la IL-1 β sería la responsable de desencadenar y mantener la inflamación alérgica en los mastocitos (121).

Los inflammasomas y la respuesta de las células del sistema innato se ve modificada por acción hormonal. Los estrógenos inducen la expresión de TLR y estimulan la producción de IL-1 β en las células, en especial macrófagos y mastocitos, esta es la razón por la cual las mujeres sintetizan más citocinas que se mantienen por más tiempo y son las responsables de procesos inflamatorios celulares más prolongados (122).

Durante la inmunosenescencia los PRR se encuentran alterados con lo que disminuye la captura y procesamiento antigénico y en consecuencia la producción de citocinas (123).

5. COSTES DEL FALSO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS

En relación al análisis farmacoeconómico de pacientes alérgicos a betalactámicos, los datos existentes están la mayoría de las veces limitados a análisis parciales de costes; esto podría ser por la complejidad de conseguir muestras que sean comparables en términos de patología, gravedad, comorbilidades, etc. (124).

Se ha demostrado que los costes sanitarios de pacientes que manifiestan tener alergia a los BLs son mayores a los comparados con pacientes sin historia de alergia a estos fármacos, relacionado con el uso de antibióticos más caros, con espectro bacteriano más amplio como quinolonas y vancomicina, y también en relación con la aparición de cepas bacterianas multiresistentes (23,37).

Borch y col. (2006), hicieron un análisis descriptivo de los costes medios en la prescripción de antibióticos, concluyendo que los antibióticos administrados a pacientes alérgicos a BLs eran en promedio 15,5% más caros, con un costo promedio de 278€ en comparación con 119€ en pacientes no alérgicos (125).

De igual forma Irawati y col. (2006), analizaron los costes de pacientes ingresados por neumonía adquirida de la comunidad, demostrando que en los pacientes alérgicos los costes hospitalarios eran un 55,5% más altos (en especial en casos graves) y tenían estancias hospitalarias más largas (126).

Manzaneque y col. (2016), confirmaron el diagnóstico de alergia solo en el 3,2% de todos aquellos que referían serlo. En esta investigación, el falso diagnóstico de alergia a BLs originaba la prescripción inadecuada de otros antibióticos en el 80% de los casos, con un incremento medio en el costo del tratamiento del 49% (127).

El demostrado aumento del gasto sanitario ha promovido una serie de estudios que han derivado en la realización de guías que recomiendan el estudio alergológico a los pacientes que refieren ser alérgicos a BLs (37,49,128). Esta estrategia ha demostrado ser coste-

efectiva y ha logrado disminuir el uso de vancomicina (58,128–131).

HIPÓTESIS

1. Los pacientes que manifiestan ser alérgicos a BLs resultaran negativos en el estudio alergológico y se descartará el diagnóstico.
2. La inmunosenescencia puede derivar en la tolerancia a BLs en aquellos pacientes que tenían diagnóstico confirmado por un estudio alergológico en el pasado.
3. El coste del tratamiento con antibióticos de pacientes ingresados > 80 años será menor si se usan BLs.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Estimar la prevalencia real de alergia a betalactámicos en pacientes mayores de 60 años que fueron ingresados en el Servicio de Medicina Interna, la Unidad de Enfermedades Infecciosas o remitidos a consulta de Alergología para evaluación ante la sospecha de alergia a este grupo de antibióticos.
2. Determinar si los pacientes con diagnóstico confirmado por estudio alergológico en el pasado eran capaces de tolerar los BLs en el momento actual.
3. Demostrar la reducción de los costes en el tratamiento con antibióticos tras desestimar el diagnóstico de alergia a BLs en pacientes > 80 años ingresados en el Servicio de Medicina Interna o en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la diferencia en la prevalencia de alergia a betalactámicos entre ancianos de la tercera y cuarta edad.
2. Evaluar las posibles causas que pudieran afectar los resultados del estudio alérgico.
3. Comparar entre los diferentes grupos de edad las reacciones alérgicas a betalactámicos comunes a BPO o reacciones selectivas a las cadenas laterales.
4. Comprobar la tolerancia a betalactámicos en los pacientes con resultados negativos en las pruebas alérgicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de corte transversal, observacional y descriptivo en el que se realizó el estudio alergológico a pacientes diagnosticados de alergia a betalactámicos atendidos en el Hospital General Universitario de Alicante y en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid.

2. POBLACIÓN

Estudiamos pacientes mayores de 60 años con antecedentes de RHS a BLs admitidos en el Servicio de Medicina Interna, en la Unidad de Enfermedades Infecciosas o que asistieron para evaluación en los Servicios de Alergia del Hospital General Universitario de Alicante y en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid.

En el Hospital General Universitario de Alicante no hay Servicio de Geriatría, por lo que previo al inicio del estudio analizamos los datos proporcionados por el Departamento de Estadística e Información, estimando que el 60% de los pacientes geriátricos ingresaban en las Unidades que se seleccionaron para el estudio.

Los pacientes se clasificaron según su edad en dos grupos, tomando como línea de corte publicaciones previas donde definían la tercera y la cuarta edad (132):

- **Grupo A:** en el que se incluyeron personas en la tercera edad, es decir, aquellos con edades entre 60 y 79 años.

- **Grupo B:** conformado por pacientes en la cuarta edad, es decir, igual o mayor de 80 años.

3. PERIODO

EL período para la realización del estudio fue de 24 meses: iniciando en noviembre de 2015 hasta noviembre de 2017.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con edad igual o mayor de 60 años con alerta de alergia a cualquier betalactámico en su historial médico.
- Ingreso hospitalario a cargo del Servicio de Medicina Interna o la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante o derivados a la consulta externa de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante o el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el Consentimiento Informado.

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes en condición de paliativos, con esperanza de vida menor de 6 meses.
- Pacientes en condiciones clínicas graves por cualquier causa que pudieran fallecer durante el ingreso.
- Negativa a participar en el estudio, que no firmaran el Consentimiento Informado

o que decidieran abandonar el estudio.

6. ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados de dos grupos:

1. Los pacientes previamente diagnosticados como alérgicos a BLs admitidos en los Servicios participantes, así como aquellos que presentaron RHS a BLs durante el ingreso hospitalario.
2. Pacientes que fueron remitidos a consultas externas de Alergología para ser evaluados con la sospecha de alergia a BLs.

7. ESTUDIO ALERGOLOGICO

Historial Clínico

Realizamos una historia clínica detallada siguiendo las pautas del grupo de interés de alergia a medicamentos de la EAACI (Anexo A), esta incluyó preguntas referentes al fármaco involucrado, vía de administración (oral, intravenosa o intramuscular), reacciones previas al fármaco, descripción detallada de los síntomas, órganos involucrados y gravedad de la reacción. Además se consideró el intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas, el tiempo de duración del tratamiento antes del inicio de la reacción, la respuesta al mismo y el tiempo transcurrido entre la aparición de las reacciones y la aparición de los síntomas (79).

Clasificación de reacciones.

Siguiendo las pautas de la EAACI, las RHI fueron aquellas que aparecieron en un lapso menor a una hora desde la exposición al fármaco, siendo sugestiva de ser mediada por IgE la presencia de los siguientes síntomas: prurito sistémico, exantema generalizado, urticaria, angioedema, hipotensión arterial, rinitis, broncoespasmo, tos, edema laríngeo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de conciencia. En el caso de dos o más órganos implicados, se consideró el diagnóstico de anafilaxia (14).

Las RHNI fueron aquellas que aparecieron en cualquier momento después de haber pasado una hora de la ingesta del antibiótico. Dentro de estas categorías se incluyeron: exantema maculopapular, urticaria no inmediata, vasculitis, exantema fijo medicamentoso e incluso reacciones más graves como TEN, SJS, DRESS, AGEP y el exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos (SDRIFE) entre otros. No se incluyeron en nuestro estudio reacciones específicas de órganos como hepatitis, insuficiencia renal, neumonitis, anemia, neutropenia, trombopenia (13).

Antes de iniciar el estudio los pacientes y/o sus representantes legales fueron informados sobre el riesgo/beneficio asumido al realizar las PC y las PECM, y fue imprescindible obtener el consentimiento informado por escrito.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital (CEIC PI2014/53).

Pruebas Cutáneas

Las PC se iniciaron con el prick que se consideró positivo si aparecía una pápula mayor de

3 mm rodeada de eritema en un intervalo de 15 a 20 minutos después de su realización. En caso de resultados negativos, se procedió a la realización de las pruebas intradérmicas en las que se inyectó 0,02 ml de solución de cada BL con lectura en el mismo intervalo de tiempo. Como controles positivo y negativo se usó histamina y suero fisiológico respectivamente, en caso de ausencia de respuesta a la histamina se consideró que la prueba estaba inhibida y en consecuencia los resultados no pudieron ser interpretados. Por su parte, las pruebas intradérmicas se consideraron positivas si había un aumento superior a 3 mm de la pápula de la inyección inicial rodeada de eritema (29,133).

En el caso de una historia clínica indicativa de una RHNI, se hicieron lecturas a las 24 y 48 horas después de la realización de las PC. En todos los casos, recomendamos a los pacientes monitorizar la respuesta tardía por un período de hasta una semana después de haber hecho las PC.

Reactivos para las pruebas cutáneas

De acuerdo a recomendaciones previas, las PC fueron realizadas a concentraciones no irritantes de cada BL, diluidas varias veces en relación 1:10 a la concentración anterior en aquellos casos con síntomas severos (Tabla 2)(29,88,106,133–137). Estas se realizaron en el antebrazo con los siguientes determinantes alérgicos a la penicilina: Bencilpeniciloilo-poli-L-lisina (PPL a $5 \times 10^{-5}M$) y mezcla de determinantes menores (MDM a $2 \times 10^{-2}M$); (ambas provistas por Diater[®], Madrid, España), Penicilina G (Laboratorios ERN[®]), Ampicilina (Laboratorios Normon[®]), Amoxicilina (Laboratorios GSK[®]), Amoxicilina/ácido clavulánico

(Laboratorios Normon®), Cefazolina (Laboratorios Normon®), Cefotaxima (Laboratorios Normon®) y Meropenem (Laboratorios Kern Pharma®).

Cuando otros BLs estaban implicados como causantes de la reacción, también se incluyeron en las PC, estos fueron: ácido clavulánico (Laboratorios Diater®, Madrid, España), Ceftriaxona (Laboratorios Normon®), Cefuroxima (Laboratorios Normon®), Imipenem/Cilastatina (Laboratorios Pfizer®), Piperacilina/tazobactam (Laboratorios Mylan®) y Cloxacilina (Laboratorios Normon®).

Fármaco	Prick	ID final
Penicilina G (UI/ml)	10000	10000
PPL (M)	5x10 ⁻⁵	5x10 ⁻⁵
MDM (M)	2x10 ⁻²	2x10 ⁻²
Ampicilina (mg/ml)	20	20
Amoxicilina (mg/ml)	20	20
Cefotaxima (mg/ml)	20	20
Cefazolina (mg/ml)	20	20
Amoxicilina Clavulánico (mg/ml)	20	20
Meropenem (mg/ml)	20	20
Cloxacilina (mg/ml)	20	20
Ceftriaxona (mg/ml)	20	20
Cefuroxima (mg/ml)	20	20
Piperacilina/tazobactam (mg/ml)	20	20
Imipenem/Cilastatina (mg/ml)	20	20
Ácido clavulánico (mg/ml)	20	5

PPL, Bencilpeniciloilo-poli-L-lisina; MDM, Determinantes menores de penicilina.

El texto en negrita señala aquellos BLs que se usaron de forma puntual por ser el involucrado en la reacción (29,88,106,133–137).

Tabla 2. Concentraciones recomendadas para la realización de las pruebas cutáneas con BLs.

La especificidad de los BLs mencionados anteriormente la comprobamos en un grupo

control de 20 pacientes con edades y entidades clínicas similares a los de aquellos incluidos en el estudio, demostrando que las concentraciones usadas no eran irritantes.

Los antibióticos para las pruebas fueron preparados y dispensados en viales por el Servicio de Farmacia Hospitalaria diluyendo el medicamento en solución salina en condiciones estériles de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Cada vial se utilizó el mismo día de su preparación.

Almacenamiento de suero

Además de las PC, se realizó una punción venosa de la que se obtuvieron 10 ml de sangre que se centrifugó y se separó el suero que fue almacenado. Todas las muestras se mantuvieron a -80°C hasta su análisis.

IgE total e IgE específicas

La cuantificación de la IgE total se llevó a cabo mediante un inmunoensayo disponible comercialmente siguiendo las instrucciones de los fabricantes (Inmunoensayo Elecsys IgE II[®], Roche Diagnostics, USA), se consideró que los valores estaban elevados cuando eran > 100 UI/ml.

Las sIgE fueron cuantificadas mediante el inmunoensayo ImmunoCAP[®] (Thermo Fisher Scientific, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se probaron los siguientes determinantes: PG, PV, Amy, AXy y CE, considerando positivos valores ≥ 0.35 kU/L.

Para evaluar la interferencia de los niveles de IgE total en los resultados de las sIgE, se cuantificaron estas inmunoglobulinas en un grupo control de pacientes no alérgicos, con tolerancia demostrada a BLs, con edades y entidades clínicas similares a los de aquellos incluidos en el estudio.

Aquellos casos con sIgE positivas y PC o PECM positivas se consideraron verdaderos positivos, mientras que aquellos pacientes con sIgE positivas pero con PC y PECM negativas se consideraron falsos positivos.

Pruebas de Exposición Controlada con Medicamentos

Con base en la historia clínica y el resultado de las PC, se realizaron las PECM, en aquellos pacientes que tenían afecciones médicas que limitaban la vía oral, se utilizó la vía intravenosa como se detalla a continuación.

De acuerdo con el fármaco involucrado en la reacción inicial y las necesidades de tratamiento, la PECM se realizó con penicilina V, amoxicilina, ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cloxacilina, cefditoreno, cefuroxima, meropenem o piperacilina/tazobactam (Tabla 3).

En aquellos pacientes que tuvieron una reacción con PN, excepto en el caso que el paciente necesitara ser tratado con ésta, realizamos la PECM con Ax, considerando que este es el BL más usado, válido para identificar reacciones cruzadas comunes BPO y reacciones específicas a la cadena lateral (88). En aquellos pacientes que reaccionaron con otros BLs

diferentes a los incluidos en la batería habitual, tras obtener resultados negativos en las PC, se realizó la PECM con el fármaco implicado.

Fármaco (vía)	Dosis 1 (mg)	Dosis 2 (mg)	Dosis 3 (mg)	Dosis acumulada (mg)
Penicilina V (VO)	5	50	445	500
Amoxicilina (VO)	5	50	445	500
Ampicilina (VO)	5	50	445	500
Amoxicilina/ácido clavulánico (VO)	5	50	445	500
Cloxacilina (VO)	5	50	445	500
Cefditoreno (VO)	5	50	445	500
Cefuroxima (VO)	5	50	445	500
Meropenem (IV)	5	50	445	500
Piperacilina/tazobactam (IV)	40	400	3560	4000

VO, vía oral; IV, intravenosa.

Tabla 3. Protocolo de Prueba de Exposición Controlada con Medicamentos.

En pacientes con una historia clínica sugestiva de ser mediada por IgE, se realizó una PECM simple ciego con placebo (oral o intravenosa), comenzando con 1/100 de la dosis terapéutica, seguido de un aumento de la dosis de diez veces, hasta alcanzar una dosis acumulada de 500 mg y en caso de buena tolerancia se descartó el diagnóstico de alergia.

Si la historia era compatible con una RHNI, después de obtener PC negativas, se administró una dosis única de 100 mg por vía oral. En ausencia de respuesta a las 48 horas, se procedió

a administrar la dosis terapéutica completa (63), en caso de buena tolerancia, el tratamiento con esa dosis terapéutica se administró a los pacientes durante 3 días siguiendo la posología habitual (138).

La selección del BL para la PECM se realizó de acuerdo con la historia clínica. En caso de no reaccionar durante o después de completar el tratamiento, se descartó el diagnóstico de alergia a los BLs.

Siguiendo las recomendaciones de Park y col, y otros grupos (86,87,133), los pacientes con PC positivas no fueron expuestos nuevamente al fármaco, debido al riesgo de desencadenar una RHI, incluyendo anafilaxia.

Cada paciente fue monitorizado cuidadosamente durante todo el procedimiento, en el Hospital de día Polivalente con el equipo necesario y personal capacitado para el manejo de posibles reacciones no deseadas e inesperadas.

Siguiendo recomendaciones previas, no fueron expuestos nuevamente a BLs pacientes con antecedentes de RHNI graves debido a que este procedimiento está contraindicado en estos casos (57,73,139).

Retestamiento

A los sujetos con RHS sugestivas de ser mediadas por IgE que resultaron negativos en las PC, se les realizó la PECM con el betalactámico seleccionado y los que tuvieron buena tolerancia al antibiótico administrado fueron reevaluados en un período de 4 a 6 semanas

después de la provocación para repetir las PC (retestamiento) con la finalidad de excluir una nueva sensibilización (29).

8. ANÁLISIS DE COSTES

Para este análisis se analizaron los datos de pacientes > 80 años ingresados en el Servicio de Medicina Interna y en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante. Primero se calcularon los costes del tratamiento de acuerdo a los días de hospitalización (coste antibiótico diario*días de estancia hospitalaria) para cada enfermedad, luego agrupamos los pacientes de acuerdo a la enfermedad por la que fueron ingresados y se calcularon los costes medios de tratamiento para cada una de las patologías (*coste real*) que se comparó con las medias del coste teórico y del coste calculado. El valor de los costes se expresó en euros (33,140) (Tabla 4).

Para el análisis de los costes fueron excluidos aquellos pacientes que no precisaron antibióticos durante el ingreso hospitalario.

El costo de cada antibiótico fue proporcionado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Tipo de coste	Descripción	Valor en €
Real	Coste total de los antibióticos realmente prescritos para cada paciente (no betalactámicos).	Media de los costes para cada enfermedad
Teórico	Coste total de los antibióticos BLs que podrían haber sido empleados de acuerdo a protocolos terapéuticos españoles en los que se recomienda el antibiótico de elección y los días que deben usarse (140,141).	
Calculado	Es el coste teórico (betalactámico de elección para cada enfermedad), ajustado a los días reales que cada paciente fue tratado.	

Tabla 4. Costes calculados en el análisis parcial de coste de tratamiento con antibióticos en la cuarta edad.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicaron pruebas estadísticas descriptivas para el análisis de las características del paciente, incluidas las medias, las desviaciones estándar (DE), las medianas y los rangos intercuartílicos 25-75 (IQ₂₅₋₇₅).

Las diferencias entre las medias se evaluaron mediante la prueba de la t de Student para datos no apareados cuando la muestra siguió una distribución normal, por U-Mann Whitney cuando no lo hacían. En el caso de muestras apareadas que no siguieron una distribución normal, se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se aplicó la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fischer para los porcentajes. La probabilidad de ser finalmente alérgico o no se realizó mediante el análisis de regresión logística múltiple utilizando todas las variables cuantitativas y cualitativas utilizadas en el estudio.

La prueba de MCAR Little se utilizó para determinar si los datos perdidos seguían la misma

distribución que los completos. Se hicieron múltiples imputaciones multivariadas por ecuaciones encadenadas y se estimó un modelo de regresión logística multivariable.

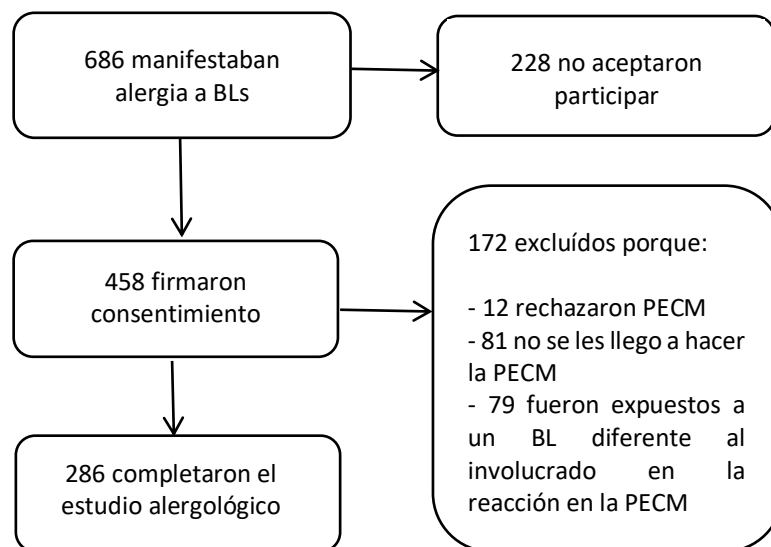
El programa SPSS versión 25 (IBM, USA) y el paquete R versión 3.5.1 se utilizaron para realizar los análisis estadísticos. Para todos los resultados, un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

1. MUESTRA

De un total de 1362 pacientes (686 en el grupo A y 676 en el grupo B) que manifestaban ser alérgicos a BLs, el 62% aceptó participar y el estudio alergológico se completó en 565 casos (286 del grupo A y 279 del grupo B) (Figura 10).

Grupo A (pacientes 60-79 años)



Grupo B (pacientes >80 años)

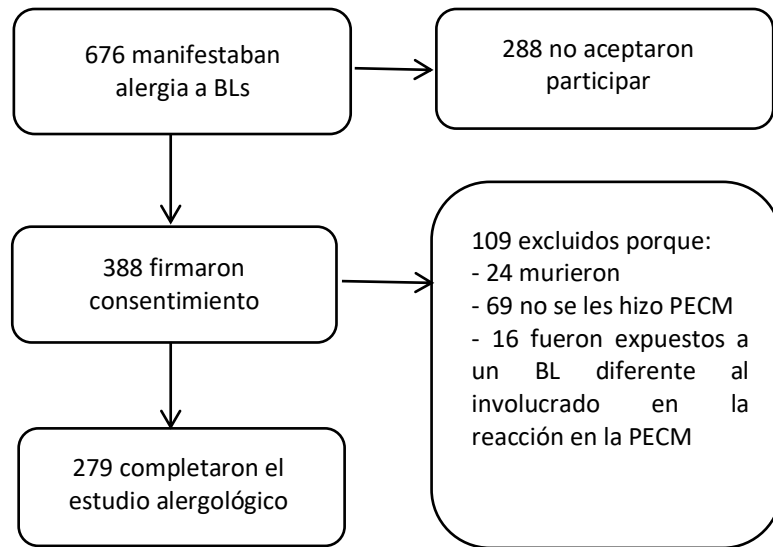


Figura 10. Algoritmo de inclusión de la población estudiada.

2. ESTUDIO ALERGOLÓGICO

Características epidemiológicas de la población

En el grupo A la mediana fue de 67 ± 10 años, mientras que en el grupo B la mediana fue de 85 ± 6 años. El sexo femenino fue el más frecuente en ambos grupos ($p = 0,03$). La mayoría de los pacientes eran españoles, mientras que procedían de otros países el 1% del grupo A (2 pacientes de otras zonas de Europa y 1 de Latinoamérica) y 5,7% del grupo B (13 pacientes de otras zonas de Europa y 3 de Latinoamérica).

Los antecedentes de atopia (definida como la presencia de al menos una de las siguientes

condiciones: rinitis y/o conjuntivitis alérgica, asma, alergia alimentos, alergia a himenópteros) fueron más frecuentes en el grupo A ($p < 0,01$). Por su parte no encontramos diferencias en alergia a otros medicamentos entre los grupos (Tabla 5).

Características	Grupo A (n= 286)	Grupo B (n= 279)	<i>p</i>
Edad (años)			
Mediana	67	85	
IQ ₂₅₋₇₅	10	6	
Sexo, n (%)			
Mujeres	189 (66,1)	207 (74,2)	0,03
Lugar de origen, n. (%)			
España	283 (98,9)	263 (94,3)	0,02
Otros países*	3 (1)	16 (5,7)	
Atopia, n (%)[†]			
Si	107 (37,4)	48(17,2)	<0,01
Alergia a otros medicamentos, n (%)			
Si	69 (24,1)	59 (21,1)	0,35

*Incluye otros países en Europa y Latinoamérica.

[†]Atopia: presencia de al menos una de las siguientes condiciones: rinitis y/o conjuntivitis alérgica, asma, alergia alimentos, alergia a himenópteros.

Tabla 5. Características epidemiológicas de los pacientes estudiados.

Características temporales de la reacción inicial

El intervalo de tiempo entre la aparición de la reacción inicial y la realización del estudio fue más corto en el grupo A con una mediana de 5 años en comparación con el grupo B que tenía una mediana de 30 años ($p < 0,01$).

Los datos clínicos mostraron que el 88,8% de los pacientes del grupo A y el 54,5% del grupo

B proporcionaron información detallada sobre los síntomas que presentaron en la reacción inicial, y esto nos permitió clasificar las reacciones de hipersensibilidad en inmediatas y no inmediatas. No se proporcionó información precisa de las reacciones en 11,2% de los pacientes en el grupo A y 45,6% en el grupo B ($p < 0,01$) (Tabla 6).

Características clínicas	Grupo A (n= 286)	Grupo B (n= 279)	<i>p</i>
Hace cuánto tiempo ocurrió la reacción (años)			
Mediana	5	30	<0,01
IQ ₂₅₋₇₅	34.5	30	
Clasificación de la reacción, n (%)			
Inmediata	149 (52,1)	101 (36,2)	0,12
No inmediata	105 (36,7)	51 (18,3)	
No recuerda	32 (11,2)	127 (45,6)	<0,01
Confirmados como alérgicos en el pasado			
Si	22 (7,7)	7 (2,5)	0,21

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes estudiados.

En relación a los antibióticos involucrados en la reacción inicial, hubo una clara diferencia en el fármaco implicado entre ambos grupos: las aminopenicilinas (amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y ampicilina) fueron más frecuentes en el grupo A (54,5%; $p < 0,01$), mientras que la bencilpenicilina fue más frecuente en el grupo B (59,8%; $p < 0,01$) (Tabla 7).

Identificamos 29 pacientes (22 casos del grupo A y 7 del Grupo B) que habían sido estudiados por un Alergólogo en el pasado y tenían confirmado el diagnóstico de alergia a

BLs por PC y/o PECM. De estos, 16 casos del grupo A y 4 del grupo B fueron RHI. Por su parte, los pacientes con RHNI, 6 del grupo A y 3 del grupo B resultaron negativos en la lectura tardía de las pruebas cutáneas y el diagnóstico se basó en la PECM en la que todos desarrollaron un EMP tras la exposición al fármaco.

BL implicado	Grupo A (n = 286) n (%)	Grupo B (n = 279) n (%)	p
Penicilina	96 (33,6)	167 (59,8)	<0,01
Amoxicilina	82 (28,7)	20 (7,2)	
Amoxicilina/acido clavulánico	73 (25,5)	18 (6,5)	<0,01
Ampicilina	1 (0,3)	0	
Cloxacilina	1 (0,3)	3 (1,1)	0,30
Ceftriaxona	20 (7)	4 (1,4)	0,01
Cefazolina	2 (0,7)	0	0,16
Cefuroxima	2 (0,7)	0	0,16
Meropenem	0	4 (1,4)	0,04
Imipenem	0	2 (0,7)	0,15
Piperacilina/tazobactam	1 (0,3)	1 (0,4)	0,98
No recuerda	8 (2,8)	60 (21,5)	<0,01

Tabla 7. Betalactámicos implicados en la reacción inicial.

Características clínicas de la reacción inicial

Según la historia clínica, la piel fue el órgano más afectado, siendo la urticaria y el prurito las manifestaciones clínicas más frecuentes en el grupo A (33,2% y 14,7% respectivamente); ($p < 0,01$), por su parte el EMP predominó en el Grupo B (20,8%); ($p < 0,01$). Con respecto a

la afectación en otros órganos los vómitos fueron más frecuentes en el grupo B (3,2%; $p = 0,01$). Finalmente, la anafilaxia se informó en el 15,4% de los pacientes del grupo A y en el 3,2% del grupo B ($p < 0,01$) (Figura 11).

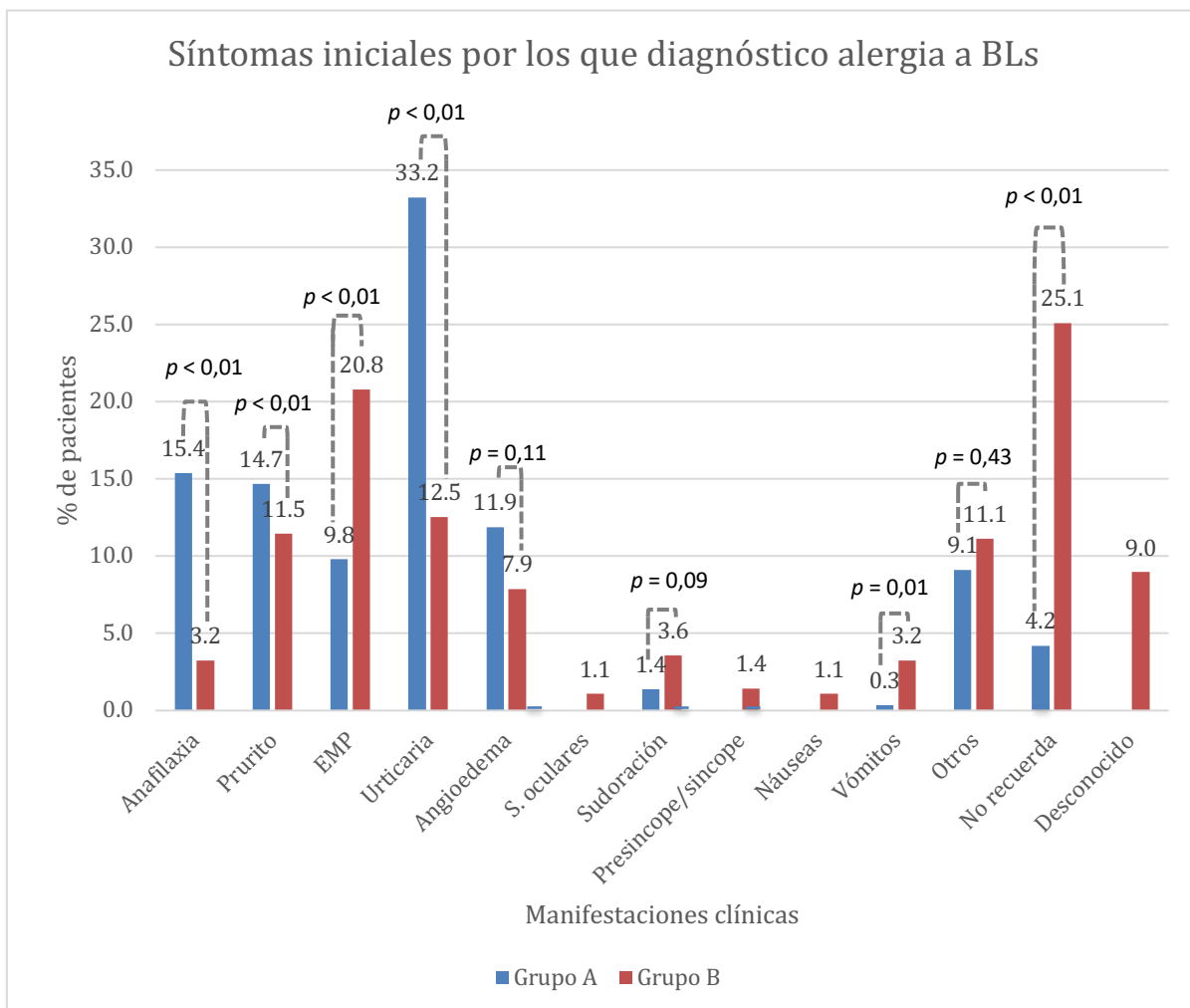


Figura 11. Manifestaciones clínicas durante la reacción de hipersensibilidad inicial.

Pruebas Cutáneas

Las PC se realizaron en 552 pacientes, 285 del grupo A y 267 del grupo B con resultados positivos en 17,8% y 2,9% respectivamente ($p < 0,01$).

Las PC fueron realizadas a los 29 pacientes que tenían diagnóstico confirmado por un alergólogo en el pasado y en ningún caso resultaron positivas.

La histamina estuvo inhibida en 4 pacientes del grupo B, pero en ninguno de los pacientes del grupo A. Para el análisis se excluyeron aquellos pacientes en los que las PC no se habían hecho o estaban inhibidas (Tabla 8).

Resultados PC	Grupo A (n= 286)	Grupo B (n= 279)	p
	n (%)	n (%)	
Positivas	51 (17,8)	8 (2,9)	<0,01
Negativas	234 (81,8)	255 (91,4)	
No hechas	1 (0,3)	12 (4,3)	
Inhibidas	0	4 (1,4)	

Tabla 8. Resultados de las pruebas cutáneas.

Los antibióticos a los cuales reaccionaron los pacientes se dividieron en aquellos con resultados positivos al menos a dos de los siguientes determinantes antigénicos: PN, BPO-PPL, MDM, Ax o Amp, los cuales resultaron positivos en 51% y 87,5% en los grupos A y B respectivamente ($p < 0,01$); y reacciones a solo uno de los siguientes: Ax, Amp o Ax/clv los cuales fueron más frecuentes en el grupo A (39,2%) que en el grupo B (12,5%; $p < 0,01$).

Solo una baja proporción (7,8%) de los casos en el grupo A, pero ninguna del grupo B respondió a las cefalosporinas y una proporción muy baja (2%) fue positiva exclusivamente al ácido clavulánico en el Grupo A (Tabla 9).

Diecinueve (32%) pacientes con pruebas cutáneas positivas habían tenido la reacción inicial en un período superior a 15 años, de estos 13 (68%) fueron RHI, 3 (16%) RHNI y 3 (16%) no recordaban los detalles cronológicos.

En cuanto a la presentación clínica en pacientes con PC positivas, la anafilaxia fue la manifestación más frecuente en ambos grupos (48% y 62,5% respectivamente), sin diferencias estadísticas entre ellos.

	Determinantes antigénicos	Grupo A (n= 51) n (%)	Grupo B (n= 8) n (%)	p
Reacciones por BPO (al menos 2 resultados positivos entre los siguientes)	PN, PPL, MDM, Ax o Amp	26 (50,9)	7 (87,5)	<0,01
Aminopenicilinas (resultados positivos a solo uno de los siguientes)	Amp, Ax o Ax/clv	20 (39,2)	1 (12,5)	<0,01
Cefalosporinas	Cefazo/Cefota	1 (2)	0	-
	Cefur	1 (2)	0	
	Cefazo	2 (3,8)	0	
Selectiva a clavulánico	Ácido clavulánico	1 (2)	0	-

PN, penicilina; PPL, bencilpeniciloil-poli-L-lisina; MDM, determinantes menores de penicilina; Amp, ampicilina; Ax, amoxicilina; Ax/clv, Amoxicilina/ácido clavulánico; Cefazo, cefazolina; Cefota, cefotaxima; Cefur, cefuroxima.

Tabla 9. Determinantes antigénicos a los cuales reaccionaron los pacientes.

IgE total e IgE específicas

Se cuantificó la IgE total y las sIgE en 242 (84,6%) pacientes del grupo A y 252 (90,3%) del grupo B, sin encontrar diferencias estadísticas entre los grupos (Tabla 10).

	Group A (n=242)		Group B (n=252)		<i>p</i>
	Median	IQ ₂₅₋₇₅	Median	IQ ₂₅₋₇₅	
IgE Total (U/L)	67,3	172,6	54,4	118,92	0,1
sIgE PG (kU/L)	0,00	0,01	0,00	0,01	0,1
sIgE PV (kU/L)	0,00	0,02	0,01	0,04	0,08
sIgE Amy (kU/L)	0,00	0,00	0,04	0,04	0,06
sIgE AXy (kU/L)	0,02	0,02	0,03	0,03	0,07
sIgE CE (kU/L)	0,01	0,02	0,02	0,02	0,39

IgE, inmunoglobulina E; *sIgE*, *IgE* específica; *PG*, peniciloilo G; *PV*, peniciloilo V; *Amy*, ampiciloilo; *AXy*, amoxiciloilo; *CE*, cefaclor.

Tabla 10. IgE sérica total e IgE específicas a betalactámicos.

De las 494 pruebas realizadas, se identificaron 28 (5,7%) pacientes con resultados positivos: 20 en el grupo A y 8 en el grupo B.

En los pacientes del grupo A la alergia fue confirmada en 5 (2,1%) casos que tuvieron PC positivas; mientras que en los pacientes del grupo B solo confirmó en 2 (0,8%) casos: uno con pruebas cutáneas positivas y otro con antecedente de anafilaxia, IgE total normal e sIgE elevadas (Tablas 11 y 12).

Los 21 pacientes restantes (15 en el grupo A y 6 en el grupo B) se consideraron falsos positivos, ya que tuvieron PC y PECM negativas (Tablas 13 y 14). Seis de estos pacientes

formaban parte de los 29 casos que habían sido diagnosticados como alérgicos en el pasado (3 en el Grupo A y 3 en el Grupo B).

Grupo A (n=242)

Responsable	IgE total (U/ml)	slgE PG (kU/L)	slgE PV (kU/L)	slgE Amy (kU/L)	slgE AXy (kU/L)	slgE CE (kU/L)	PC	PECM
AX	78	<0,1	<0,1	0,49	<0,1	<0,1	+ PN	NH
AX/clv	18	5,54	4,86	4,15	1,35	NH	+ PPL	NH
Cefur	2929	0,42	0,32	0,38	0,4	0,18	+ Cefur	NH
PN	2027	5,84	4,97	3,19	2,78	0,29	+ PPL	NH
AX/clv	29	0,8	1,08	2,56	1,01	NH	+ PPL	NH

IgE, inmunoglobulina E; slgE, IgE específica; PG, peniciloilo G; PV, peniciloilo V; Amy, ampiciloilo; AXy, amoxiciloilo; CE, cefaclor; PC, pruebas cutáneas; PECM, prueba de exposición controlada con medicamentos; PN, penicilina; AX, amoxicilina; AX/clv, amoxicilina/ácido clavulánico; Cefur, cefuroxima; PPL, poli-L-lisina; NH, no hechos; + positivo.

Los resultados en negrita denotan valores positivos.

Tabla 11. Pacientes del grupo A con slgE elevada a betalactámicos verdaderos positivos.

Grupo B (n=252)

Responsable	IgE total (U/ml)	slgE PG (kU/L)	slgE PV (kU/L)	slgE Amy (kU/L)	slgE AXy (kU/L)	slgE CE (kU/L)	PC	PECM
PN	985.2	0,62	0,52	0,32	0,26	0,07	+ PN + AX + AM	NH
PN	23	2,67	2,12	7,41	6,43	ND	+MDM + PN	NH

IgE, inmunoglobulina E; slgE, IgE específica; PG, peniciloilo G; PV, peniciloilo V; Amy, ampiciloilo; AXy, amoxiciloilo; CE, cefaclor; PC, pruebas cutáneas; PECM, prueba de exposición controlada con medicamentos; PN, penicilina; AX, amoxicilina; AX/clv, amoxicilina/ácido clavulánico; Cefur, cefuroxima; PPL, poli-L-lisina; NH, no hechos; NR; no recuerda; + positivo; - negativo.

Los resultados en negrita denotan valores positivos.

Tabla 12. Pacientes del grupo B con slgE elevada a betalactámicos verdaderos positivos.

Grupo A (n=242)

Responsable	IgE total (U/ml)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	PC	PECM
NR	2956	0,46	0,48	0,45	0,19	0,19	-	- AX/clv
PNC	242,9	0,07	0,22	0,27	0,81	0,3	-	- AX
PNC	76,8	0,2	0,61	0,2	0,23	0,06	-	- AX
PNC	2940	0,15	0,2	0,26	0,47	0,54	-	- AX
PNC	1291	0,51	1,65	0,21	0,13	0,15	-	- AX
PNC	391,9	0,08	0,13	0,06	0,45	0,3	-	- AX
PNC	155,9	0,04	0,06	0,02	0,38	0,8	-	- AX
PNC	3083	0,25	0,37	0	0,4	0,43	-	- AX
PNC	1305	0,07	0,02	0,01	0,44	0,15	-	- AX
NR	2780	0,24	0,68	0,17	0,36	0,08	-	- AX/clv
NR	2210	0,07	0,1	0,42	0,15	0,19	-	- AX/clv
PNC	221	0,37	0,12	0,17	0,08	0,03	-	- AX
PNC	81	0,8	0,26	0,05	0,15	0,16	-	- AX
PNC	3535	0,09	0,12	0,32	0,52	0,44	-	- AX
PNC	1613	0,01	0,05	0,24	0,44	0,25	-	- AX

IgE, inmunoglobulina E; *slgE*, IgE específica; PG, peniciloilo G; PV, peniciloilo V; AMy, ampiciloilo; AXy, amoxiciloilo; CE, cefactor; PC, pruebas cutáneas; PECM, prueba de exposición controlada con medicamentos; PN, penicilina; AX, amoxicilina; AX/clv, amoxicilina/ácido clavulánico; Cefur, cefuroxima; PPL, poli-L-lisina; NH, no hechos; NR, no recuerda; + positivo; - negativo.

Los resultados en negrita denotan valores positivos.

Tabla 13. Pacientes del grupo A con *slgE* elevada a betalactámicos falsos positivos.

Grupo B (n=252)

Responsable	IgE total (U/ml)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	PC	PECM
PN	76,2	0,52	0,37	0,2	0,8	0,49	-	- Ax/clv
PN	327,5	0,84	0	0,04	0,04	0,01	-	- Ax/clv
PN	32,3	0,68	0,15	0	0,03	0,02	-	- Ax/clv
PN	111,3	0,44	0,31	0,04	0,06	0,01	-	- Ax/clv
PN	33	0,35	0,08	0,06	0,04	0,01	-	- Ax/clv
PN	43,3	0,03	0,11	0,16	0,36	0,14	-	- Ax/clv

IgE, inmunoglobulina E; *slgE*, *IgE específica*; *PG*, peniciloilo G; *PV*, peniciloilo V; *AMy*, ampiciloilo; *AXy*, amoxiciloilo; *CE*, cefaclor; *PC*, pruebas cutáneas; *PECM*, prueba de exposición controlada con medicamentos; *PN*, penicilina; *AX*, amoxicilina; *AX/clv*, amoxicilina/ácido clavulánico; *Cefur*, cefuroxima; *PPL*, poli-L-lisina; *NH*, no hechos; *NR*; no recuerda; + positivo; - negativo.
Los resultados en negrita denotan valores positivos.

Tabla 14. Pacientes del grupo B con slgE elevada a betalactámicos falsos positivos.

Comprobamos la relación entre los niveles totales de IgE y la positividad de las slgE al estudiar 20 controles (pacientes atópicos sin alergia a BLs) y objetivamos una correlación moderada entre la IgE total superior a 1000 U/L y la slgE a AXy ($r= 0,67$; $p<0,01$), además demostramos una correlación débil entre la IgE total superior a 1000 U/L y la slgE a PG pero sin significancia estadística y no demostramos otras correlaciones (Tabla 15).

	r	p
slgE PG	0,4	0,14
slgE PV	0,16	0,55
slgE AXy	0,67	0,006

IgE, *inmunoglobulina E*; *slgE*, *IgE específica*; *PG*, *peniciloilo G*; *PV*, *peniciloilo V*; *AMy*, *ampiciloilo*; *AXy*, *amoxiciloilo*

Tabla 15. Correlación entre los niveles de IgE total e slgE de PNG, PNV y AXy.

En el grupo A la sensibilidad de las slgE fue de 6,8%; la especificidad de 91,1%, el VPP 25% y el VPN 68,9%; en el grupo B la S=14,3%; E=97,5%; VPP=25% y VPN=95,1%.

Prueba de Exposición Controlada con Medicamentos

La PECM se realizó en 235 pacientes del grupo A (99,6% por vía oral) y en 270 pacientes del

grupo B (89,4% por vía oral y 10,4% por vía intravenosa).

De los 20 pacientes (16 del grupo A y 4 del grupo B) con antecedente de RHI y diagnóstico de alergia confirmado por un estudio alergológico en el pasado, todos toleraron la PECM. Con respecto a aquellos con RHNI (6 del grupo A y 3 del grupo B), 4 (todos del grupo A) tuvieron resultados positivos en la PECM.

Se comprobó la tolerancia a BLs en 89,4% y 97,8% respectivamente ($p < 0,01$). Los antibióticos causantes de la reacción y aquellos con los que fueron expuestos los pacientes se muestran en la tabla 16. Las reacciones durante la PECM fueron más frecuentes en el grupo A (10,6% Vs 2,2% respectivamente; $p = 0,007$).

Retestamiento

El retestamiento se realizó en 128 pacientes (84 del grupo A y 44 del grupo B), de los cuales el 58,6% tenía antecedentes de reacciones sugestivas de ser mediadas por IgE. Del total, solo dos pacientes (1,6%) tuvieron resultados positivos después de la PECM.

Finalización del estudio alergológico

Una vez finalizado el estudio alergológico, con base en los resultados de las PC y de las PECM comprobamos que 77 pacientes del grupo A y 15 pacientes del grupo B, que correspondieron al 26,9% y 5,4% respectivamente eran verdaderos alérgicos a BLs ($p < 0,01$) (Tabla 17). Las características de todos los pacientes alérgicos del grupo A se muestran en la tabla 18 y las del grupo B en la tabla 19.

Grupo A n = 286				Grupo B n =279			
BL responsable	n	BL usado en la PECM	Total	n	BL usado en la PECM	Total	
Penicilina	96	Amoxicilina	71	167	Penicilina	2	
		Amoxicilina/ac. clavulánico	18		Amoxicilina	107	
		PECM no realizada*	7		Amoxicilina/ac. clavulánico	49	
Amoxicilina	82	PECM no realizada*	1	20	Ampicilina	4	
		Penicilina	1		PECM no realizada*	5	
		Amoxicilina	52		Amoxicilina	13	
		Amoxicilina/ac. clavulánico	10		Amoxicilina/ac. clavulánico	3	
Amoxicilina/ ac. clavulánico	73	PECM no realizada*	19	18	Ampicilina	3	
		Amoxicilina	5		PECM no realizada*	1	
		Amoxicilina/ac. clavulánico	50		Amoxicilina/ac. clavulánico	17	
Ampicilina	1	PECM no realizada*	1				
Cloxacilina	1	PECM no realizada*	1	3	Cloxacilina	3	
Ceftriaxona	20	Cefuroxima	19	4	Cefditoreno	3	
		PECM no realizada*	1		Cefuroxima	1	
Cefazolina	2	PECM no realizada*	2				
Cefuroxima	2	Cefuroxima	1				
		PECM no realizada*	1				
Meropenem				4	Meropenem	4	
Imipenem				2	Meropenem	2	
Piperacilina/ tazobactam	1	Piperacilina/tazobactam	1	1	Penicilina	1	
No recuerda	8	Penicilina	1	60	Penicilina	33	
		Amoxicilina	6		Amoxicilina	22	
		PECM no realizada*	1		Ampicilina	3	
					PECM no realizada*	2	

PECM, prueba de exposición controlada con medicamentos. * PECM no realizada por tener pruebas cutáneas positivas.

Tabla 16. Antibiótico seleccionado para la prueba de exposición oral controlada con medicamentos.

Alérgicos*, n (%)	Grupo A (n= 286) n (%)	Grupo B (n= 279) n (%)	p
Positivos	77 (26,9)	15 (5,4)	<0,01
Negativos	209 (73,1)	264 (94,6)	

*Alérgico es definido como pacientes con pruebas cutáneas o pruebas de exposición controlada con medicamentos positivas.

Tabla 17. Alérgicos a BLs de acuerdo al resultado de PC, IgE, PCM y/o retestamiento.

#	Edad	Tiempo (años)	Responsable	Clínica	PC	IgE total (U/ml)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	PECM Atb	PECM R
1	61	2	AX/clv	Pru	+AX	66.9	0.03	0.04	0	0.05	0.01	NO	
2	63	0.25	Cefur	AE	-	189	0	0	0	0	0	Cefur	+NI
3	61	0.5	AX	Ana	+AX +AM	212.2	0.01	0.03	0	0.02	0.03	NO	
4	78	0.08	AX/clv	Urt	+ AX +AX/clv	2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
5	75	0.08	AX/clv	Pru	+ Clv	1871	0	0	0	0	0	PN AX Cefur	- - -
6	74	50	PN	NR	+ PN	27	0.33	0	0.22	0	0	NO	
7	71	4	Ceftx	EMP	+ Cefazo + Cefota	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NO	
8	71	0.16	AX	Ana	+ AX	156	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
9	73	0.08	PN	Urt	+ PN	68	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
10	72	15	AX	Urt	+ AX	175	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
11	60	0.08	AX	Ana	+ PN	78	<0.1	<0.1	0.49	<0.1	<0.1	NO	
12	77	0.08	AX	Urt	+ AX	88	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
13	63	40	PN	Pru	+ PN	5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
14	68	0.08	AX	Urt	-	26	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+ NI
15	68	0.08	AX/clv	Urt	-	4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX/clv	+I
16	76	0.08	AX/clv	Ana	+ PN	57	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
17	62	0.5	AX/clv	Ana	+ PN + AX	139	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
18	67	0.25	AX/clv	Urt	-	15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+ NI
19	61	20	AX	Ana	+ AX	27	0	0	0.14	0	0	NO	
20	70	0.08	AX/clv	EMP	-	27	0	0	0	0	0	AX	+ NI
21	60	0.08	AX	AE	-	1172	0.04	0.01	0.03	0.01	0.01	PN	+ NI
22	60	0.5	AX	AE	+AX	193.5	0.07	0.07	0	0.05	0.01	NO	
23	73	30	PN	Ana	+ PPL + PN	74	0	0	0	0	0	NO	
24	72	0.08	AX	Urt	+ PN	633	0	0	0	0	0	NO	
25	68	0.08	AX/clv	Urt	-	46	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+ NI

#	Edad	Tiempo (años)	Responsable	Clínica	PC	IgE total (U/ml)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	PECM Atb	PECM R
26	64	0.08	AX/clv	Ana	+ PN	151	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
27	77	0.5	AX/clv	Urt	+ PN	30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
28	60	0.08	AX	Ana	+ AX	40	0	0	0	0	0	NO	
29	64	26	AX	Ana	+ PN	149	0	0	0	0	0	NO	
30	67	60	AX	NR	-	374	0	0	0	0	0	AX	+ NI
31	67	20	NR	Urt	-	NH	NH	NH	NH	NH	NH	PN	+I
32	74	40	NR	Urt	+ PN + AX + AM	12	0	0	0	0	0	NO	
33	61	0.3	AX/clv	Pru	+ PN + AX + AM + AX/clv	82.6	0.01	0	0	0.23	0	NO	
34	61	40	PN	Ana	-	65	0	0	0	0	0	AX	+ NI
35	65	0.08	AX/clv	Ana	+ PPL + PN	42	0	0	0	0	0	NO	
36	69	0.08	AX/clv	Urt	+ PPL	18	5.54	4.86	4.15	1.35	NH	NO	
37	71	0.08	AX	EMP	-	7	0	0	0	0	0	AX	+ NI
38	70	2	AX/clv	EMP	-	78	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX/clv	+ NI
39	63	0.08	AX	EMP	-	212	0	0	0	0	0	AX	+ NI
40	75	40	AM	EMP	+AX	68.6	0.07	0.07	0	0.1	0.08	NO	
41	69	0.08	AX/clv	Ana	+AX/clv	508	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
42	61	0.08	AX/clv	Urt	+AX	63	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
43	63	40	AX	AE	-	117.5	0	0.03	0	0.02	0.02	AX	+ AX Retest
44	65	0.08	Cefur	Ana	+Cefur	2929	0.42	0.32	0.38	0.4	0.18	NO	
45	75	0.33	AX/clv	EMP	-	6	0	0	0	0	0	AX/clv	+ NI
46	67	0.33	AX/clv	Ana	+ AX	303	0	0	0	0	0	NO	
47	70	3	AX/clv	EMP	NH	29	0	0	0	0	0	AX/clv	+ NI
48	64	0.08	AX/clv	Ana	+ AX	102	0	0	0	0	0	NO	
49	73	50	PN	Ana	+ PPL + MDM + PN	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NO	
50	61	0.16	AX	Urt	-	951	0.08	0.03	0.04	0.01	0.01	AX	+I
51	73	40	PN	Urt	+PPL	2027	5.84	4.97	3.19	2.78	0.29	NO	
52	77	0.8	AX	Urt	+ PN	4	0	0	0	0	0	NO	
53	70	0.5	AX	Pru	+ PN	72	0	0	0	0	0	NO	
54	67	5	AX/clv	Urt	+PPL +MDM	102	0	0.01	0.03	0.05	0	NO	
55	72	6	AX	Ana	+ AX	58	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
56	70	0.5	AX/clv	Urt	+ PPL	29	0.8	1.08	2.56	1.01	NH	NO	
57	60	20	AX	Urt	-	46	0	0	0	0	0	AX	+ NI
58	76	0.33	AX	Ana	+ MDM + PN	280	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	

#	Edad	Tiempo (años)	Responsable	Clínica	PC	IgE total (U/ml)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	PECM Atb	PECM R
59	60	0.25	AX	Ana	-	104	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+I
60	64	1	<i>Clox</i>	Pru	+PPL	58.5	0	0	0	0.02	0	NO	
61	67	0.16	AX	Ana	+ AX	116	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
62	78	0.08	AX	Ana	+ PN + AX	65	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
63	61	0.08	<i>Cefazo</i>	Ana	+Cefazo	301	0.04	0.02	0.08	0.08	0.03	NO	
64	70	0.08	AX	Urt	+ AX	347	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
65	62	20	AX	Urt	-	215	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+I
66	67	0.08	AX	Urt	-	397	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+ NI
67	69	2	AX/clv	Ana	-	NH	NH	NH	NH	NH	NH	AX	+I
68	63	0.5	AX/clv	Ana	+AX	12.8	0	0	0	0.02	0	NO	
69	71	0.08	AX	Ana	+ AX	122	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
70	75	20	AX/clv	Ana	+ PPL + MDM + AX + Clv	2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
71	60	0.08	AX/clv	Urt	-	50	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+I
72	72	0.5	AX	EMP	-	256	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+ NI
73	70	0.5	<i>Pip/tb</i>	Urt	-	45	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	Pip/tb	+I
74	73	0.16	AX	EMP	-	2	0	0	0	0	0	AX	+ NI
75	63	5	<i>Cefazo</i>	Ana	+Cefazo	757	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
76	61	0.5	AX	Urt	+ AX	101	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
77	79	40	PN	EMP	+PN	132	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	

Los datos señalados en negrita indican resultados positivos.

Número de identificación del paciente; - negativo; + positivo; INH, inhibido; PECM, prueba de exposición controlada con medicamentos; Atb, antibiótico usado; R, resultados; +NI, PECM positiva con reacción de hipersensibilidad no inmediata; +I, PECM positiva con reacción de hipersensibilidad inmediata; PC, pruebas cutáneas; Retest, retestamiento; PN, penicilina; PPL, poli-L-lisina; AM, ampicilina; AX, amoxicilina; AX/clv, amoxicilina/ácido clavulánico; Pip/tb, piperacilina/tazobactam; Cefazo, cefazolina; Cefota, cefotaxima; Cefur, cefuroxima; Ceftr, ceftriaxona; Cefixi, cefixima; Cefdt, cefditoreno; Cefzt, ceftazidima; Clv, ácido clavulánico; Clox, cloxacilina; ME, meropenem; IgE, inmunoglobulina E; PG, peniciloilo G; PV, peniciloilo V; AMy, ampiciloilo; AXy, amoxiciloilo; CE, cefaclor; Ana, anafilaxia; AE, angioedema; Pru, prurito; Urt; urticaria; EMP, exantema maculopapular; Mar, mareos; NR, no recuerda; NH, no hechos.

Tabla 18. Características de los pacientes alérgicos en el grupo A (60-79 años).

#	Edad	Tiempo (años)	Responsable	Clinica	PC	IgE total (U/ml)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	PECM Atb	PECM R
1	86	0.5	<i>Ceftx</i>	EMP	-	421.4	0.01	0.04	0.05	0.08	0.02	Cefur	+NI
2	81	0.5	<i>AX</i>	EMP	-	118.3	0	0.01	0.03	0.04	0.03	AX	+NI
3	82	30	<i>PN</i>	Ana	+ PN + AX + AM	985.2	0.62	0.52	0.32	0.26	0.07	NO	
4	93	30	NR	Ana	+ AX	255.7	0.15	0.15	0.3	0.18	0.11	NO	
5	83	30	<i>PN</i>	Ana	+ PN	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	
6	81	60	<i>PN</i>	Ana	+ PPL	254.5	0.22	0.21	0	0.09	0.03	NO	
7	85	40	<i>PN</i>	Mar	-	2	0	0	0.18	0	0	PN	+I +Retest
8	84	30	<i>PN</i>	Pru	+ PN	4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
9	82	30	<i>PN</i>	AE	-	9	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	PN	+I
10	83	0.17	<i>Pip/tb</i>	EMP	-	24	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	PN	+D
11	82	50	<i>PN</i>	Diz	+MDM + PN	37	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
12	81	30	NR	NR	+ PN	10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
13	82	0.25	<i>AX/clv</i>	EMP	-	9	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX/clv	+I
14	88	0.08	<i>AX/clv</i>	Ana	ND	23	2.67	2.12	7.41	6.43	ND	NO	
15	80	0.08	<i>AX</i>	Ana	+ PN	12	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	

Número de identificación del paciente; - negativo; + positivo; INH, inhibido; PECM, prueba de exposición controlada con medicamentos; Atb, antibiótico usado; R, resultados; +NI, PECM positiva con reacción de hipersensibilidad no inmediata; +I, PECM positiva con reacción de hipersensibilidad inmediata; PC, pruebas cutáneas; Retest, retestamiento; *PN*, penicilina; *PPL*, poli-L-lisina *AM*, ampicilina; *AX*, amoxicilina; *AX/clv*, amoxicilina/ácido clavulánico; *Pip/tb*, piperacilina/tazobactam; *Cefazo*, cefazolina; *Cefota*, cefotaxima; *Cefur*, cefuroxima; *Ceftx*, ceftriaxona; *Cefixi*, cefixima; *Cefdt*, cefditoreno; *Ceftz*, ceftazidima; *Clv*, ácido clavulánico; *Clox*, cloxacilina; *ME*, meropenem; IgE, inmunoglobulina E; *PG*, peniciloilo G; *PV*, peniciloilo V; *AMy*, ampiciloilo; *AXy*, amoxiciloilo; *CE*, cefaclor; Ana, anafilaxia; AE, angioedema; Pru, prurito; Urt; urticaria; EMP, exantema maculopapular; Mar, mareos; NR, no recuerda; NH, no hechos.

Los datos señalados en negrita indican resultados positivos.

Tabla 19. Características de los pacientes alérgicos en el grupo B (>80 años).

Para evaluar factores que pudieran influir en estos resultados hicimos un análisis multivariante demostrando que la edad (la menor edad) es un factor de riesgo para presentar alergia a los BLs corregido por sexo, atopía, alergia a otros fármacos e IgE a AXy

($p < 0,01$) (Tabla 20).

Factores influyentes	OR	IC95%	p
Edad	0,12	0,07-0,23	<0,01
Sexo	0,94	0,56-1,58	0,81
Atopia	0,58	0,33-1,01	0,06
Alergia a otros medicamentos	0,49	0,25-1,10	0,06
slgE AXy	1,11	0,89-1,37	0,35

Tabla 20. Análisis multivariante de los análisis influyentes en el diagnóstico de alergia a BLs.

Coste de los antibióticos

En total se analizaron los costes de los antibióticos administrados a 97 (83,6%) de 116 pacientes durante el ingreso hospitalario. Se observó que la media del coste teórico del tratamiento con BLs fue mayor al coste real en el tratamiento de la enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EPOC) reagudizada, sepsis de origen respiratorio y sepsis de origen urinario ($p=0,007$, $p=0,05$ y $p=0,04$, respectivamente), sin embargo, al hacer el análisis de los costes calculados esta diferencia desaparecía ($p=0,07$; $p=0,67$ y $p=0,49$ respectivamente) (Tabla 21).

	Costo real antibióticos (media en €)	Costo teórico (media en €)	p	Costo calculado (media en €)	p
Colangitis	55,04	16,8	0,38	9,6	0,3
Colecistitis	173,8	16,8	0,43	8	0,4
Diverticulitis	29,91	80,7	0,18	153,33	0,33
EPOC reagudizado	5,57	24	0,007	17,6	0,07
Gastroenteritis aguda	41,99	8,1	0,28	14,4	0,37
Infección cutánea	42,02	12	0,1	13,07	0,11
Infección respiratoria/NAC	18,49	19	0,97	11,16	0,62
Infección urinaria no complicada	39,18	7,98	0,17	5,6	0,13
Pielonefritis	8,1	15,96	0,38	3,42	0,37
Sepsis origen cutáneo	93	161,4	0,54	72,63	0,87
Sepsis origen respiratorio	62,73	161,4	0,05	86,08	0,67
Sepsis origen urinario	33,1	161,4	0,04	59,18	0,49

Tabla 21. Comparación de los costes medios del tratamiento con betalactámicos de acuerdo a cada enfermedad.

DISCUSIÓN

PREVALENCIA REAL DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Considerando que uno de los principales problemas en la población geriátrica son las infecciones bacterianas, derivadas de la disminución de la inmunidad humoral y celular (111,113,115,116), estos pacientes son especialmente susceptibles de ser tratados con antibióticos. En esta investigación observamos que un número significativo de pacientes, principalmente en el grupo de mayor edad, habían sido tratados con BLs (a pesar de tener alertas activadas en su historia médica), sin haberse informado ninguna reacción adversa. Estas observaciones fueron comunicadas previamente por nuestro grupo (112) y refrendan los hallazgos de otros grupos tanto en América como en Europa que han destacado la importancia de eliminar el falso diagnóstico de alergia a BLs (31,46,89,142–148), porque se evitaría tratar a los pacientes con antibióticos más tóxicos, más costosos y relacionados con la aparición de cepas bacterianas multiresistentes (23,37,58,130).

Nuestro primer objetivo fue establecer la prevalencia real de alergia a BLs en nuestra población, además comparar las diferencias entre los dos grupos de pacientes estudiados, el primero en la tercera edad (de 60 a 79 años) y el segundo en la cuarta edad (>80 años). La mayoría de los participantes habían sido etiquetados como alérgicos con base a las manifestaciones clínicas, sin una evaluación por un alergólogo, así que hicimos el estudio alergológico descrito en detalle en secciones previas y que finalizó con la PECM como prueba inequívoca de alergia o tolerancia a estos antibióticos.

Con respecto a la atopia, esta condición fue más frecuente en la población más joven (37,4% vs 17,2% respectivamente; $p < 0,01$), estos hallazgos son concordantes con publicaciones previas en las que se confirma que la rinitis alérgica, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica disminuyen con la edad (149–151). En el caso del asma, aunque la incidencia de esta enfermedad incrementa con la edad, ocurre a expensas de una respuesta no T2, con lo cual los mecanismos de sensibilización frente a alérgenos y producción de anticuerpos no es el mecanismo fundamental y un desbalance del sistema inmunológico motivado al envejecimiento justificaría la enfermedad (152).

El sexo femenino predominó en ambos grupos, lo que está en consonancia con publicaciones previas en la que se destaca una mayor prevalencia e incidencia de alergia a BLs en este género (38,45). Una posible explicación del predominio en el sexo femenino puede ser la presencia de inflamomas que por exposición crónica a estrógenos induciría una inflamación más persistente en los mastocitos aumentando las enfermedades alérgicas en este grupo (121,122,153).

Finalmente, ambos grupos tuvieron una prevalencia elevada de alergia a otros medicamentos (24,1% y 21,1% respectivamente; $p = 0,35$) si se compara con la población general que se calcula oscila entre un 6 y 15% (15). Este punto es muy interesante porque va en línea con estudios previos que concluyen que la prevalencia de alergia a medicamentos aumenta con la edad (38,154), sin embargo debemos señalar que la información de esos estudios, así como la mostrada por nosotros en este aspecto está

basada en aquello que dicen los pacientes y no necesariamente confirmado por un estudio alergológico.

En nuestro estudio, un total de 286 pacientes entre 60 a 79 años y 279 mayores de 80 años completaron el estudio alergológico, confirmándose que 26,9% y 5,4%, respectivamente, tenían alergia a BLs ($p < 0,01$). La mayoría de los participantes mostraron buena tolerancia a las penicilinas y otros BLs como cefalosporinas (ceftriaxona, cefazolina, cefotaxima, cefuroxima) y carbapenemas (meropenem) a pesar de estar etiquetados como alérgicos a estos antibióticos.

Las posibles explicaciones para estos hallazgos incluirían: atribuir erróneamente el diagnóstico de alergia a efectos secundarios de estos antibióticos (21,23,51), asumir que los BLs son los responsables cuando la reacción ha sido causada por otros medicamentos administrados simultáneamente (52) o la pérdida espontánea de sensibilidad con el tiempo (53,54).

La pérdida natural de sensibilización ocurre más rápidamente en reacciones específicas de la cadena lateral como las de amoxicilina o cefalosporinas (19,100,106), que aquellas reacciones comunes a BPO (reacciones cruzadas entre penicilinas) donde este fenómeno ocurre más lentamente (53,98).

Con respecto a RHNI, en nuestro estudio, nueve casos habían sido diagnosticados previamente por un alergólogo, cuatro de estos pacientes (todos del grupo A) tuvieron resultados positivos en la PECM. La evidencia sugiere que las respuestas de las células T

persisten durante más tiempo, incluso la respuesta positiva en la lectura tardía de las pruebas intradérmicas (63,78), por lo tanto, no fue sorprendente encontrar pacientes con respuestas positivas a pesar del tiempo transcurrido.

En cuanto a la resensibilización, observamos únicamente un 1,6% de positividad después de completar el estudio alergológico (PC y PECM) con BLs. Teniendo en cuenta que esta tasa es muy baja y no excede la tasa de sensibilización en pacientes sanos tratados con estos antibióticos, no recomendamos repetir de forma rutinaria las pruebas cutáneas (retestamiento) en todos los pacientes cuyo estudio alergológico haya resultado negativo, apoyamos la recomendación de hacerlo solo en aquellos casos en los que exista una alta sospecha de RHI mediada por IgE y el estudio alergológico resulte negativo (PC negativas y tolerancia comprobada en la PECM)(38,51,93,148).

PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

Pensamos que el perfil de sensibilización de nuestros casos refleja variaciones del uso de antibióticos a lo largo del tiempo, además de la respuesta alergológica según la edad:

La mayoría de los pacientes del grupo B (>80 años) tuvieron reacciones con penicilina y resultados positivos a PPL, MDM, penicilina y al menos uno de los siguientes: amoxicilina, ampicilina o amoxicilina/ácido clavulánico. Estos pacientes responden de forma cruzada entre penicilinas porque las reacciones son comunes a BPO, el principal determinante generado por bencilpenicilina (32,89).

Por otro lado, observamos que muchos pacientes en el grupo A (de 60 a 79 años) tuvieron

reacciones solamente a amoxicilina, ampicilina o amoxicilina/ácido clavulánico, pero fueron negativos tanto para la penicilina como para sus determinantes mayores y menores (19,89), estas reacciones se consideraron selectivas a la cadena lateral de estos BLs (57,82,100) y reflejan un aumento en la prescripción y uso de estos sobre la BP. La positividad a la ampicilina en nuestro estudio probablemente se debió a la reactividad cruzada con la amoxicilina, como se ha informado en estudios previos (83).

Asimismo, en el grupo más joven encontramos pacientes que reaccionaron a las cefalosporinas, probablemente tratándose de reacciones específicas a la cadena lateral como ha sido publicado previamente (102,106,156), si bien no hemos demostrado con PECM tolerancia a otras cefalosporinas porque se escapaba de los objetivos del presente estudio.

Aunque fueron pocos los pacientes con PC positivas en el grupo B, los resultados del estudio sugieren que este grupo estaba sensibilizado a BPN y sus determinantes antigénicos por lo que las reacciones eran comunes a BPO, mientras que en la población más joven (grupo A) demostramos que la sensibilización fue más frecuente a aminopenicilinas por reacción selectiva a sus cadenas laterales, igual que las cefalosporinas a las cuales probablemente ha estado más expuesta la población del grupo más joven.

Algunos de los pacientes con PC positivas habían tenido la reacción 15-50 años antes del estudio, la mayoría de estas reacciones fueron RHI. Este hallazgo nos llamó la atención dado que está comprobada la disminución de las reacciones cutáneas positivas con el tiempo

(53). Una posible explicación para estos hallazgos es que estos pacientes habían sido expuestos a BLs después de la reacción inicial, esta exposición sería la responsable de mantener la sensibilización en el tiempo.

En el caso de las RHNI como explicamos previamente era de esperar encontrar algunos casos positivos, porque estas reacciones suelen persistir durante más tiempo (63,78).

IgE ESPECÍFICAS Y ALERGIA A BETALACTÁMICOS

Un bajo porcentaje (5,7%) de los pacientes tuvieron sIgE positivas, lográndose confirmar la alergia a BLs solamente en 2,9% de los casos (2,1% en el grupo A y 0,8% en el grupo B). Estos resultados son similares a los informados en publicaciones previas en términos de validez diagnóstica, es decir, baja sensibilidad y VPP, con alta especificidad y VPN (96,157).

Estamos de acuerdo en que la determinación de sIgE no debe usarse de forma aislada para establecer el diagnóstico de alergia a BLs (157,158), ni como una prueba para predecir alergia a este grupo de antibióticos (157), por el contrario su uso debe limitarse a aquellos casos con antecedentes de reacciones severas y pruebas cutáneas negativas con la finalidad de evitar exposiciones controladas con medicamentos que podrían desencadenar reacciones de riesgo vital (94,159).

Desconocemos las razones del número tan elevado de falsos positivos en los dos grupos estudiados, posibles explicaciones para este hallazgo incluyen: Niveles de IgE total >500 U/ml que afectaría los resultados por la presencia de IgE inespecíficas (96,97,158). En este sentido previamente se ha confirmado una correlación directa entre los niveles de IgE total

y los falsos positivos (96,160,161). Esta hipótesis podría justificar el 60% de los falsos positivos del grupo A, que presentaban IgE total > 1000 U/ml; pero no explicarían ninguno de los casos del grupo B en los cuales la IgE total fue normal, probablemente en relación con la disminución fisiológica de los niveles de IgE total (162).

Otra posible explicación es la presencia de autoanticuerpos anti-IgG contra la IgE (163), estas IgG neutralizarían la activación de basófilos/mastocitos al impedir el puenteo del alérgeno unido a la sIgE, por lo que a pesar de estar sensibilizado no se generaría ninguna respuesta clínica al exponerse al alérgeno (164). Además, la presencia de estas IgG podría condicionar un deterioro en la proliferación de células T y en consecuencia una producción alterada de IgE (163).

Finalmente la reactividad cruzada entre epítomos de la PG, PV y feniletilamina presentes en 26% de los pacientes con sIgE positivas frente a estos antibióticos, explicaría los resultados positivos y la ausencia de manifestaciones clínicas tras una exposición al medicamento (160). En nuestro estudio la presencia de sIgE contra PG o PV en el 83% de los pacientes del grupo B podría sugerir esta posibilidad, pero al no ser objetivo de esta investigación no podemos aseverar esta hipótesis.

ALERGIA A BETALACTÁMICOS E INMUNOSENESCENCIA

Antes de realizar la investigación desconocíamos si la menor incidencia de la alergia a BLs en la población más longeva era atribuible en su totalidad a las causas expuestas previamente o había otra causa que lo justificase. Nuestro segundo objetivo estuvo basado

en la observación de que pacientes que habían sido estudiados por Alergólogos en el pasado, no reaccionaran en el momento actual, era una oportunidad inédita de evaluar la historia natural de la enfermedad en personas de la tercera y cuarta edad, además de indagar en el posible rol de la inmunosenescencia como una posible causa para la ausencia de respuesta en estos individuos.

Las pruebas cutáneas inhibidas fueron más frecuentes en el grupo de mayor edad, sin embargo, el número de casos fue tan bajo que no es posible establecer conclusiones con significancia estadística. Este fenómeno fue descrito previamente y atribuido a una disminución en la respuesta a la histamina con la edad (165), relacionado con los cambios fisiológicos de la piel que incluyen la atrofia cutánea, disminución de la celularidad y el colágeno; reducción y alteración de la función de los mastocitos, disminución de otros péptidos como la sustancia P (166) y el daño acumulado por la exposición prolongada al sol (167).

Aunque otro factor que podría afectar negativamente la respuesta de las PC es la ingesta de medicamentos, especialmente los antihistamínicos, corticoides y antidepresivos, en esta investigación todos los medicamentos que pudieran haber interferido en los resultados fueron suspendidos antes de la realización de las PC, con lo cual esta no es una causa que justifique los hallazgos descritos (85).

Es razonable pensar que, al igual que con los otros isotipos de anticuerpos, la disminución de la respuesta humoral podría implicar una disminución de la afinidad de la IgE por los

antígenos, lo que conduciría a la falta de respuesta. Esto podría explicar por qué los pacientes ancianos con antecedentes de RHI y diagnóstico confirmado en el pasado, no desarrollaron reacciones tras la reexposición a BLs.

Con respecto a las RHNI, la respuesta más baja tanto en las PC como en las PECM en el grupo de mayor edad podría también estar en relación con la inmunosenescencia.

Aunque se trata de una hipótesis, al tratarse de un estudio observacional no es posible demostrarla, se necesitan nuevos estudios sobre la producción, regulación y respuesta de IgE en personas ancianas alérgicas a los BLs para poder confirmarla.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS REACCIONES

Las manifestaciones cutáneas resultaron ser las más frecuentes en concordancia con lo descrito en la literatura. Además, en las historias clínicas de los participantes, la anafilaxia fue mucho más frecuente en el grupo A que en el B, lo cual resulta lógico si se tienen en cuenta las diferentes reacciones descritas anteriormente. Se ha observado que la anafilaxia aunque ocurre en ambos grupos, es mucho más frecuente en las reacciones específicas de la cadena lateral que en aquellos con reacciones cruzadas por BPO (168).

Los resultados del análisis multivariante mostraron que el riesgo de alergia a BL es menor en pacientes de edad avanzada corregido por edad, sexo, atopia, alergia a otros fármacos e sIgE a AXy. Además, el análisis de regresión logística mostró que un historial de anafilaxia es un predictor de resultados positivos en las PC y debe tenerse en cuenta cuando se vaya a exponer nuevamente a los pacientes a BLs.

COSTES

Nuestro tercer objetivo fue demostrar que el tratamiento con BLs en este grupo de pacientes resultaba menos costoso que el tratamiento con antibióticos de segunda línea. De acuerdo a nuestros resultados y similar a hallazgos de investigaciones en poblaciones más jóvenes (20–23,48,125–127) el coste medio del tratamiento hospitalario con BLs fue menor en la mayoría de las enfermedades estudiadas.

Una explicación razonable para los altos costos teóricos con BLs fue el uso de carbapenemas en los protocolos de tratamiento empírico (140,141), de acuerdo a observaciones previas su uso incrementa los costos en enfermedades graves (169), nuestro hallazgos refrendan estas observaciones y sugieren que los días totales en los que estos antibióticos son administrados determinan el costo final del tratamiento.

La reintroducción de BLs en 95% de los pacientes en quienes se desestimó el diagnóstico de alergia a los mismos, refuerza la importancia de la realización del estudio alergológico para la reducción de costes en el tratamiento, así como disminuir el impacto epidemiológico en el uso de antibióticos de segunda línea (22,23).

SESGOS

La principal debilidad de este estudio es que no todos los casos etiquetados como alérgicos en el pasado tenían un diagnóstico confirmado por un alergólogo. Por otra parte el 45,6% de los pacientes mayores de 80 años no recordaban el evento que condujo al diagnóstico de alergia (mediana 30 años antes) resultando imposible clasificar los RHS con precisión,

por lo que apoyamos observaciones previas que señalan que el diagnóstico alergológico no puede establecerse exclusivamente con los datos recopilados en la historia clínica (81,143).

RECOMENDACIONES

Basados en los datos obtenidos en esta investigación las PC son rápidas y seguras en población geriátrica mayor de 60 años, así lo confirma la evidencia aquí mostrada donde después 494 pruebas realizadas, un bajo número de pacientes > 80 años tuvieron inhibida la respuesta a la histamina y no objetivamos ninguna reacción sistémica en ninguno de los grupos estudiados.

Recomendamos su realización:

- A todos los pacientes > 60 años con RHI y RHNI que ocurrieron hace < 10 años.
- En caso de RHI que ocurrieron hace > de 10 años y son sugestivas de ser mediadas por IgE, en especial en casos de anafilaxia.
- En caso de urticaria de aparición no inmediata hace > de 10 años.

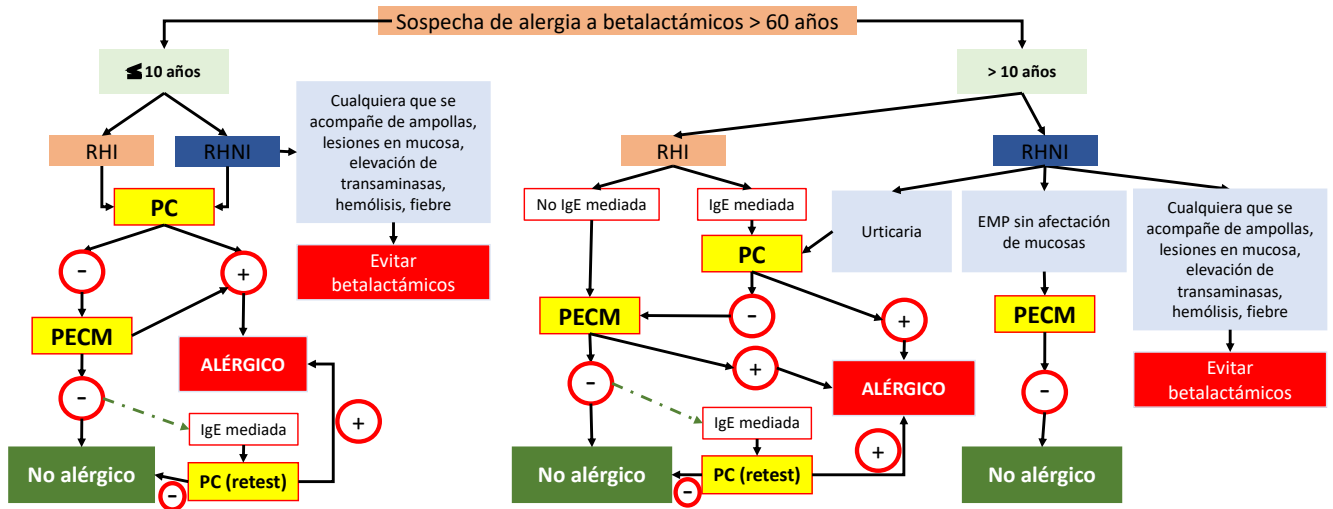
Las PECM tienen menor riesgo de reacciones si son guiadas por los resultados de las PC, de hecho las reacciones de las provocaciones que resultaron positivas fueron leves y controladas en todos los casos con antihistamínicos y/o corticoides, sin haber observado ningún caso de anafilaxia.

Por lo que recomendamos su realización:

- A todos los pacientes > 60 años con RHI y RHNI que ocurrieron hace < 10 años y cuyas PC hayan resultado negativas.
- A todos los pacientes > 60 años con RHI sugestivas de ser IgE mediadas que ocurrieron hace > 10 años y cuyas PC hayan resultado negativas.
- A aquellos pacientes con RHI no sugestivas de ser mediadas por IgE que ocurrieron hace > 10 años.
- A todos los pacientes con urticaria de aparición no inmediata ocurrida hace > 10 años y cuyas PC hayan resultado negativas.
- A todos los pacientes con EMP sin afectación de mucosas ocurrido hace > 10 años.

Destacamos que el riesgo siempre debe considerarse, por lo que enfatizamos que tanto las PC como las PECM deben realizarse en sitios que cuenten con el equipo necesario para tratar posibles reacciones durante la ejecución de las mismas, teniendo en cuenta que estos pacientes ya tienen una disminución fisiológica de sus actividades orgánicas y gran parte de ellos reciben polimedicación, lo que teóricamente podría desencadenar cuadros más graves de anafilaxia y hacer más difícil el manejo terapéutico.

Finalmente queremos recomendar que todos los pacientes mayores de 60 años que manifiesten ser alérgicos a los betalactámicos sean derivados para evaluación por un alergólogo (Figura 12).



RHI, reacción de hipersensibilidad inmediata; RHNI, reacción de hipersensibilidad no inmediata; PC, pruebas cutáneas; PECM prueba de exposición controlada con medicamentos; IgE; inmunoglobulina E; -, negativo; +, positivo.

Notas: 1) RHI aparecen en < 1 hora tras la exposición al fármaco; las RHNI ocurren > 1 hora tras la exposición al fármaco. 2) Son síntomas sugestivos de una reacción de hipersensibilidad IgE mediada: prurito sistémico, exantema generalizado, urticaria, angioedema, taquicardia, hipotensión arterial, rinitis, broncoespasmo, tos, edema laríngeo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de conciencia, anafilaxia). 3) Son síntomas sugestivos de una reacción mediada por células: EMP, urticaria no inmediata, vasculitis, exantema fijo medicamentoso e incluso reacciones más graves como TEN, SJS, DRESS, AGEP y SDRIFE. 4) Aquellos pacientes que no recuerden las características de la reacción, ni los años transcurridos desde la misma deben ser tratados como pacientes con RHI ≤ 10 años. 5) El retestamiento solo se recomienda (flechas verdes) para aquellos pacientes con RHI sugestivas de ser IgE mediadas en quienes las PC y la PECM resulten negativas.

Figura 12. Recomendaciones para realizar estudio alergológico en pacientes mayores de 60 años.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de alergia a betalactámicos en la población estudiada fue de 26,9% entre los 60-79 años y 5,4% en mayores de 80 años. En nuestro estudio la menor edad fue un factor de riesgo para presentar alergia a este grupo de antibióticos.
2. Las posibles causas que influyen en los resultados del estudio alergológico incluyen: atribuir erróneamente el diagnóstico de alergia a efectos secundarios de los BLs, confundir el medicamento causal cuando hay varios implicados, pérdida espontánea de sensibilidad a los BLs con el tiempo y probablemente defectos en la respuesta del sistema inmune atribuibles a los cambios por la edad (inmunosenescencia).
3. El sexo femenino tiene más probabilidad de tener alergia a betalactámicos tanto en la tercera como en la cuarta edad.
4. La probabilidad de atopia disminuye con la edad.
5. Los pacientes de la cuarta edad en el pasado estuvieron expuestos con más frecuencia a bencilpenicilina y en consecuencia están sensibilizados preferente a penicilina o sus determinantes antigénicos, con reacciones cruzadas por Bencilpeniciloilo (BPO).
6. La población de la tercera edad que ha estado más expuesta a aminopenicilinas, ácido clavulánico y cefalosporinas, tienen sensibilización selectiva al antibiótico causante de la reacción, lo que está en relación con reacciones a las cadenas

laterales.

7. La tolerancia a betalactámicos en las pruebas de exposición controlada con medicamentos se incrementa con la edad.
8. El tratamiento con betalactámicos, a excepción de los carbapenemas, es menos costoso que el tratamiento con antibióticos alternativos.
9. La anafilaxia es un predictor de resultados positivos en las pruebas cutáneas.
10. El riesgo de resensibilización es muy bajo y similar al riesgo de la población general de tener alergia a estos antibióticos.

CONCLUSIONS

1. The prevalence of betalactam allergy, in the studied population, is 26.9% in the third age group (60-79 years) and 5.4% in the fourth age group (> 80 years). In our study, younger age was a risk factor for allergy to these antibiotics.
2. Possible causes that influence the results of the allergological study include: mistakenly attributing the diagnosis of allergy to side effects of BLs, confusing the causal medication when there are several involved, spontaneous loss of sensitivity to BLs over time and probably defects in the immune system response due to aging (immunosenescence).
3. The female sex is more likely to be allergic to betalactams in both the third and the fourth age.
4. The probability of atopy decreases with age.
5. Patients of the fourth age in the past were more frequently exposed to benzylpenicillin and consequently are sensitized preferentially to penicillin or its antigenic determinants, with cross-reactions by benzylpenicilloyl (BPO).
6. The population that has been most exposed to aminopenicillins, clavulanic acid and cephalosporins, have selective sensitization to the culprit antibiotic, which is related to reactions to the side chains.
7. Tolerance to betalactams in challenge tests increases with age.

8. Treatment with betalactams, except for carbapenems, is less expensive than treatment with alternative antibiotics.
9. Anaphylaxis is a predictor of positive results in skin tests.
10. The risk of resensitization is very low and similar to the general population's risk to be allergic to these antibiotics.

REFERENCIAS

1. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española [Internet]. 23.^a ed., [versión 23.2 en línea]. 2014 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://dle.rae.es>
2. Ring J. Terminology of Allergic Phenomena. In: Bergmann K-C, Ring J, editors. History of Allergy. Germany: Karger Publishers; 2014. p. 46–52.
3. International Association of Allergology and Clinical Immunology (IAACI). Definitions of allergy and allergen. *Ann Allergy*. 1958;16:680.
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–6.
5. World Health Organization. International Drug Monitoring: The Role of the Hospital. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1966. Technical Report Series No. 425. 1996. p. 1–24.
6. Otero-López M, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández J, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez Á. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin*. 2006;126(3):81–7.
7. Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión

- actualizada del problema en España. *Rev Clínica Española*. 2006;206(7):336–9.
8. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging*. 2012;19(8):669–80.
 9. Zapatero Gaviria a., Barba R, Ruiz Giardin JM, Emilio Losa Garcia J, Marco Martinez J, Plaza Canteli S, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp*. 2010;210(6):263–9.
 10. Gurwitz JH. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107.
 11. Cortada J, López M, Blasco A, Mayorga C, Torres M. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. In: Pelaéz Hernández, A. & Dávila González I, editor. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 1297–324.
 12. Abbas A, Andrew L, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 608 p.
 13. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–37.
 14. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371–6.
 15. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):S548–59.

16. Ventura MT, Scichilone N, Paganelli R, Minciullo PL, Patella V, Bonini M, et al. Allergic diseases in the elderly: biological characteristics and main immunological and non-immunological mechanisms. *Clin Mol Allergy*. 2017;15(1):2.
17. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):577–86.
18. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1318-1328.e7.
19. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):707–21.
20. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The Cost of Penicillin Allergy Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):1019-1027.e2.
21. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy*. 2013;11(1):2.
22. Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, Williams AMC, Yoon SJ, Yuen M, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1649-1654.e4.

23. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(4):501–6.
24. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). *Alergológica* 2015. Madrid: Grupo de Comunicación Healthcare; 2017. 350 p.
25. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):88–93.
26. Bircher A. Drug Hypersensitivity. In: Bergmann K-C, Ring J, editors. *History of Allergy*. Germany: Karger Publishers; 2014. p. 120–31.
27. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: Crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(5):407–15.
28. Blanca M, Perez E, Garcia J, Miranda A, Fernandez J, Vega JM, et al. Anaphylaxis to amoxicillin but good tolerance for benzyl penicillin. *Allergy*. 1988;43(7):508–10.
29. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961–72.
30. Ariza A, Mayorga C, Fernández TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: Relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):12–25.

31. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338–51.
32. Antúnez C, Martín E, Cornejo-García J a, Blanca-Lopez N, R-Pena R, Mayorga C, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3327–33.
33. Barberan J. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. *Rev Esp Quim*. 2008;21(1):60–82.
34. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, Hjortlund J, Poulsen LK, Kvisselgaard AD, et al. The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy — Results From a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1394–401.
35. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the united states, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2763–6.
36. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, Deweck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):166–73.
37. Solensky R. Allergy to betalactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1442-1442.e5.
38. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age

and Sex Effects. *Am J Med.* 2009;122(8):778.e1-778.e7.

39. Macy E. Penicillin allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(4):308–13.
40. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet.* 1991;337(8753):1308–10.
41. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013;68(7):929–37.
42. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1172–3.
43. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60(6):517–20.
44. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral betalactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1994;106(4):1124–8.
45. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):476.
46. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship’s new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to “de-labeling.” *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):526–37.
47. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only

- penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):258–63.
48. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with beta-lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):67–71.
 49. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790–6.
 50. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy A and I, American College of Allergy A and I, Joint Council of Allergy A and I. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010;105(4):259–73.
 51. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2819–22.
 52. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J Int oral Heal JIOH*. 2014;6(6):i–ii.
 53. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5):918–24.

54. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(5):295–300.
55. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2019;4–6.
56. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):489–94.
57. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido FJ, Gracia MT, Macías EM, Dávila I. Using β -lactam antibiotics in patients with a history of β -lactam allergy: Current concepts. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127(7–8):540–9.
58. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;112(5):404–12.
59. Werner J Pichler M. An approach to the patient with drug allergy. Post TW, editor. *UptoDate* [Internet]. 2015;1–22. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/an-approach-to-the-patient-with-drug-allergy?source=machineLearning&search=drug+allergy&selectedTitle=2~150§ionRank=3&anchor=H6#H6>
60. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Haematol*. 2011;154(5):644–53.

61. Murray DL, Singer DA, Singer AB, Veldman JP. Cefaclor--a cluster of adverse reactions. *N Engl J Med.* 1980;303(17):1003.
62. Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr.* 1994 Nov;125(5 Pt 1):805–11.
63. Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy.* 1995;50(7):563–7.
64. Montañez MI, Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Torres MJ. Cross-Reactivity in Betalactam Allergy: Alternative Treatments. *Curr Treat Options Allergy.* 2015;2(2):141–54.
65. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;121(5):537–44.
66. Çelik G, Pichler W, Adkinson NFJ. Drug Allergy. In: Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske R, O’Hehir RE, editors. *Middleton’s Allergy Principles and Practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2014. p. 1274–95.
67. Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and delayed drug-induced hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(3):163–79.

68. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):13–24.
69. Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, Phillips EJ. HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA*. 2018;91(1):3–16.
70. Horton H, Weston SD, Hewitt CR. Allergy to antibiotics: T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR restricted and does not require antigen processing. *Allergy*. 1998;53(1):83–8.
71. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 1988;18(6):515–40.
72. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018;11:121–42.
73. Lopez S, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Canto G, Torres MJ, Mayorga C, et al. Nonimmediate reactions to betalactams. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):310–6.
74. Salas M, Laguna JJ, Dona I, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Ariza A, et al. Patients Taking Amoxicillin-Clavulanic Can Become Simultaneously Sensitized to Both Drugs. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):694-702.e3.

75. Bonadonna P, Schiappoli M, Senna G, Passalacqua G. Delayed selective reaction to clavulanic acid: A case report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(4):302–4.
76. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Gaeta F. Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(4).
77. Phillips EJ. Penicillin allergy : Delayed hypersensitivity reactions. In: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. UpToDate in Waltham, MA; 2019. p. 1–41. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/penicillin-allergy-delayed-hypersensitivity-reactions>
78. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(11):1153–60.
79. European Network on Drug Allergy. Protocolo de recogida de datos en los casos de sospecha de alergia a fármacos. *Alergol Inmunol Clin*. 2001;16:48–53.
80. Geng B. Utility of minor determinants in penicillin allergy skin testing. *World Allergy Organ J*. 2015;8(Suppl 1):A228.
81. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057–64.

82. Torres MJ, Romano a, Mayorga C, Moya MC, Guzman a E, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850–6.
83. Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Vega JM, Mayorga C, Garcia J, et al. Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(12):1425–31.
84. Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher A, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(6):1052–62.
85. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):1–10.
86. Park MA, Solensky R, Khan DA, Castells MC, MacY EM, Lang DM. Patients with positive skin test results to penicillin should not undergo penicillin or amoxicillin challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):816–7.
87. 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(9):854–63.
88. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183–93.

89. Fernandez TD, Mayorga C, Salas M, Barrionuevo E, Posadas T, Ariza A, et al. Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(6):671–83.
90. Doña I, Romano A, Torres MJ. Algorithm for betalactam allergy diagnosis. *Allergy*. 2019;74(9):1817–9.
91. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555–62.
92. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):1–7.
93. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1111–5.
94. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres M-J, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate betalactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47–52.
95. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 2001;56(9):862–70.

96. Vultaggio A, Matucci A, Virgili G, Rossi O, Filì L, Parronchi P, et al. Influence of total serum IgE levels on the in vitro detection of β -lactams-specific IgE antibodies. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):838–44.
97. Vultaggio A, Virgili G, Gaeta F, Romano A, Maggi E, Matucci A. High serum β -lactams specific/total IgE ratio is associated with immediate reactions to β -lactams antibiotics. *PLoS One*. 2015;10(4):1–11.
98. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69(6):806–9.
99. Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, et al. Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins. *J Asthma Allergy*. 2019;12:421–35.
100. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy*. 2015;70(8):1013–9.
101. Romano A, di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*. 1995;50(2):113–8.

102. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):404–10.
103. Romano A, Gaeta F, Poves MFA, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):1–12.
104. Romano A, Gueant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Gueant J-L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2004;141(1):16–22.
105. Sanchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit.* 2003;16(3):148–56.
106. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):685-691.e3.
107. Buonomo A, Pascolini L, Rizzi A, Aruanno A, Pecora V, Ag R, et al. Cross-reactivity and Tolerability of Ertapenem in Patients With IgE-Mediated Hypersensitivity to β -Lactams. 2016;26(2):100–5.
108. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quaratino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell–

- mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):179–86.
109. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72-81.e1.
110. U.S. Census Bureau. The Older Population: 2010. 2010 Census Briefs [Internet]. 2011;(November):1–19. Available from: https://www.census.gov/newsroom/releases/archives/2010_census/cb11-cn192.html
111. Akashi K. T Cell Autoimmunity. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, editors. *Innovative Medicine: Basic Research and Development*. Tokyo, Tokyo: Springer Japan; 2015. p. 119–28.
112. Fernandez FJ, Jimenez-Rodriguez T, Soriano-Gomis V, Ramos-Rincón JM, Lindo-Gutarra M, Marina-Castellano L. Allergy to Betalactams Antibiotics at the End-of-Life Care. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):AB32.
113. Turner VM, Mabbott NA. Ageing adversely affects the migration and function of marginal zone B cells. *Immunology*. 2017;151(3):349–62.
114. Crotty S. Follicular Helper CD4 T Cells (T_H FH) . *Annu Rev Immunol*. 2011;29(1):621–63.
115. Sage PT, Tan CL, Freeman GJ, Haigis M, Sharpe AH. Defective TFH Cell Function and Increased TFR Cells Contribute to Defective Antibody Production in Aging. *Cell Rep*.

2015;12(2):163–71.

116. de Bourcy CFA, Angel CJL, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(5):1105–10.
117. Sugahara H, Okai S, Odamaki T, Wong CB, Kato K, Mitsuyama E, et al. Decreased taxon-specific IgA response in relation to the changes of gut microbiota composition in the Elderly. *Front Microbiol.* 2017;8:1–8.
118. Fontana MF, Vance RE. Two signal models in innate immunity. *Immunol Rev.* 2011;243(1):26–39.
119. Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: An integrated view. *Immunol Rev.* 2011;243(1):136–51.
120. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlari T, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(5):765–83.
121. Xiao Y, Xu W, Su W. NLRP3 inflammasome: A likely target for the treatment of allergic diseases. Vol. 48, *Clinical and Experimental Allergy.* 2018. 1080–1091 p.
122. Cowie AM, Dittel BN, Stucky CL. A novel sex-dependent target for the treatment of postoperative pain: The NLRP3 inflammasome. *Front Neurol.* 2019;10(JUN):1–9.
123. G.B. V-R, M.G. R-R. Senescence of the immune system and alterations related with

- asthma. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2017;64(2):206–19. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624147210%0Ahttp://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i2.264>
124. Ortega A. Farmacoeconomía. In: *Farmacia Hospitalaria Tomo I*. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 599–623.
 125. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The Prevalence of Suspected and Challenge-Verified Penicillin Allergy in a University Hospital Population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(4):357–62.
 126. Irawati L, Hughes JD, Keen NJ, Golledge CL, Joyce AW. Influence of Penicillin Allergy on Antibiotic Prescribing Patterns and Costs. *J Pharm Pract Res*. 2006;36(4):286–90.
 127. Manzaneque A, Lopez-Cabezas C, Mensa M, Garcia-Moral A, Sanchez-Lopez J, Bartra J, et al. Potentially Inappropriate Prescription in Patients With a History of Allergy to beta-Lactam Antibiotics: A Health Care Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(1):55–6.
 128. Arroliga ME, Radojicic C, Gordon SM, Popovich MJ, Bashour CA, Melton AL, et al. A Prospective Observational Study of the Effect of Penicillin Skin Testing on Antibiotic Use in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5):347–50.
 129. Forrest DM, Schellenberg RR, Thien V V, King S, Anis a H, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1685–90.

130. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *J Hosp Med.* 2013;8(6):341–5.
131. Warrington RJ, Lee KR, McPhillips S. The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population: analysis of the subsequent patient management. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21(5):297–9.
132. Baltes P, Smith J. New frontiers in the future of aging : From successful aging of the young old to the dilemmas of the fourth age. *Gerontology.* 2003;49(2):123–35.
133. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45–51.
134. Amsler E, Soria A. Allergies aux bêtalactamines. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *La Rev Med Interne.* 2017;38(11):737–48.
135. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(6):702–12.
136. Testi S, Severino M, Iorno ML, Capretti S, Ermini G, Macchia D, et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):171–2.

137. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet PJ. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(2):249–53.
138. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(2):229–33.
139. Patriarca G, D’Ambrosio C, Schiavino D, Nucera E. Allergy to betalactams: relationship between chemical structure and antigenicity of molecules. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1999;9(4):215–21.
140. Iribarren JA, García-Arenzana JM, Azkarate I, López G, Ercilla M, Orbegozo J. Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. San Sebastián: Hospital Universitario Donostia; 2012. 1–120 p.
141. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Ediciones Escofet Zamora, S.L; 2014. 809 p.
142. Brockow K. Triage Strategies for Clarifying Reported Betalactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1066–7.
143. Blumenthal KG. The Role of the Clinical History in Drug Allergy Prediction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):149–50.

144. Moussa Y, Shuster J, Matte G, Sullivan A, Goldstein RH, Cunningham D, et al. De-labeling of β -lactam allergy reduces intraoperative time and optimizes choice in antibiotic prophylaxis. *Surgery*. 2018;164:117–23.
145. Centers for Disease Control and Prevention. Is it really a penicillin allergy? [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/getsmart/week/downloads/getsmart-penicillin-factsheet.pdf>.
146. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):365-34.e1.
147. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):815–6.
148. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):308–13.
149. Jones N. Allergic rhinitis: aetiology, predisposing and risk factors. *Rhinology*. 2004;42(2):49–56.
150. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:75–86.
151. Diesner SC, Untersmayr E, Pietschmann P, Jensen-Jarolim E. Food Allergy: Only a Pediatric Disease? *Gerontology*. 2011;57(1):28–32.
152. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma.

- Allergy. 2018 Feb;73(2):284–94.
153. Dowling JK, O'Neill LAJ. Biochemical regulation of the inflammasome. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2012;47(5):424–43.
 154. Ventura MT, Boni E, Cecere R, Buquicchio R, Calogiuri GF, Martignago I, et al. Importance of hypersensitivity in adverse reactions to drugs in the elderly. *Clin Mol Allergy.* 2018;16(7):1–8.
 155. Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(1):9–14.
 156. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sánchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(6):1177–83.
 157. Aberer W, Zidarn M, Kranke B. IgE antibodies to penicillin are indicative for but not conclusive proof of penicillin allergy. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1209–10.
 158. Košnik M, Zidarn M, Korošec P, Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. Over-reliance on assays for specific IgE in diagnostics of penicillin allergy? *Allergy.* 2013;68(12):1626–7.
 159. Decuyper II, Ebo DG, Uyttebroek AP, Hagendorens MM, Faber MA, Bridts CH, et al. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: More shortcomings than potentials? *Clin Chim Acta.* 2016;460:184–9.

160. Johansson SGO, Adédoyin J, van Hage M, Grönneberg R, Nopp A. False-positive penicillin immunoassay: An unnoticed common problem. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):235–7.
161. Phadia. InmunoCAP Specific IgE Fluoroenzymeimmunoassay. Uppsala, Sweden; 2011. p. 3.
162. De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and aging: An Old/new emerging health issue. *Aging Dis.* 2017;8(2):162–75.
163. Quinti I, Brozek C, Wood N, Geha RS, Leung DYM. Circulating IgG autoantibodies to IgE in atopic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77(4):586–94.
164. Chan YC, Ramadani F, Santos AF, Pillai P, Ohm-Laursen L, Harper CE, et al. “auto-anti-IgE”: Naturally occurring IgG anti-IgE antibodies may inhibit allergen-induced basophil activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1394-1401.e4.
165. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(5):711–6.
166. Pilkington SM, Barron MJ, Watson REB, Griffiths CEM, Bulfone-Paus S. Aged human skin accumulates mast cells with altered functionality that localize to macrophages and vasoactive intestinal peptide-positive nerve fibres. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):849–58.
167. Scichilone N, Callari A, Augugliaro G, Marchese M, Togias A, Bellia V. The impact of

age on prevalence of positive skin prick tests and specific IgE tests. *Respir Med.* 2011;105(5):651–8.



168. Blanca M, Garcia J, Vega JM, Miranda A, Carmona MJ, Mayorga C, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(3):335–40.
169. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):19–20.

ANEXOS

PUBLICACIÓN 1

Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):707–21.

Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management

Natalia Blanca-Lopez^a, Teodorikez Wilfox Jimenez-Rodriguez ^b, Maria L. Somoza^a, Enrique Gomez^c, Mona Al-Ahmad^d, Dolores Perez-Sala ^e and Miguel Blanca^a

^aAllergy Service, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain; ^bAllergy Service, Alicante General University Hospital. ISABIAL-FISABIO, Alicante, Spain; ^cRoche Innovation Center Basel, F Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland; ^dDepartment of Microbiology, Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait; ^eDepartment of Structural and Chemical Biology, Centro de Investigaciones Biológicas, C.S.I.C, Madrid, Spain

ABSTRACT

Introduction: Beta-lactams (BL) are the main cause of allergic drug reactions mediated by specific immunological mechanisms. Reactions can be IgE or effector T-cell mediated. The new antigenic determinants are recognized by the immunological system in the context of the common beta-lactam structure or the specific differences in the side chains of the antibiotics of this family plus the protein carrier.

Areas covered: We have reviewed the recent clinical literature concerning new clinical entities, the progress in diagnosis including the difficulties for *in vivo* and *in vitro* testing as well as the new algorithms proposed for delabelling subjects classified as allergic to beta-lactams, and recommendations for desensitization procedures.

Expert opinion: The knowledge gained over the last years on beta-lactam hypersensitivity has enabled a better understanding and management of cases with allergic reactions to beta-lactams.

ARTICLE HISTORY

Received 7 February 2019

Accepted 13 May 2019

KEYWORDS

Allergy; cephalosporins; cross-reactivity; diagnosis; management; penicillins

1. Introduction

Very soon after penicillin was discovered it became widely used to treat bacterial infections, with the subsequent appearance of allergic reactions [1]. The classical model of allergy still remains [1,2] although over the years, with the development of new beta-lactams (BL), the situation has become increasingly complex [3]. Differences in the chemical structures have contributed to the specificity and selectivity of IgE and T-cell responses to BL, as will be detailed in this review [3,4]. Patients often self-report penicillin allergy as a vague description [5], but a medical report supporting the diagnosis is rarely provided [6]. Several studies estimate that up to 99% of these cases involve patients who can be shown to tolerate penicillin after an allergological work-up [2,5,7]. This situation may lead to bacterial resistance and higher costs of antibiotic prescriptions, with an increase in hospital stays and readmission rates. Penicillin-allergic patients with hematological malignancies may have the worst outcomes in cases labeled as allergic to beta-lactams and others [8,9].

2. Frequency of reactions

Instead of penicillin allergy, it is more appropriate to use the term 'beta-lactam allergy', since any of the drugs shown in Table 1 may cause allergy. Since allergic reactions to the amoxicillin (AX) side chain (SC) were reported in the early 1990s, the whole paradigm has changed, extending beyond the SC of this drug to other structures [1,10,11].

In this section, we use the term 'frequency' since two main conditions are often not sufficiently met for 'prevalence'. The denominator is not a true population exposure and the diagnosis is not always completed [3,12]. In one study undertaken between 2000 and 2014, 10.8 million admissions from electronic files were retrieved, with allergy to penicillins being the most common of all drug hypersensitivities (DH), while cutaneous rash was the most documented [12]. Recent studies have focused on de-labeling cases wrongly classified as allergic to BL [12–14]. An overall prevalence of around 10% has been proposed [13].

A study by Al-Ahmad et al. of prevalence in allergy centers confirmed as positive 37% of all the patients evaluated [15]. For those cases who were skin test positive, 34% were tested by prick and 65% by intradermal tests (ID). Concerning the response to the different penicillin determinants, 47% were positive to PLL, 20% to MDM, 50% to PG and 40% to AMP. In an evaluation of IR to beta-lactams in two periods separated by 10 years, we showed that with a similar prevalence there was a change in the pattern of response to the different penicillin determinants [16,17].

3. Class and specific beta-lactams involved

The diversity in chemical structures resulted in an increase in the bacterial spectrum, with some beta-lactams acting as specific bullets against severe bacterial infections (Table 1) [18]. BL hypersensitivity varies according to the different patterns of drug prescription and consumption around the world [1,4]. Over-the-

Article Highlights

- The chemical structure of penicillins and the rest of BLs antibiotics contributes to the specificity of the immunological response (IgE or Specific T cells).
- Patterns of responses in allergy depend on the prescription habits. In some countries, major and minor determinants of penicillins are still relevant in other side chain-specific reactions predominate.
- In vitro tests for IR have not sufficient sensitivity.
- Programs for de-labelling subjects allergic to BLs has enable to treat many patients false classified as allergic to penicillins.
- Desensitisation continues to be an alternative for giving BLs to those cases required.

counter availability in many countries and not rationalized prescriptions contributes to BL allergy [3,11]. It is difficult to establish the total number of defined daily doses (ddd), critical for the analysis of overall intake and country differences [1,3]. Parent drugs and their metabolites may be present in several food sources, like milk, meat, or fish [1,4,19]. Beta-lactams can be transferred by sexual intercourse, kissing or urine, inducing new sensitization, re-sensitization and further allergy, including severe anaphylactic reactions [19].

For many years the BL most frequently involved in the general population have been AX followed by Benzylpenicillin (BP), Penicillin V, and to a lesser extent AMP, cloxacillin, flucloxacillin amongst others, with the tendency decreasing for some with AX is maintained [20,21]. Although cephalosporins are not usually prescribed in ambulatory practice or over the counter [1,3,22,23], third and fourth generation cephalosporins are much used in hospitals [22]. Concerning the allergenicity of each BL, the ratio of allergic reactions to any of the BLs listed in Table 1 versus the total number of prescriptions/consumption is difficult to assess [1,4]. The disproportion of AX over the others is such that even after correction for exposure it is amazingly high [1,20]. For the route of sensitization, it is hard to establish whether the parenteral is more sensitizing than the oral [20,21]. Because AX is taken orally in over 70% of cases it contributes to most sensitization [1,20,24]. The skin and the airways are routes that must also be considered in subject working in antibiotics manufacturing industries and health-care professionals [25].

4. Classification of reactions according to mechanisms

Most adverse reactions to beta-lactams are allergic in nature [3], with other reactions being less frequent and beyond the scope of this review. According to the Gel and Coombs classification, modified by others including recently our group [26,27] we will follow Table 2 focusing on Type I and Type IV. Some comments about Type III reactions will also be made. For Type I and IV reactions we proposed in 1995 differentiate them into immediate reactions/non-immediate reactions (IR/NIR). A cut-off point of '<1 h/>1 hour' was arbitrarily established based on clinical findings and drug provocation tests (DPT) [28]. Although a clear-cut division cannot be made in clinical practice, IR usually occur from minutes to less than 1 h after drug administration, whereas NIR appear several hours later, with a maximum expression after 24–48 h or longer and

persisting for several days if not treated and/or if the patient continues taking the drug [1,28]. We will follow the IR/NIR nomenclature in the following sections [22,28]. This is totally different to what occurs with NSAIDs where other mechanisms may intervene [27], BL allergy is IgE mediated (IR) or effector T-cell dependent (NIR) [3,28].

It is widely accepted that BLs become immunogenic after binding to intra and extracellular proteins by spontaneous coupling via nucleophilic attack of certain residues in proteins, mainly lysine amino groups [29,30]. Importantly, BL-protein adducts are generated both in allergic patients and healthy subjects. Therefore, additional factors may contribute to the development of the allergic reaction [31]. The proteins involved in the sensitization phase are not completely known. To date, most studies have focused on human serum albumin (HAS) because of its abundance. Even the low degree of HSA modification measured in plasma of subjects taking amoxicillin (1–2%) [32] accounts for a significant level of circulating haptenized protein (approximately 0.5 mg/mL). Moreover, in a recent study, we identified extracellular vesicles, in particular, exosomes, as novel vehicles for the transfer of adducts between different types of antigen-presenting cells (APC), which expands the possibilities for generation of antigens [30]. Importantly, exosomes themselves can modulate the inflammatory response in T lymphocytes. For IgE-mediated reactions, naïve TCD4⁺ APC and B cells are involved [32]. Depending on the specificity of the response, IgE antibodies can recognize the 'so called' benzyl penicilloyl determinant (BPO), common to all penicillins and with the equivalent presented in cephalosporins (cephalosporoyl determinant, CPO) and other beta-lactams components like the SC as a critical component of the whole hapten-carrier complex [24,33,34]. Monoclonal antibodies to AX have shown the selectivity of sIgE SC recognition [35,36]. In humans, SR to other penicillins have also been reported although at a much lower frequency and with less clinical relevance than AX [21,37,38]. For cephalosporins with two side chains at positions R₁ and R₂ in the dihydrothiazine ring of the BL molecule, our view is that after protein haptentation the whole conformation structure of the ring is rearranged, with the loss of the R₂ group, and the similarities between the R₁ groups being relevant for assessing intra-cephalosporin CR and with other beta-lactams sharing the same or similar R₁ chemical substitutions. Ceclor is an exception since it is a stable molecule with further rearrangement in which the R₂ structure does not seem to be relevant for the antigenic determinant. R₁ from ceclor is like the side chain of AMP and may potentially cross-react with aminopenicillins [39].

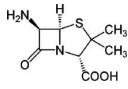
Subjects taking beta-lactams also develop IgG antibodies but usually without immunological consequences, excluding the Type II Gel and Coombs with hematological reactions (as mentioned in Table 2). It has been shown in hypersensitivity reactions to piperacillins that subjects develop CD19⁺ CD27⁺ B cells that produce specific IgG antibodies [40,41]. In our experience, IgG antibodies are a marker of exposure but yet to prove the relevance in allergy [41].

For effector T-cell reactions (NIR), the binding to proteins is also required with the subsequent generation of haptentated proteins and then peptides that are processed by APC and presented to T cells in the context of MHC restriction [42].

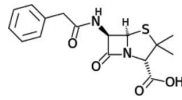
Table 1. Generation and chemical structures of selected BLs actually in use.

PENICILLINS

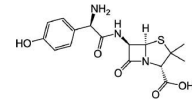
Penicillin G



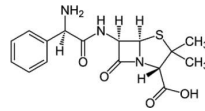
6-aminopenicillanic acid



Amoxicillin



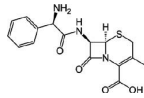
Cloxacillin



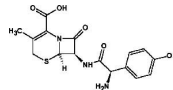
CEPHALOSPORINS

1st GENERATION

Cephalexin

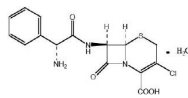


Cefadroxil

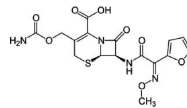


2nd GENERATION

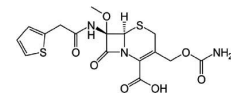
Cefaclor



Cefuroxime

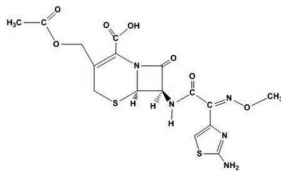


Cefoxitin

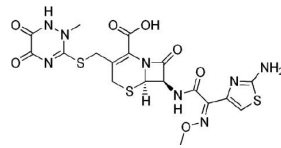


3rd GENERATION

Cefotaxime

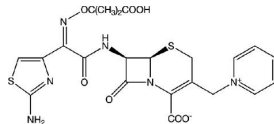


Ceftriaxone

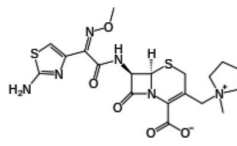


ANTIPSEUDOMONAL

Ceftazidime

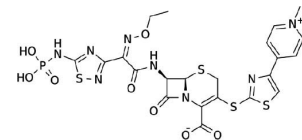


Cefepime



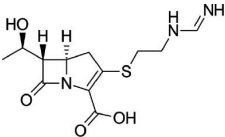
Anti-MRSA

Ceftaroline

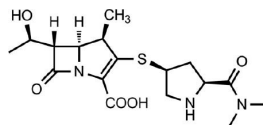


CARBAPENEMS

Imipenem

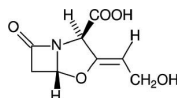


Meropenem



B-LACTAMASE INHIBITORS

Clavulanic acid



MONOBACTAMS

Aztreonam

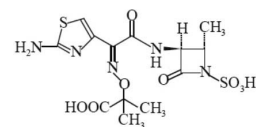


Table 2. Immunological mechanisms of hypersensitivity drug reactions to BLs.

Coombs and Gell Classification	Cell Type	Type of immune response	Pathologic Characteristics	Examples with References
Type I	B cells/Ig	IgE	Mast-cell degranulation	Urticaria [29], anaphylaxis [38], Asthma [46], Rhinitis [78], angioedema [92]
Type II	B cells/Ig	IgG and FcR	FcR-dependent cell destruction	Haemolytic anaemia [49] Thrombocytopenia [50]
Type III ***	B cells/Ig	IgG and complement or FcR	Immune complex deposition	Non demonstrated mechanism
Type IVa	T cells	Th1 (IFN-	Monocyte activation	Contact eczema [72]
Type IVb	T cells	Th2 (IL-4 and IL5)	Eosinophilic inflammation	MPE [83,126], bullous exanthema [84]
Type IVc	T cells	CTL (perforin, granzyme B, granzysin)	CD4- or CD8-mediated killing of cells	SJS-TEN [89], FDE [74]
Type IVd	T cells	T cells (IL-8)	Neutrophil activation	AEP [75]
Type IVe	T cells	T cells (IL-12, IFN- γ)	CD4 and CD-8 activated T cells	Accelerated Urticaria [55]
Non definitive classified	T cells	T cells	Complex patterns involving Th1/Th2 response	DRESS [87]
Organ specific	T cells	T cells	Complex immunological Mechanism	Hepatitis [90] Pneumonitis [91]

MPE: maculopapular exanthema, SJS-TEN: Stevens–Johnson syndrome, FDE: Fixed drug eruption, AEP: Acute exanthematic pustulosis, DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.

*** No clear evidence has been published related Type III reactions (immune-complex-mediated disease).

Several categories of NIR to drug have now been recognized that extend the Group IV of Gell and Coombs to five different subgroups [27], as shown in Table 2 and defined as follows:

Type IV a: the classical entity is contact eczema (CE), included in the Th₁ polarized response, with monocyte activation and production of IFN- γ [43].

Type IV b: the most common entity is maculopapular exanthema (MPE), in which there is perivascular mononuclear cell infiltrate with the presence of activated T cells and often eosinophils in the dermis. It is considered a Th₂ response with the presence of IL-4 and IL-5 [44].

Type IV c. Characterized by the activation of cytotoxic T lymphocytes with the release of perforin and granzyme B. CD-4 and CD-8 activated T cells killing keratinocytes and other skin cells. This category includes bullous MPE, CE, and toxic epidermal necrolysis–Steven Johnson syndrome (TEN–SJS). Although fixed drug eruption (FDE) is a pathologically distinct entity some aggressive forms can also be included in this group [45].

Type IV d. T cells secreting IL-8 are responsible, with the involvement of neutrophils. The typical entity is acute generalized exanthematic pustulosis (AGEP) [46].

Type IV e. This is characterized by perivascular mononuclear cells infiltrates in the skin with the presence of CD4⁺ and CD8⁺ activated T cells expressing homing markers for the skin. A typical example is accelerated reaction to AX or serum sickness-like disease (SSLD), wrongly called accelerated IgE related reactions [47]. These reactions have been reported with other antibiotics and also with Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [27]. Other entities, either involving T cells or still not clearly classifiable according to the mechanisms, are shown in Table 2.

5. Clinical entities

5.1. IR

For IR the most common clinical entity reported in the past was urticaria and/or angioedema that can be part of the more severe entity, anaphylaxis [1,4]. Over the years anaphylaxis has

become more important, particularly in those cases with orally taken beta-lactams [1,3,4], and in severe cases, cardiac involvement has been reported [3]. The most common drugs involved nowadays are AX followed by Amoxicillin–Clavulanic (AX–CLA) in those countries with a high consumption [1,48,49], though other beta-lactams can be involved [11,21,22]. Cases exist of isolated organ involvement like bronchial asthma, accompanied or not by rhinitis, but most are occupational [50]. Several factors contribute to anaphylaxis severity but a positive MDM skin test response is not now as clear as before [3]. In addition to classical risk factors, those controlling the release and metabolism of histamine and other vasoactive mediators can be relevant [3,51].

5.2. Natural history

This depends on the type of reaction, drug involved and the interval between drug intake and study. Retrospective studies may be biased but in a prospective study with responses to PG or SC-specific AX determinants, 50% of subjects with SC-specific reactions to AX become negative after a 5-year period in contrast to responders to PG determinants, where reactions persist longer [52]. A similar pattern has been observed in IR to cephalosporins [53].

5.3. NIR

Within NIR [3], MPE is a confluent and pruriginous maculopapular eruption over the skin that appears within several hours and persists for days after drug intake [28,54,55]. Often they can be very pruriginous evolving to skin desquamation without intermediate bullae formation [56].

NI urticaria: as occurs with urticaria in IR, it may appear after the intake of beta-lactams and resembles that induced in IR with less component of angioedema [28,47].

AGEP consists of the rapid appearance of numerous pustules disseminated on the skin, often accompanied by edema. Leucocytosis with fever appears during the disease and it can be very severe [46].

FDE involves the skin and less commonly lips and other external mucosae. Single or multiple demarcated plaques appear on different parts of the body with itching and redness, eventually with the formation of bullae and/or desquamation, leaving a pigmented reddish or dark blue patch always repeating in the same place after drug re-exposure [45]. Although not severe, lesions can be generalized, simulating SJS-Lyell syndrome. These are the two extremes of a single entity characterized by the sudden onset of erythematous macules followed by hemorrhagic erosions of the mucous membranes. The course of the disease can be protracted leaving several sequelae and in the elderly associated with potential fatality.

Erythema in SSLD can be generalized, with some degree of deep angioedema without clearly defined wheals accompanied by systemic pruritus and in some cases joint pain with certain degrees of swelling but no systemic involvement [47].

SDRIFE is a symmetrical intertriginous and flexural exanthema considered by some a form of systemic CE. The Baboon syndrome is considered in the same group, characterized by symmetrical skin erythema involving the gluteal and intertriginous areas without systemic involvement [48]. DRESS consists of a cutaneous rash with lymphadenopathy and eosinophilia with more severe cases having thrombocytopenia and abnormal blood lymphocytes. Liver and other organs can be involved [49].

Nicolau syndrome, also known as embolia cutis, with tissue necrosis can occur after injection of beta-lactams and other drugs. It is characterized by severe pain after the injection followed by purplish discoloration of the skin with a reticulate pigmentation [50].

Linear bullous dermatosis consists of sub-epidermal blistering with linear IgA deposits in the basal membrane. Often it must be differentiated from SJS-Lyell [51].

Drug-induced liver injury (DILI) can be induced by beta-lactams, particularly AX and more recently AX-CLA, with a variable liver involvement, from a slight rise in transaminases to fulminant hepatitis. In severe cases, spontaneous survival is around 30%, with a high mortality rate, and some instances can be recurrent [49,52]. Eosinophilic pneumonia to beta-lactams has also been reported as well as other organ-specific reactions [53].

From the most severe reactions, the most common drugs involved in severe reactions are usually not beta-lactams with many studies being single cases reports or small series of severe reactions to BLs [54–56].

5.4. Natural history

Concerning the natural history of NIR, contrary to what occurs in NIR, these may persist for many years after the episode, although more studies are needed about this question [28].

6. Diagnosis

A precise clinical history is the first step for the diagnosis of allergy to BL, followed by skin tests (ST) and, if negative, DPT must be considered for the final diagnosis [1–3,57]. If this is not possible, recommendations must be given for the alternative management of probable/not probable beta-lactam allergy [57]. This includes alternative antibiotics, even the selection of other BL without confirmed cross-reactivity (CR), as well as the

procedure for safety in case of doubt [2,3]. In the event of a case with a past history of allergy to beta-lactams, this must often be clarified [57,58]. False labeling of allergy to BLs is rather common, with studies showing that in many instances subsequent exposure to these is tolerated [13,59]. In perioperative and emergency surgery, intensive care units, infectious diseases services and other settings the dilemma arises when a subject or the family claim allergy to penicillins or other BL [60].

In many countries, facilities are rather scarce but initiatives have been proposed to de-label allergy to penicillins for the appropriate antibiotic treatment. The role of pharmacist in the diagnosis of allergic drug reactions including hypersensitivity reactions is being increasingly recognized [61]. This will be detailed in the management section.

After completing a precise medical history, ST, and if negative DPT, must be considered, balancing the risks/benefits, with this valid for both IR and NIR [2,3,62,63]. In vitro studies are optional and only done in some instances, but they are not available everywhere [4,64]. Guidelines with algorithms for the complete diagnostic approach have been provided by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), other allergy societies and several interest groups worldwide, following the basic principles outlined by the EAACI Drug Allergy Interest groups but adapted to each country [57,58,64,65].

A list of the sensitivity of in vivo and in vitro test for both IR and NIR is provided in Table 3 with the correspondent references where this information can be consulted. Independently of the mechanism, ST is the second step, with rare exceptions shown below [57]. There is general agreement that it is under-utilized and in many cases, its appropriate use may clarify the history of allergy [3,57]. When positive at the maximum-recommended concentration it is very specific, although sensitivity is not optimal. Positivity confirms the diagnosis and avoids further testing, but if negative to all penicillin determinants recommended (Table 3), allergy cannot be discarded and DPT must be done, as shown in the figures (Figure 1–3) [57,58].

7. Skin tests

7.1. ST for IR

In addition to the classical BP determinants, AX and Clavulanic (CLAV) must be added, particularly in cases where the culprit

Table 3. Sensitivity and specificity of the in vivo and in vitro tests for IR and NIR.

Type of reaction	Sensitivity	Specificity	Ref.
IR			
ST	70%	100%	[16]
	70%	100%	[17]
BAT	48.6%	91.3%	[73]
	50%	97%	[78]
IgE	74%	97%	[72]
	25%	83%	[80]
TTL	64.5%	92.8%	[87]
NIR			
ST**	65%	100%	[28]
	9%	100%	[76]
LTT	57.9%	92.8%	[86]
	64%	85%	[87]

IR: immediate reaction, ST: skin test, BAT: basophil activation test, IgE: IgE to beta-lactams, TTL: lymphocyte transformation test, NIR: non-immediate reaction, ST: Skin test, LTT: lymphocyte transformation test. Ref: reference.

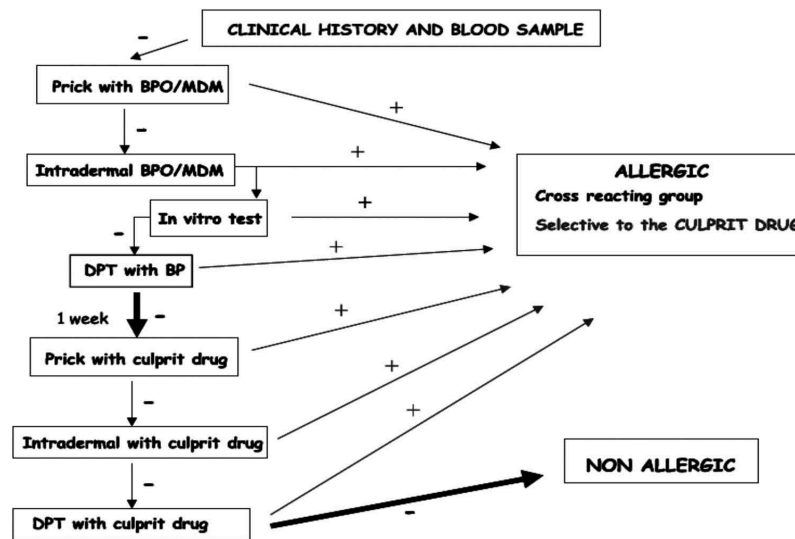


Figure 1. Diagnostic algorithm for diagnosis IR (IgE mediated). Reprinted with permission from [65].

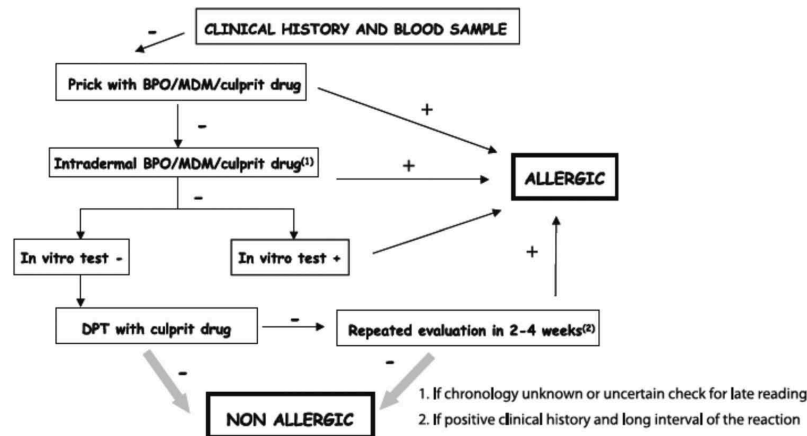


Figure 2. Short diagnostic algorithm for diagnosis IR (IgE mediated). Reprinted with permission from [65].

drug is AX or AX-CLAV, as is now occurring in many countries and will increase in the future [3,62]. CLAV can be avoided in those countries where it is not used as a therapeutic agent combined with AX or if it was definitely not the culprit. When reactions occur with cephalosporins the EAACI algorithm recommends using the culprit drug after completing the whole process according to the algorithm (Figure 1). Although some studies indicate that skin testing with benzylpenicillin determinants plus AX DPT is safe [2,5,8], it is not for those countries where AX is relevant in inducing IR, particularly anaphylaxis [1,20]. In some studies, AMP has also been used one study has shown that these subjects are primarily sensitized to AX or BP with some exceptions where AMP might be the primary sensitizer [66]. Whether other penicillin determinants are needed for in vivo testing is a possibility that remains open. In a study by Geng et al. prick and

intradermal testing was undertaken with PPL, the minor determinants benzylpenicillin, penicilloate, and peniloate plus AX. They found that amongst those skin test positive 23% were positive to penicilloate, 3% to peniloate, 2% to BP and 8% just to AX [67]. Due to the unavailability of commercial BP determinants plus AX in some countries, one study undertook skin testing only with BP in a large group of cases with suspected allergy, with a positive ST in 33%. A high percentage of the negative cases were challenged, though only 4.8% reacted. These data differ greatly from other groups and the interpretation is that most cases evaluated were either not allergic to penicillins or allergy occurred a long time in the past and may have waned. In many ST-negative cases, if the history is clear but it occurred sometimes after the allergological work-up, particularly in cases with SR to SC determinants, repeating skin testing is

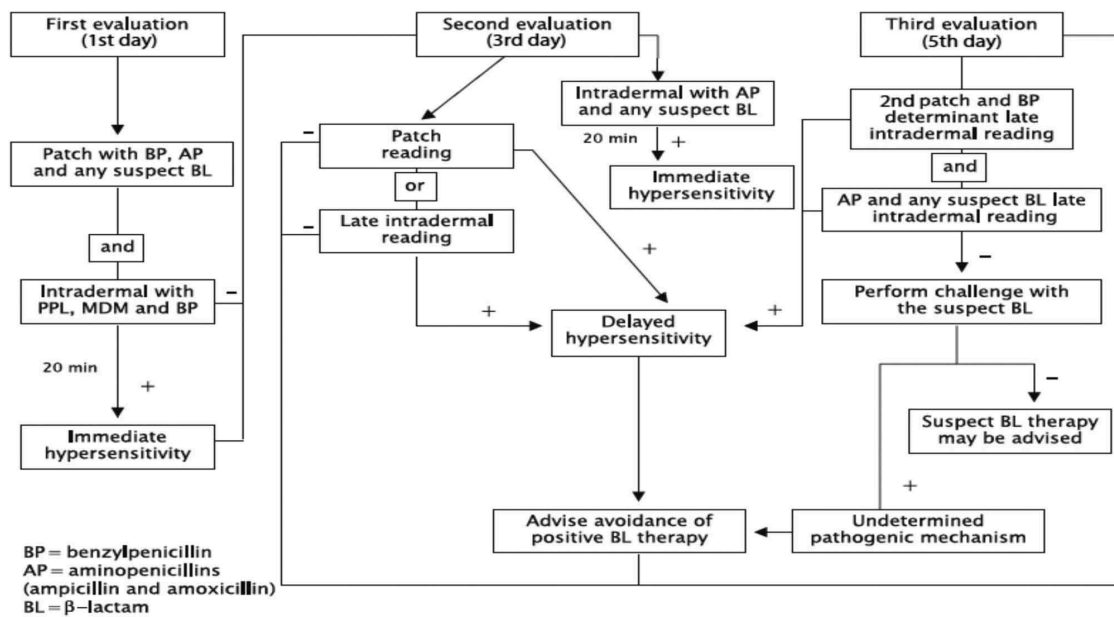


Figure 3. Diagnostic algorithm for diagnosis of NIR (T cell-mediated reactions). Reprinted with permission from [58].

recommended because cases can lose sensitivity and then re-sensitize. In a study by our group in subjects re-sensitized to AX, in all instances sensitization was lost and re-gained after hidden re-exposure that included manipulation, seminal fluid, glass contamination and other sources [19]. The boosting effect in IgE antibodies has been reported in several studies [68–70].

ST must be performed after an appropriate clinical history indicative of an IR to a BL and then proceed as per the recommended guidelines [58,62,64]. Determinants used are in Table 3 but when not commercially available, centers perform ST in children with penicillin G alone, with later challenge if needed as stated above for adults [57].

Following the EAACI guidelines, two protocols are provided (Figures 1 and 2). The choice depends on the facilities and health-care provider policies, mainly related with economic reasons. The first protocol has been used by us since we started studying allergy to BL and enables differentiation of SC responses from those where IgE antibodies recognize the common penicilloyl determinant. The procedure in the second protocol is shortened and performed in one single day. In both protocols *in vitro* testing is optional and depends on laboratory facilities, and if both the history is clear and everything negative including good tolerance to penicillins, it is recommended to repeat the test after 1–2 weeks to excluding re-sensitization [3,20,57]. Maximal non-irritant concentrations allowed for the BLs determinants are provided in ref. 65. These are 5×10^{-5} M of PPL, 2×10^{-2} of MDM, and of 20 mgr ml⁻¹ of AX and CLAV. In the case of cephalosporins because some of them have a higher irritant capacity than the penicillins it is recommended 2 mgr ml⁻¹.

Because systemic reactions to skin testing may occur, for cases with severe reactions to AX it is recommended to dilute the final concentration several ten-fold times, following the experience of the clinician in charge for evaluating the

patients. Although this precaution increases the study time, it decreases the potential risks that may appear [16,17,57]. This is relevant in cases with special risk factors like heart disease, hypertension, taking of drugs like beta-blockers, older subjects and other situations or circumstances [57]. In some of these cases, the alternative can be ‘*in vitro*’ assays, which can be valuable for confirming the diagnosis, as described below [33,34,71–73].

7.2. ST for NIR (see Table 3)

In cases with a T-cell-mediated response ST can be used to explore the possibility of eliciting a positive intradermal response over a 24–48-h reading period. This is due to the formation of a tuberculin-like T-cell perivascular infiltrate in the dermis with the presence of activated T cells [74]. The reaction starts several hours after drug administration, with an optimal response at 48 h. Procedures for measuring it are shown elsewhere [28,58]. The same test can be done by patch testing, although a lower sensitivity has been shown but further comparative studies are needed [73].

Concentrations used for IDT in NIR are the same as recommended for IR: 10^4 million units of PG, 20 mg of AX and 20 mg of AMP, although this drug can be avoided because in most instances when positive to aminopenicillins subjects respond to both [28]. These concentrations can also be used for most cephalosporins, although some may have an irritant effect and false negatives may occur and lower concentrations are recommended. For patch testing the drug, powder is completely mixed in petrolatum at a concentration w/w of 5% [28,58,74]. Concentrations up to 10% or higher have been used but these can induce a strong skin response with the formation of vesicles or ampoules or even a systemic response.

Whereas in studies carried out in the past sensitivity ranged from 50% to 80% or higher, there is now general agreement that this is rather low and for children, very often with mild reactions, IDT is not performed [75–77].

7.3. *In vitro* test for IR

For *in vitro* studies in IR two approaches are available: the quantitation of specific IgE antibodies by immunoassay and the basophil activation test [24,33,72,78]. These tests are not equivalent to skin testing but comparable. Often an *in vitro* test can be clearly positive with negative skin tests, although the reasons for this have not yet been examined [57,71]. Comparison between the *in vitro* tests may give similar results but not always being positive to both [73,78]. Examples comparing sensitivity and specificity of both *in vivo* and *in vitro* tests are shown in Table 3.

SlgE to beta-lactams were first made to PG and PV by radioimmunoassay but this technique is no longer available [79]. With AX sufficient evidence shows that, combined with BP, it gives a reasonable sensitivity in up to 60–70% of cases providing cases are well classified [72].

Some laboratories have used their own methodologies based on activated cellulose discs or sepharose beads to which the drug is bound using different spacers or sepharose activated with epoxy resins [80,81], but these techniques have never been compared to establishing their equivalence. BL sensitivity and specificity can vary between 0% and 85% and 52–100% [79,82,83]. When *in vitro* test are clearly positive, even if skin testing is negative, with a clearly positive history the diagnosis can be established without further testing [79,80]. SlgE to beta-lactams also have a shorter time interval compared to skin testing [70,73]. One study has shown great variability in the half-life in over 50% of cases, reducing in one year whereas other cases may last over 6 years [70].

These facts and the cost of performing skin testing plus DPT show the urgent need for the development of improved *in vitro* assays [82]. New approaches include the generation of new multifunctional hapten-carrier conjugates and the incorporation of different beta-lactam antigenic determinants [83]. Gold nano-discs have been functionalized with polyamide-based dendron conjugated to AX to detect IgE antibodies by using biosensors [84].

Another alternative to *in vitro* testing is the basophil activation test (BAT), used in both adults and children with satisfactory but not optimal results [70,73] (see Table 3). In a sensitivity and specificity study, in one group with selective reactions (SR) to AX and another CR (BPO determinant) it was shown that sensitivity was 48%, and when both BAT and/or Radioallergo sorbent test (RAST) were considered this improved to 65%, with a specificity of 91%. In patients with cephalosporin reactions, BAT to the culprit cephalosporin was positive in 77.7%, although the number of cephalosporin-allergic patients was rather low. Some cases were BAT+ immunoassay- and the opposite [57]. In another study sensitivity varied for individual beta-lactam allergens from 16% for PPL to 33% for AX, reaching 50% when all penicillin determinants were considered. Interestingly, in this study slgE abs with commercial immunoassay (CAP) provided a lower sensitivity (28.3%) [72].

7.4. *In vitro* test for NIR

For *in vitro* studies in NIR the lymphocyte transformation test (LTT) has been used to evaluate drug allergic T-cell reactions to beta-lactams and other drugs [85,86]. The principle consists of the capacity of T cells taken from peripheral blood cells (PBMC) to recognize the hapten and proliferate. This response can be quantitated by measuring the incorporation of titrated thymidine to the cell or by flow cytometry [87,88]. Although PBMC can be stimulated in both IR and NIR, the LTT has mainly been used for the diagnosis of NIR. One study in a well-selected group showed a sensitivity of 57.9% with a specificity of 92.8% [87]. As occurs with skin-test responses in NIR, a positive response can be observed a long time after drug reaction. A second study has shown a sensitivity of 64% with a specificity of 85% [87]. Another study evaluating cases with skin eruption after AMP intake used a standard LTT compared to a modified LTT with additional stimulation with anti CD-3 and anti CD-28 monoclonal antibody, sensitivities were 54.5% and specificities 72.7% and 92.3% and 72.7%, respectively, with each stimulator [88]. Novel prototypes using T-cell combinations stimulated with APC have been reported, with promising results but they are costly, need further validation and are not useful in clinical practice [89]. It is important to note that tests based on lymphocyte stimulation can be also positive in IR and therefore do not distinguish if we are dealing with an IR or a NIR [87] (see Table 3).

8. Drug provocation test

This procedure is considered the gold standard for a definitive diagnosis. The ENDA guidelines of EAACI recommendations for DPT are: to exclude hypersensitivity in a non-suggestive history, provide safe pharmacologically and/or structurally non-related drugs in proven allergy, to exclude CR with related drugs in proven hypersensitivity, to establish a firm diagnosis in suggestive history of DH with negative, non-conclusive or not available allergological tests for drug hypersensitivity [2,90]. Contraindications for this procedure are pregnant women, increased risk due to comorbidities (although exceptions exist), patients experiencing severe or life-threatening reactions [2]. For IR and NIR the EAACI has provided algorithms for DPT that are now followed by many groups worldwide [73,90]. As sensitivity of both *in vivo* and *in vitro* tests is not optimal, a higher percentage of cases would be undiagnosed if this procedure was not considered.

With BL, in most studies, the objective is to assess the accuracy of NPV, since false labeling of allergy to beta-lactams is rather common [91,92]. As stated above the most complete protocol was developed by our group (Figure 1) and then adapted by the EAACI [57]. After taking a clinical history, a pre-test diagnosis of an IR or NIR must be outlined and then proceed according to the algorithms (See Figures 1 and 2).

In good number of cases, particularly those with a diagnosis based on unreliable data DPT can be the option after performing the clinical history. This is the case of mild exanthemas particularly occurring in children although it is also applicable to adults. Some studies have confirmed cases by DPT only in the 10% of the cases with suspected BL allergy [77]. Recently several groups have proposed to perform directly DPT (avoiding skin testing) in those cases with mild reactions [90,93,94].

The sensitivity of skin testing and in vitro test, independently or together, varies according to the population evaluated [1]. In a study published in 1990 involving 280 cases with suspected allergy to penicillin, 22% were allergic to one or more penicillins; 44 cases were allergic to PG or PV, however, 20 were SR to AX. In almost 30% of the cases, DPT was needed to establish the diagnosis [16]. These results contrast with current literature that states that in cases of a negative test to classical BP determinants, penicillins can be given safely [2,10]. A later study testing 290 patients (71% with anaphylaxis and 29% urticaria) found AX was involved in 60% of the cases where DPT was also required for the diagnosis [17].

For NIR available data show that sensitivity in ST is lower compared to IR, and DPT is often required for the diagnosis [28,76]. In a series of 380 subjects with a history of a cutaneous allergic reactions to penicillins, almost 20% had form these the 39% were confirmed as NIR. Delayed intradermal skin testing was positive in 65% of the cases, with most being positive to the two aminopenicillins tested (AX and AMP). In those challenged, 93% of responders were positive to aminopenicillins, indicating a major role for these penicillins in NIR [28]. Studies carried out by us and others have shown that sensitivity of skin testing in NIR is lower and that in this initial study there was a selection bias [76,77]. Due to the low sensitivity reported by several groups oral challenge has become a practical approach for evaluating patients and This applies to both children and adults [77].

The algorithm in Figure 3 details the procedures for DPT in NIR, with the different sequential steps (comment on the algorithm). The administration times for penicillins or other beta-lactams is a matter of debate. In one study only one out of five positive cases was challenge positive at the first dose and a prolonged exposure is recommended [95]. Because the number of cases was low in this work, further studies are

needed for confirmation. In a prospective evaluation of children with a history of allergy to AX, those negative after five days of challenge were further treated during another five days to discard a NIR reaction. Of these, three had an IR and three a NIR [95]. These numbers are too small to allow any definitive conclusion.

9. Assessment of CR

All BL share a common tetracarbonyl nucleus to which other chemical structures are bound, forming in the case of PG the BPO determinant and in the case of cephalosporins the cephalosporoyl determinants [39]. The 6 APA substitution at R1 forms the different penicillins and at 7-CPO the R1 and R2 substitutions form the different cephalosporins [39].

In Table 4 we summarised examples of studies on CR in IR and NIR. IgE can recognize BPO structures, with CR with the 7-CPO or side chain-specific structures [35,36]. Although this applies to IR also is useful in NIR [95,97].

For many years there was considered to be a high degree of CR with first-generation cephalosporins, with some exceptions [10,20,21]. In the early 1990s studies by our group showed that the side chain of AX could contribute in a relevant way to induce side-chain-specific reactions, as shown in the mechanisms sections [21]. Although the formation of the hapten-carrier complex requires the whole structure, the side chain seems to be critical for the final recognition and the induction of symptoms [33,34]. This implies that AMP may react with the other penicillins because of the recognition of the common antigenic determinant (the BPO) or only with AX because of the similarities of side chains, phenyl glycine in AMP versus parahydroxyphenylglycine in AX. For CR of penicillins versus cephalosporins in the case of primary sensitization to penicillins, this thinking is required to assess CR. Similarities between penicillins and first-generation

Table 4. Studies on cross-reactivity between BL antibiotics.

Type	Comparison between drugs groups	N	Ref
IR	Reactions to several penicillins, 10% responded to cephmandole.	19	[97]
	Cases with selective response to amoxicillin, 38% cross-reacted with cefadroxil, all tolerated cefamandole.	21	[98]
	Subject with reactions to cephalosporins (cefalor, cefonicid, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone and cefuroxime).	24	[99]
	The 62% were only responsible to the culprit drug and 36% to more than one cephalosporin. All tolerated benzyl penicillin.	252	[100]
	Subjects with immediate reactions to penicillins.		
	The 39.3% had positive diagnostic tests to cephalosporins, most of them related to side chain specific determinants.		
	Urticaria or anaphylaxis to AX, AC-CLA or penicillin G.	22	[102]
	All cases tolerated cephalosporins (cefuroxime and cefixime).		
	Cases allergic to different betalactams that included mainly amoxicillin and amoxicillin-clavulanic withy some cephalosporins.	36	[103]
	A total of 35 tolerated ertapenem.		
NIR	Subjects allergic to penicillins, most of them benzyl penicillins or amoxicillin. All had good tolerance to aztreonam.	29	[96]
	Subjects with exanthema or urticaria to aminopenicillins.	29	[28]
	The 17% responded to benzyl penicillin or to penicillin V.		
	Subject allergic to amoxicillin and other penicillins.	214	[104]
	The 18.7% responded to an aminocephalosporin.		
	Subjects with confirmed NI urticaria or exanthema to AX and/or AC-CLA.	30*	[105]
	Good tolerance to cefixime, cefuroxime, ceclor.		
	Most cases were challenged with a single drug.		
	Subjects with maculopapular rash and serum sickness like reaction to nafcillin.	11	[106]
	Only 1 responded to cefazolin.		
Subjects with non-immediate urticaria or exanthema to different penicillins and patch test positive to at least one penicillin.	97	[107]	
Response appeared positive by patch testing or challenge in the 12% of cases.			
Subjects with hypersensitivity to BLs, mostly penicillins.	204	[108]	
All patients were skin test negative to meropenem/cilastin and meropenem.			
All of them tolerated carbapenems.			
Contact eczema in health care professionals.	4	[43]	

IR: immediate reaction, NIR: non-immediate reaction. N: number of cases included in the study. Ref: reference

cephalosporins (See Table 1) explain CR [10,21]. In one study of subjects with immediate allergic reactions to penicillins, only the 10% of the cases responded after challenging with cephamandole [97].

In another study in allergic subjects with an SR to AX, CR to a cephalosporin with the same side chain (cefadroxil) was lower than 40%, indicating that additional components of the carrier protein may contribute [98]. Questions on CR are more complex to answer when we try to compare CR between cephalosporins and penicillins in subjects primarily sensitized to cephalosporins. To evaluate subjects who were allergic to cephalosporins we studied a group of subjects with immediate reactions to one or more of the following cephalosporins: ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, and cefuroxime [99]. Skin tests and were made with the classical penicillin determinants plus the cephalosporins mentioned above, including the culprit drug if different to these; 86% of the cases were selective to cephalosporins and 13.3% had a positive response to penicillin determinants. Within the group of ST to cephalosporins, 58% were responders to other cephalosporins, with the remaining SR (See Table 4). In another study 252 penicillin-allergic patients were identified [100]. Cephalosporins were administered in 153 cases (24.5%) with cefazolin used 83% of the time, with only one case having a documented non-anaphylactic reaction (see Table 4). In order to simplify the complex subject of CR between penicillins and cephalosporins, in common practice, the vast majority of patients with an uncommon penicillin allergy will tolerate cephalosporins without significant IAR [101,102].

Regarding CR between penicillins and other beta-lactams, one study evaluated patients with a clinical history of IR to beta-lactams with all cases having a skin test and/or positive-specific IgE to at least one beta-lactam determinant and negative carbapenem SI. Thirty-six patients who agreed to undergo challenge had good tolerance to ertapenem [103]. Another study studied the tolerance to aztreonam in a group of 29 cases with an immediate reaction to benzyl penicillins or amoxicillin, in all instances, good tolerance to this monobactam was proved.

For NIR the general principles to follow are not exactly the same, since the antigenic determinants are different from BPO and the other classical determinants. Much less work has been done on CR concerning NIR, although in cases that are patch test or ID positive, cutaneous testing can be the first approach seeking alternatives. It is known that similarities in structures, like the case of aminopenicillins, share a great CR with some cases responding also to PG and other penicillin derivatives [28]. Romano et al. evaluated the tolerance to cephalosporins and aztreonam in a group of 214 subjects with a NIR reactions to penicillins. The 18.7% of the subjects tested had positive skin test responses to at least one aminocephalosporins and only one with skin test negative gave a positive response after challenge with cefaclor [104]. In another study 30 cases with confirmed non-immediate urticaria to AX or AX-CLAV was challenged with cefixime, cefuroxime or ceclor with good tolerance in all [105]. Blumenthal et al. selected a group of 17 cases with non-Ig-E mediated reactions to nafcillin from which 11 were compatible with a NIR to this antibiotic. Another first-generation cephalosporin, cefazolin, was given to them with only one case responding

[106]. Buonomo et al. evaluated 97 with a history of a NIR to penicillins and in all of them patch test was performed with several cephalosporins. Seventeen patients had positive patch test results for cephalosporins, mostly for cephalexin [10], cefaclor [9], and cefuroxime axetil [5]. Most cases who experienced exanthema after the challenge test with cephalexin-tolerated a therapeutic dose of other cephalosporins with different sidechain without any adverse effects [107]. In a large study carried out by Romana et al. in a large series of 204 cases, all of them were skin test negative to imipenem/cilastatin and meropenem and good tolerance to carbapenem was observed [108] (See Table 4). The interest for knowing the response in CE has also been shown by some authors. In one study carried out by Pinheiro et al. in health-care workers that manipulated different BLs, it was shown that cephalosporins were non-infrequent elicitors and have a pattern of CR similar to the one observed in NIR with drug taken by oral or parenteral route [43] (See Table 4).

10. Management including desensitization

The management consist of identifying the offending drug and provides the alternatives [2].

In cases of severe reactions, the early withdrawal of the offending drug is the most important measure. Fluid replacement with electrolytes and albumin substitution is recommended [109,110].

Regarding the care of wounds, there are two alternatives: surgical debridement and whirlpool therapy or do not remove the detached skin [109]. Other measures are to use petrolatum-impregnated gauzes, non-adherent non-crystalline gauzes containing silver or biosynthetic skin substitutes although not controlled trials have been done [111]. The use of corticoids has not been shown to have any advantage compared to supportive measures only [112]. Although intravenous immunoglobulins have been used by some authors, one study has shown that this has not significant benefit in mortality [113]. Some studies have shown that TNF inhibitors may induce skin re-epithelization and stop or reduce the progression for skin detachment [114]. Cyclosporine at a dose of 5mg/kg/day has shown to improve the survival although more studies are needed for confirming this [115]. Other alternatives are the combination of anti-TNF and high dose of intravenous immunoglobulin or plasmapheresis but further studies are needed to show the benefits [109].

However, although there is an increasing number of alternative antibiotics for substitution, this is not always free of risk, is cost-expensive and, in those non-confirmed cases, the alternative can be worse than the given penicillins or other BLs [66]. There are cases with life-threatening enterococcus endocarditis, pregnant woman with syphilis, severe sepsis or patients with cystic fibrosis amongst others that need BL treatment for the controls of their infections.

The alternative drug depends on the mechanism involved. In countries where SC reactions are highly prevalent in IR [11] administration of a different penicillin has been shown to be well tolerated, although much work needs to be done in this respect [19,116]. Concerning third-generation cephalosporins, current

evidence indicates that they can be administered with safety ([103,104], consider more already quoted). Less information is available for NIR.

Although desensitization was initially used for IR nowadays it has been extended to reactions with other immunological mechanisms and also those related with non-specific immunological mechanisms [3]. Protocols for this approach are provided elsewhere, with most experience involving IgE-mediated reactions [2,117–121].

In case of administration of the culprit drug, re-administration of the offending drug consist of increasing progressive doses at intervals of 30–60 m till achieving the optimal therapeutics dose [2,58,64]. Oral and parenteral routes have been used and it is recommended to avoid lapses in drug administration intervals in order to void systemic reactions. The oral approach is arguably safer [3,118]. Although the fundamentals is to achieve mast cell and basophil desensitization the mechanisms is not known. In the course of desensitization angioedema, mild urticaria and or systemic pruritus may appear that can be controlled with corticoids and antihistamines. Regarding desensitization in NIR, this is rather controversial although there are cases with successful approaches [2,122,123]. It has been stated that serum sickness due to IC can be attenuated by plasmapheresis but this has not been proved and recent studies of our group indicate that this is a T cell-dependent response [2].

Antimicrobial stewardship programs (ASPs) carried out in hospital pharmacy services optimize patient outcomes by ensuring appropriate antimicrobial use while minimizing toxicity and adverse drug events [124,125]. Approximately 10–15% of hospitalized patients report penicillin allergies, often exaggerating their severity and this limit the options for antibiotic treatment in many cases that require urgent antibiotic treatment. In this sense, pharmacy staff helps in allergy assessment and antibiotic selection. In this sense, it is expected that they screen for patient lacking documentation searching in electronic health records and preforming historical antibiotic profiles [126]. Targeted education and modified pharmacy workflow can positively impact documentation of allergy history details and this may have contributed to the impact on subsequent antibiotic selection [126,127].

11. Expert opinion

Beta-lactam antibiotics are the drugs most frequently involved in drug hypersensitivity reactions mediated by specific immunological mechanisms. SIgE antibodies for IR and effector T cells for NIR are the two main mechanisms involved and must be considered in the evaluation of a patient with suspected BL allergy. In order to surpass bacterial resistance and increase the bacterial spectrum, the chemical diversity of structures that form part of the BL molecule has progressively increased and subsequently the generation of different epitopes that can be recognized or no by specific IgE antibodies. Thus, the classical PG major and minor determinants (PPL and MDM) are not now sufficient for undertaking the diagnosis and the addition of new beta-lactam determinants like AX and more recently CLAV plus the culprit drugs in the case of cephalosporins and possibly other culprit beta-lactams has now

improved our diagnostic capacity. A major concern is that many of these are not commercially available and in some countries are substituted by the pharmaceutical medications available that are soluble and used for the intravenous route.

Despite our advances in the better understanding of the molecular structures recognized by both IgE and T cells, we have still not been able to resolve the new challenges in this field by improving our diagnostic capacity. New proposals in the understanding of the endogenous protein carrier, the docking points of the beta-lactams in the protein carrier and the better definition of phenotypes necessitate developing new better designed *in vitro* assays with the appropriate configuration for emulating the *in vivo* analogs.

Another important disadvantage is that the commercially available *in vitro* tests in the past have now been withdrawn, with the corresponding inconvenience. In the meantime, customized *in vitro* assays including the rediscovery of basophil activation like the BAT or other methods based on histamine release of activated basophils to supernatants, are restricted to a few groups involved in allergy research.

Regarding assays of NIR in which effector T cells are involved, although the TTL has been the classical test used for many years, more refinement will be necessary regarding specificity for improving the diagnosis. All these procedures should be made in parallel with *in vivo* assays based on skin testing, in line with previous experience, with the inclusion of beta-lactam determinants with a demonstrated role in eliciting an ST+ response. In fact, validated skin tests will likewise be recognized for those clinicians that do not have laboratory facilities to be able to accomplish the diagnosis.

The assessment of CR needs to be made in the context of the understanding of the immunological mechanisms involved. Determining how chemical structures plus the proper carrier are recognized by IgE and T cells will improve our understanding and management of the safe administration of a beta-lactam in the case of allergy to these drugs or the choice of alternatives.

Integrated programs to de-label patients with antibiotic allergy, the incorporation of beta-lactam allergy testing into antimicrobial stewardship, and promoting antibiotic usage can also be beneficial not only for the management of antibiotic allergy but also for the appropriate usage of antibiotics.

Acknowledgments

We thank Ian Johnston for technical assistance in the English version.

Funding

This work was supported by ISCIII Grants, the Network RIRAAF and ARADyAL [RD16/0006/0021, RD16/0006/0024 and RD16/0006/0032], SAF2015-68590-R and FEDER Funds.

Declaration of interest

E Gomez works for Roche Innovation Centre. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Reviewer disclosures

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

ORCID

Teodorikez Wilfox Jimenez-Rodriguez  <http://orcid.org/0000-0002-4341-0507>

Dolores Perez-Sala  <http://orcid.org/0000-0003-0600-665X>

References

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

1. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy*. 1995;50:777–782.
- **In this seminal manuscript, although published more than 20 years ago, the key factors that has contributed since the late 80s to the change in patterns of penicillins sensitization is provided.**
2. Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug allergy. In: Adkinson NF Jr, Brochner Bruce S, Busse WW, et al., editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1205–1226.
3. Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des*. 2006;12:327–333.
4. Gómez E, Torres MJ, Mayorga C, et al. Immunologic evaluation of drug allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4:251–263.
5. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S, et al. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas*. 2017;29:509–515.
6. Knezevic B, Sprigg D, Seet J, et al. The revolving door: antibiotic allergy labelling in a tertiary care centre. *Intern Med J*. 2016;46:1276–1283.
7. Li M, Krishna MT, Razaq S, et al. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol*. 2014;67:1088–1092.
8. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, et al. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1019–1027.
- **Authors evaluate penicillin allergy using a time-driven-based-costed (TDABC) procedure. According to the study penicillin allergy evaluation costs that the treatment with costly alternative antibiotics.**
9. Wu JH, Langford BJ, Schwartz KL, et al. Potential negative effects of antimicrobial allergy labelling on patient care: a systematic review. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71:29–35.
10. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988;18:515–540.
11. Blanca M, Vega JM, Garcia JJ, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:556–558.
12. Neghy KW, Caffrey AR, Morrill HJ, et al. Are non-allergic drug reactions commonly documented as medication "allergies"? A national cohort of Veterans' admissions from 2000 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:472–476.
13. Khasawneh FA, Slaton MA, Katzen SL, et al. The prevalence and reliability of self-reported penicillin allergy in a community hospital. *Int J Gen Med*. 2013;6:905–909.
14. McConeghy KW, Caffrey AR, Morrill HJ, et al. Are non-allergic drug reactions commonly documented as medication "allergies"? A national cohort of Veterans' admissions from 2000 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:472–476.
15. Al-Ahmad M, Rodriguez Bouza T, Arifhodzic N. Penicillin allergy evaluation: experience from a drug allergy clinic in an Arabian Gulf Country, Kuwait. *Asia Pac Allergy*. 2014;4:106–112.
- **Patterns of drug hypersensitivity in a 6-year study is carried out in a Kuwait population of subjects allergic to BLs. Almost the half of the patients were positive to the major determinant of benzyl penicillin, and also to Penicillin G and ampicillin. Amoxicillin induced positivity in the 13.6% of the cases. These data contrast with those found in Europe and can be representative of the pattern of response in the Gulf countries.**
16. Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 1990;20:475–481.
17. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56:850–856.
18. MacDougall C. Penicillins, cephalosporins, and other B-lactam antibiotics. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *The pharmacological basic of therapeutics*. New York: Mc Graw Hill Education; 2018. p. 1023–1038.
19. Blanca M, Garcia J, Vega JM, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:335–340.
20. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:166–173.
- **The recent withdrawal from the market of BL-derived materials for skin testing has had serious effects in the in vivo diagnosis of BL allergy. Skin tests are the most readily available form of allergy testing for physicians and must be continued in the diagnosis of BL hypersensitivity with the inclusion of those new determinants that become critical for the in vivo diagnosis like AX.**
21. Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: cross-reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:407–415.
22. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:1177–1183.
23. Yoo HS, Kim SH, Kwon HS, et al. Immunologic evaluation of immediate hypersensitivity to cefaclor. *Yonsei Med J*. 2014;55:1473–1483.
24. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;108:74–81.
25. Park HS, Kim KU, Lee YM, et al. Occupational asthma and IgE sensitization to 7-aminocephalosporanic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:785–787.
26. Yun J, Cai F, Lee FJ and Pichler W. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pac Allergy*. 2016;6:77–89.
27. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Canto G, et al. Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:1017–1027.
28. Terrados S, Blanca M, Garcia J, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*. 1995;50:563–567.
29. Ariza A, Collado D, Vida Y, et al. Study of protein haptentation by amoxicillin through the use of a biotinylated antibiotic. *PLoS One*. 2014;9:e90891.
- **β-lactams bind covalently to proteins, in a process known as haptentation that is considered necessary for induction of a specific immunological response. In this study AX-Butilamine conugates allowed the detection of intracellular protein adducts, which showed a cell type-specific pattern. This approach may constitute a valuable tool for the identification of AX targets with high sensitivity.**
30. Sánchez-Gómez FJ, González-Morena JM, Vida Y, et al. Amoxicillin haptentates intracellular proteins that can be transported in exosomes to target cells. *Allergy*. 2017;72:385–396.
- **This study provides the first identification of AX-mediated haptentation of intracellular proteins. Moreover exosomes can constitute a novel vehicle for haptentated proteins, and raise the hypothesis that they could provide antigens for activation of the immune system during the allergic response.**

31. Gonzalez-Morena JM, Montanez MI, Aldini G, et al. Formation and context factors in drug hypersensitivity: insight from proteomic studies. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6748–6758.
32. Azoury ME, Fili L, Bechara R, et al. Identification of T-cell epitopes from benzylpenicillin conjugated to human serum albumin and implication in penicillin allergy. *Allergy.* 2018;73:1662–1672.
33. Blanca M, Vega JM, Perez E, et al. Determination of specific IgE antibodies to benzylpenicillin and amoxicillin in sera from patients allergic to beta-lactams. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991;94:376.
34. Blanca M, Mayorga C, Sanchez F, et al. Differences in serum IgE antibody activity to benzylpenicillin and amoxicillin measured by RAST in a group of penicillin allergic patients. *Allergy.* 1991;46:632–638.
35. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology.* 1995;97:225–234.
36. Fernandez M, Warbrick EV, Blanca M, et al. Activation and hapten inhibition of mast cells sensitized with monoclonal IgE anti-penicillin antibodies: evidence for two-site recognition of the penicillin derived determinant. *Eur J Immunol.* 1995;25:2486–2491.
37. Blanca M, Carmona MJ, Moreno F, et al. Selective immediate allergic response to penicillin V. *Allergy.* 1996;51:961–963.
38. Sánchez-Morillas L, Rojas-Pérez-Ezquerro P, González-Mendiola R, et al. Selective sensitization to Penicillin V with tolerance to other betalactams. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2014;8:74–76.
39. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:323–330.
- **Lack of knowledge of the exact chemical structure of cephalosporin antigenic determinants has hindered clinical interpretation of allergic reactions to these drugs and hampered understanding of the specific recognition by IgE molecules of these determinants. In this review the controversial issue of the contribution of R1 and R2 side chains of cephalosporins to the antigenic determinant and potential cross-reactivity is analyzed.**
40. Amalfi MO, Sullivan A, Jenkins RE, et al. Detection of drug-responsive B lymphocytes and antidrug IgG in patients with β -lactam hypersensitivity. *Allergy.* 2017;72:896–907.
41. Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy.* 1999;54:936–943.
42. Lopez S, Gomez E, Torres MJ, et al. Betalactam antibiotics affect human dendritic cells maturation through MAPK/NF- κ B systems. Role in allergic reactions to drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;288:289–299.
43. Pinheiro V, Pestana C, Pinho A, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by antibiotics in healthcare workers - relationship with non-immediate drug eruptions. *Contact Dermatitis.* 2018;78:281–286.
44. Fernandez TD, Canto G, Blanca M. Molecular mechanisms of maculopapular exanthema. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:272–278.
45. Labrosse R, Graham F, Bégin P, et al. A pediatric case of selective fixed drug eruption to amoxicillin. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:848–850.
46. Saissi EH, Beau-Salinas G, Jonville-Bera AP, et al. Drugs associated with acute generalized exanthematic pustulosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:612–618.
47. Gomez E, Blanca-Lopez N, Salas M, et al. Induction of accelerated reactions to amoxicillin by T-cell effector mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:267–273.
48. Karadag AS, Ozlu E, Akdeniz N, et al. Oral mucosal involvement and petechial lesions: a SDRIFE case with unusual findings. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35:157–159.
49. de Lemos AS, Ghabril M, Rockey DC, et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2406–2416.
50. Lopes L, Filipe P, Alves A, et al. Nicolau syndrome after benzathine penicillin treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol.* 2015;54:103–106.
51. Garcia-Martin E, Ayuso P, Martinez C, et al. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2009;10:867–883.
52. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:918–924.
53. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy.* 2014;69:806–809.
54. van Kester MS, Langeveld TJC, Bouwsma H, et al. A breathtaking DRESS due to amoxicillin-clavulanate presenting as polymorphic eruption of the pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e436–e437.
55. Blumenthal KG, Kuhlen JL Jr, Weil AA, et al. Adverse drug reactions associated with ceftaroline use: a two-center retrospective cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:740–746.
56. Atanasković-Marković M, Medjo B, Gavrović-Jankulović M, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:645–649.
57. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of betalactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and clavams. *Med Clin North Am.* 2010;94:805–820.
58. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2004;59:1153–1160.
59. Macy E, Blumenthal KG. Are cephalosporins safe for use in penicillin allergy without prior allergy evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:82–89.
60. Yoon K, Lee M, Patel R, et al. Successful implementation of a simple algorithm to manage penicillin allergy in an acute care community hospital. *Ann Pharmacother.* 2018;52:603–604.
61. Gugkaeva Z, Crago JS, Yasnogorodsky M. Next step in antibiotic stewardship: pharmacist-provided penicillin allergy testing. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:509–512.
62. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:192–197.
- **Since side chain reactions to amoxicillin and later to others BLs, the first data published has been reported with others, particularly in those countries where pattern of consumption are similar to those of Spain like France, Portugal and Italy amongst others.**
63. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med.* 2016;128:557–562.
64. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58:961–972.
65. Barni S, Mori F, Sarti L, et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1472–1474.
66. Romano A, Torres MJ, Fernandez J, et al. Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:1425–1431.
67. Geng B, Eastman JJ, Mori K, et al. Utility of minor determinants for skin testing in inpatient penicillin allergy evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:258–261.
68. Sáenz de San Pedro B, Mayorga C, Torres MJ, et al. Boosted IgE response after anaphylaxis reaction to cefuroxime with cross-reactivity with cefotaxime. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:101–103.
69. Antúnez C, Fernández T, Blanca-Lopez N, et al. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy.* 2006;61:940–946.
70. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:34.
71. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-García JA, et al. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy.* 2002;57:965.
72. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy.* 2001;56:862–870.

- **This study shows that in vitro assay is beneficial for evaluating subjects allergic to beta-lactams. The combination of in vivo and in vitro tests for estimating IgE antibodies to penicillins is important because of the existence of patients with a positive history but negative skin test.**
73. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1768–1775.
 74. Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Alvarez J, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*. 2004;59:219–224.
 75. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:66–73.
 76. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:822–828.
 - **In patients with non-immediate reactions to BLs the sensitivity of skin testing is low and DPT may be required to establish the diagnosis.**
 77. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009;64:229–233.
 78. De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. ENDA (European Network for Drug Allergy). Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:91–109.
 79. Blanca M, Mayorga C, Perez E, et al. Determination of IgE antibodies to the benzyl penicilloyl determinant. A comparison between poly-L-lysine and human serum albumin as carriers. *J Immunol Methods*. 1992;153:99–105.
 80. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62:47–52.
 81. Zhao Z, Baldo BA and Rimmer J. Beta-lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1644–1650.
 82. Decuyper II, Ebo DG, Uytendaele AP, et al. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: more shortcomings than potentials? *Clin Chim Acta*. 2016;460:184–189.
 83. Ariza A, Barrionuevo E, Mayorga C, et al. IgE to penicillins with different specificities can be identified by a multi-epitope macromolecule: bivalent penicillin structures and IgE specificities. *J Immunol Methods*. 2014;406:43–50.
 84. Soler M, Mesa-Antunez P, Estevez ME, et al. Highly sensitive dendrimer-based nanoplasmonic biosensor for drug allergy diagnosis. *Biosens Bioelectron*. 2015;66:115–123.
 85. Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:461–470.
 86. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:175–181.
 87. Luque I, Leyva L, Torres JM, et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy*. 2001;56:611–618.
 88. Trautmann A, Seitz CS, Stoevesandt J, et al. Aminopenicillin-associated exanthem: lymphocyte transformation testing revisited. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1531–1538.
 89. Rodriguez-Pena R, Antunez R, Martin E, et al. Allergic reactions to betalactams. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:31–48.
 90. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854–863.
 91. Esposito S, Castellazzi L, Tagliabue C, et al. Allergy to antibiotics in children: an overestimated problem. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:361–366.
 92. Bourke J, Pavlos R, James I, et al. Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:365–374.
 93. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. ENDA/EAACI drug allergy interest group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug allergy interest group. *Allergy*. 2016;71:149–161.
 94. Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
 95. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:724–727.
 96. Vega JM1, Blanca M, García JJ, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 1991;46:196–202.
 97. Blanca M, Fernandez J, Miranda A, et al. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:381–385.
 98. Miranda A, Blanca M, Vega JM, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*. 1996(98):671–677.
 99. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:404–410.
 100. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1662–1672.
 101. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:72–81.
 102. Martinez Tadeo JA, Perez Rodriguez E, Almeida Sanchez Z, et al. No cross-reactivity with cephalosporins in patients with penicillin allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:216–217.
 103. Buonomo A, Pascolini L, Rizzi A, et al. Cross-reactivity and tolerability of ertapenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to β -lactams. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26:100–105.
 104. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:179–186.
 105. Callero A, Berroa F, Infante S, et al. Tolerance to cephalosporins in nonimmediate hypersensitivity to penicillins in pediatric patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:134–136.
 106. Blumenthal KG, Youngster I, Shenoy ES, et al. Tolerability of cefazolin after immune-mediated hypersensitivity reactions to nafcillin in the outpatient setting. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3137–3143.
 107. Buonomo A, Nucera E, Pecora V, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):331–337. PubMed PMID: 25345303.
 108. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy*. 2013;68:1618–1621.
 109. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther*. 2017;34:1235–1244.
 110. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, et al. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(1):154.
 111. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:10–16.
 112. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:33.
 113. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, et al. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1304–1309.

114. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, et al. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(4):420–421.
115. Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, et al. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):106–113.
116. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:261–266.
117. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:500–508.
118. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, et al. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:523–532.
119. Graybill JR, Sande MA, Reinartz JA, et al. Controlled penicillin anaphylaxis leading to desensitization. *South Med J.* 1974;67:62–64.
120. Win PH, Brown H, Zankar A, et al. Rapid intravenous cephalosporin desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:225–228.
121. Dallé J, Ramos MC, Jimenez MF, et al. Oral desensitisation to penicillin for the treatment of pregnant woman with syphilis: a successful program. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018 Jan;40(1):43–46.
122. Whitaker P, Naisbit D, Peckham D. Nonimmediate β -lactam reactions in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Immunol.* 2012;12:369–375.
123. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, et al. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis.* 2011 Jul;10(4):282–285.
124. Estep PM, Ferreira JA, Dupree LH, et al. Impact of an antimicrobial stewardship initiative to evaluate β -lactam allergy in patients ordered aztreonam. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(5 suppl 1):S8–S13.
125. Leis JA, Palmay L, Ho G, et al. Point-of-care beta-lactam allergy skin testing by antimicrobial stewardship programs: a pragmatic multi-center prospective evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1059–1065.
126. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy.* 2011;31:742–747.
127. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy.* 2013;33:856–867.

PUBLICACIÓN 2

Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, et al. Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins. *J Asthma Allergy*. 2019;12:421–35.

Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins

Teodorikez Wilfox Jimenez-Rodriguez ¹⁻³

Natalia Blanca-Lopez ^{2,4}

Maria Ruano-Zaragoza ¹⁻³

Victor Soriano-Gomis ^{1,2,5}

Angel Esteban-Rodriguez ⁶

Geronima Riera-Sendra ⁷

Antonio Palazon-Bru ⁵

Miguel Blanca ^{2,4}

Jose Manuel Ramos-

Rincon ^{5,8,*}

Javier Fernandez-

Sanchez ^{1,2,5,*}

¹Allergy Section, Alicante General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain; ²ARADyAL Spanish Network, Madrid, Spain; ³PhD Program in Public Health, Medical and Surgical Sciences, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain; ⁴Allergy Section, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain; ⁵Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain; ⁶Clinical Analysis Department, Alicante General University Hospital, Alicante, Spain; ⁷Hospital Pharmacy Department, Alicante General University Hospital, Alicante, Spain; ⁸Internal Medicine Department, Alicante General University Hospital, Alicante, Spain

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Teodorikez Wilfox Jimenez-Rodriguez
Seccion de Alergologia, Hospital General Universitario de Alicante, Calle Pintor Baeza 12, Planta 8, Alicante 03010, Spain
Email teodorikez@gmail.com

Purpose: Elderly people thought to have an allergy to beta-lactams (BLs) may tolerate the drugs in subsequent exposures due to initial false labeling of allergies, the spontaneous loss of sensitivity to BLs over time or age-related decline in sensitization. As a result, they may be treated with less appropriate antibiotics, causing more side effects and entailing increased costs for health systems. The aim of this investigation was to assess whether patients in the third and fourth age with previously confirmed allergies to BLs had lost sensitization and could tolerate these antibiotics.

Patients and methods: Patients allergic to BLs were divided into group A (aged 60–79 years) and B (aged ≥ 80 years). Clinical history, skin testing, drug challenge tests (DCT) and evaluation of resensitization were used to classify participants as showing immediate reactions, non-immediate reactions, or tolerance. We compared clinical entities, drugs involved, and final outcome by age group.

Results: Of 1362 cases evaluated, 565 underwent an allergological study. The skin was the most common organ involved. Anaphylaxis and side chain reactions were more frequent in group A ($p < 0.01$), as were positive DCT. Classical benzylpenicillin determinants (benzylpenicilloyl and/or minor determinant mixture) were more frequent triggers in group B ($p < 0.01$). Resensitization after challenge occurred in very few participants.

Conclusion: The risk for allergy to BLs decreases with age and a history of anaphylaxis by BLs is a predictor of positive results in skin tests (ST). Both immunoglobulin E (IgE) and T-cell-mediated responses can disappear in elderly people, who can develop tolerance to these antibiotics. These results are of clinical relevance to patients who need to be treated with antibiotics from this family.

Keywords: drug allergy, beta-lactams, cephalosporins, cross-reactivity, aging, immunosenescence, diagnosis

Introduction

BLs antibiotics comprise five major families: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams.¹ These drugs are the most frequently involved in reactions IgE-mediated, with an estimated prevalence of 5% to 10% in the general population.^{2,3}

More than 95% of the people who report allergy to BLs have good tolerance.^{2,4-6} This apparent contradiction may have different explanations: drug side effects that are not by themselves allergic in nature,^{4,7,8} the attribution of the allergic reaction to these antibiotics when they are caused by other drugs,⁹ or the spontaneous loss of sensitivity to BLs over time.^{10,11}

An incorrect diagnosis of BL allergy may lead to the prescription of second-line antibiotics, which can be more toxic, be related to the development of multi-resistant bacterial strains^{2,12-15} and to the increase in costs.^{7,8,13,16,17}

One problem of major concern is antibiotic prescription in the elderly, because of their immunological decline,¹⁸ this group is more susceptible to systemic infections. Whether this decline has an impact on the IgE system is unconfirmed, but it is reasonable to assume that this decline may not only affect the IgG, IgA, and IgM antibody response.^{18,19}

Preliminary evidence from our group indicates that older people have a lower prevalence of BL allergy than the general population.²⁰ Based on these observations, our aim was to estimate the prevalence before and after an allergological work-up in elderly patients who were referred to our centers for a study on BL allergy after having been previously diagnosed as allergic in different medical services including Geriatrics, Internal Medicine, and Family Medicine.

In this study, we tested the hypothesis that impaired IgE response could be another mechanism for tolerance after drug re-exposure and proved that allergy to BLs decreases with age, probably because of both humoral and cellular immunosenescence.

Materials and Methods

Patients

We studied patients aged 60 years or older with a history of hypersensitivity reactions (HSRs) to BLs, who were admitted in the Internal Medicine Service or the Infectious Diseases Unit, or attended for evaluation in the Allergy Service of the Alicante University General Hospital (Alicante, Spain) and Infanta Leonor University Hospital (Madrid, Spain) from November 2015 to November 2017. Patients were classified by age into two groups, according to cutoffs reported elsewhere:²¹ group A, 60 to 79 years; and group B, 80 years or older.

Strategy for Recruitment

Cases included in the study were recruited from two groups:

1. Patients admitted in the participating services and either previously labeled as allergic to BL or labeled as having HSR to BLs during the hospital stay.
2. Patients with a history of drug HSR to BLs and referred to the outpatient allergy clinic for evaluation.

Clinical History

We undertook a detailed clinical history following the guidelines of the expert group of the European Academy

of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).²² We also considered the time interval between drug intake and onset of symptoms, duration of treatment before the reaction occurred, and response to treatment.

Classification of Reactions

Following the EAACI guidelines, immediate hypersensitivity reactions (IHSR) were defined as those that appeared within 20 mins of drug intake and lasted no longer than 1 hr. Involvement of two or more organs was classified as anaphylaxis.²³

Non-immediate hypersensitivity reactions (NIHR) usually appear at about 24 to 48 hrs but may present as early as 1 hr after drug intake. Limited organ-specific reactions like hepatitis, renal failure, pneumonitis, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia were not included in our study.²⁴

Before undertaking the study, all patients and/or their authorized representatives were informed of the potential risks and benefits of skin testing and DCT, and they signed written informed consent to participate. The study conforms to the standards of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Hospital Ethics Committee (CEIC PI2014/53).

Skin Testing

ST began by prick test that was considered positive if a wheal greater than 3 mm appeared surrounded by erythema within 20 mins of application. If negative, we proceeded to intradermal testing with 0.02 mL of BL solution, repeating the reading at the same time interval. Different 10-fold dilutions were used in cases with severe symptoms. Reactions were considered positive if the initial injection papule increased in size by 3 mm or more.^{25,26} In case of a clinical history indicative of a NIHSR, a reading took place at 24 and 48 hrs after skin testing. In all cases, we advised patients to monitor the delayed response for up to 1 week after testing.

Reagents for Skin Testing

ST was carried out in the forearm as previously reported²⁵⁻²⁸ with the following penicillin allergenic determinants: benzylpenicilloyl-poly-L-lysine (BPO-PPL 5×10^{-5} M) and minor determinant mixture (MDM 2×10^{-2} M) (provided by Diater, Madrid, Spain); penicillin G (10,000IU/mL: ERN Laboratories); ampicillin (20mg/mL: Normon Laboratories); amoxicillin (20mg/mL: GSK Laboratories); amoxicillin/clavulanic acid (20mg/mL: Normon Laboratories); cefazolin (20mg/mL: Normon Laboratories); cefotaxime (20mg/mL: Normon

Laboratories); and meropenem (20mg/mL: Kern Pharma Laboratories). In addition, clavulanic acid (5mg/mL and 20mg/mL: Diater, Madrid, Spain); ceftriaxone (20mg/mL: Normon Laboratories); cefuroxime (20mg/mL: Normon Laboratories); imipenem/cilastatin (20mg/mL: Pfizer, S.L.); piperacillin/tazobactam (20mg/mL: Mylan); and cloxacillin (20mg/mL: Normon Laboratories) were also tested when one of them was the culprit drug.

The specificity of the drugs included above was assessed by testing a matched control group with previously established good tolerance. These concentrations proved to be non-irritant in a group of 20 patients with similar age and clinical entities as study participants.

For the non-commercially available diagnosis reagents, testing solutions were prepared by the hospital pharmacy service by diluting them in saline under sterile conditions according to the manufacturer's recommendations. Each vial was used on the same day it was prepared.

Serum Collection

Venipuncture was used to extract 10 mL of blood for sera. All samples were maintained at -80°C until analyzed.

In vitro Total IgE and Specific IgE (sIgE) Antibodies

Total IgE and sIgE to penicilloyl G, penicilloyl V, ampicilloyl, amoxicilloyl, and cefaclor were determined using commercially available immunoassays following the manufacturer's instructions (Elecsys IgE II Immunoassay, Roche Diagnostics, USA and ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific, USA, respectively), values of total IgE exceeding 100 IU/mL were considered high and sIgE >0.35 kU/L were considered positive.

Drug Challenge Test

The performance of DCT was decided based on the clinical history and ST results. In patients with medical conditions that limited the oral route, the challenge used the intravenous one, as detailed below.

According to the culprit drug and treatment needs, DCTs were done with penicillin V, amoxicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cloxacillin, cefditoren, cefuroxime or meropenem. In those experiencing a reaction with benzyl-penicillin, we performed the DCT with amoxicillin unless the patient needed to be treated with it, as we considered that amoxicillin is the most commonly used BL

and is valid to identify BPO-cross reactions and specific side chain reactions.²⁹

In patients who reacted to other BLs, after obtaining negative results in the ST with the determinants described above, we proceeded with skin testing of the culprit drug. If this result was also negative, we undertook DCT.

In patients with a clinical history suggesting an IgE-mediated response, a single-blind placebo-controlled DCT (oral or intravenous) was performed, starting with 1/100 of the therapeutic dose, followed by a 10-fold increase in dose until reaching the cumulative dose of 500 mg. In patients with good tolerance, the diagnosis of allergy was ruled out.

If the clinical history was suggestive of a NIHSR, a negative skin test was followed by a single oral dose of 100 mg. If no response appeared within 48 hrs, we proceeded with the full therapeutic dose, as described previously.³⁰ If the DCT was negative, treatment with therapeutic doses of the same medication was administered to the patients for 3 days.³¹ If the patient had no reaction during or following treatment, the diagnosis of allergy to BLs was ruled out.

As described by Park and others,^{25,32,33} patients with positive ST were not challenged because of the high risk of inducing a reaction. Each patient was carefully monitored during the whole procedure, with facilities and trained staff for managing any possible undesired and unexpected reactions. Patients with an HSR strongly suggestive of being IgE-mediated, with negative ST and tolerance of DCT with the selected BL, were reevaluated at 4 to 6 weeks to exclude a booster response and/or re-sensitization. Following published guidelines, we did not test patients with suspected severe NIHSR due to BLs.^{14,34,35}

Statistical Analysis

Descriptive statistical tests were applied to assess patient characteristics, with continuous values expressed as means (standard deviation, SD) or medians (interquartile₂₅₋₇₅, IQ₂₅₋₇₅). Differences between groups were evaluated using the Student's *t*-test for unpaired data when the sample followed a normal distribution, or using the Mann-Whitney *U*-test for non-parametric variables. For paired samples that did not follow a normal distribution, the Wilcoxon test was used. The chi-squared test or Fisher's exact test was applied to analyze categorical variables. The odds of being truly allergic was assessed by means of multiple logistic regression analysis.

Little's MCAR test was used to determine if the missing data followed the same distribution as available data. Multiple imputations by chained equations were performed, and a multivariable logistic regression model fitted.

The SPSS program version 25 (IBM, USA) and the R package version 3.5.1 were used to perform statistical analyses; p values <0.05 were considered significant.

Results

Of the 1362 patients who reported allergy to BLs, 62% agreed to participate, and the allergological study was completed in 565 (286 in group A and 279 in group B (Figure 1). Patients' characteristics are shown in Table 1. There were more women than men in both groups ($p = 0.03$). The time between occurrence of the HSR and performance of the study was shorter in group A than in group B (median 5 years versus 30 years; $p < 0.01$).

An allergist had previously evaluated and confirmed BL allergy in 22 patients in group A and 7 in the group B. Of these, 16 and 4 cases, respectively, were IHHSR and the others presented NIHSR.

A total of 175 patients (93% of whom belonged to group B) including some of those who were previously confirmed as allergic were treated with a BL at some time before being studied by us, despite being labeled as allergic.

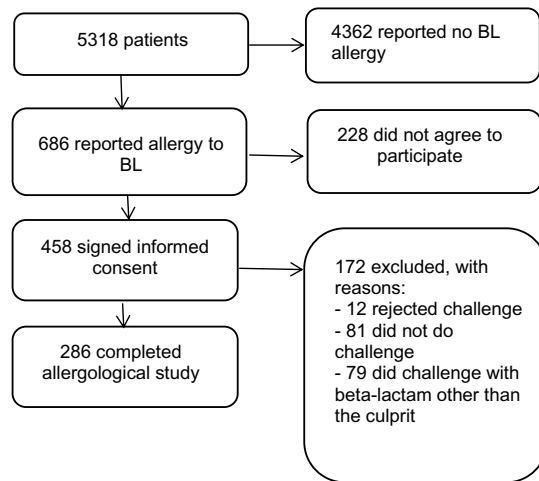
Clinical data (Table 1) showed that 88.8% of patients from group A and 54.5% from group B provided detailed information about the symptoms that occurred in the initial HSR, allowing us to classify the reactions as IHHSR and NIHSR. Precise information of the reactions was not available in 11.2% of patients in group A and 45.6% in group B ($p < 0.01$).

According to the clinical history, skin was the most commonly involved organ (Figure 2). Urticaria was the most frequent clinical manifestation in group A (33.2%) and maculopapular exanthema (MPE) in group B (20.8%). Anaphylaxis was reported in 15.4% of patients in group A and 3.2% in group B ($p < 0.01$).

The BLs involved in the HSR are shown in Table 2. There was a clear difference in the culprit drug between groups: amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid and ampicillin were more frequent in group A (54.5%; $p < 0.01$), while benzylpenicillin was more frequent in group B (59.8%; $p < 0.01$).

ST were positive in 17.8% of the 285 group A patients, and in 2.9% of the 267 group B patients ($p < 0.01$). The

Group A



Group B

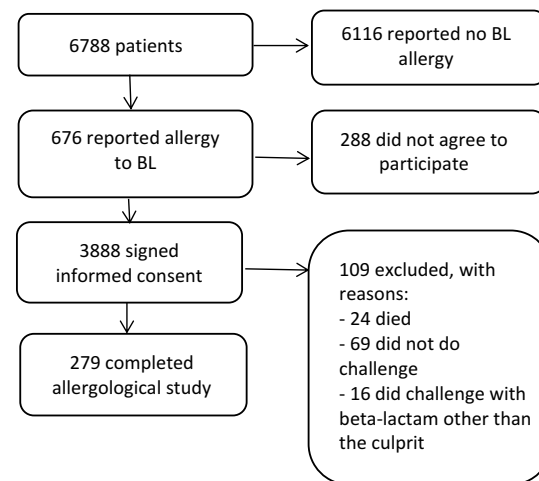


Figure 1 Participant flow chart.

determinants involved in the respective groups were mainly major and/or minor benzylpenicillin determinants (39.2% versus 87.5%; $p < 0.01$) and amoxicillin and/or ampicillin (39.2% versus 12.5%; $p < 0.01$). A small proportion (7.8%) of cases in group A presented positive results on ST to cephalosporins, compared to none in group B. Only 2% of the group A participants were ST positive to clavulanic acid (Tables 3 and 4).

Regarding the clinical presentation in patients with positive ST, anaphylaxis was the most frequent in both groups (48% and 62.5%, respectively). The logistic

Table 1 Participants' Characteristics

Variables	Group A (n= 286)	Group B (n= 279)	p value
Age, years, median (IQ ₂₅₋₇₅)	67 (10)	85 (6)	
Women, n (%)	189 (66.1)	207 (74.2)	0.03
Place of origin, n (%)			
Spain	283 (98.9)	263 (94.3)	0.02
Other countries ^a	3 (1)	16 (5.7)	
Atopy, n (%)	107 (37.4)	48(17.2)	< 0.01
Allergy to other drugs, n (%)	69 (24.1)	59 (21.1)	0.35
Years since the initial HSR, median (IQ ₂₅₋₇₅)	5 (34.5)	30 (30)	< 0.01
Timing of reaction, n (%)			
Immediate	149 (52.1)	101 (36.2)	0.12
Non-immediate	105 (36.7)	51 (18.3)	
Do not remember	32 (11.2)	127 (45.6)	<0.01
Skin tests, n (%)			
Positive	51 (17.8)	8 (2.9)	<0.01
Negative	234 (81.8)	255 (91.4)	
Inhibited/not done	1 (0.3)	16 (5.7)	
Allergic ^b , n (%)	77 (26.9)	15 (5.4)	<0.01

Notes: ^aOther European and South American countries. ^bAllergic is defined by patients with positive skin tests or drug challenge tests.

Abbreviations: IQ₂₅₋₇₅, interquartile₂₅₋₇₅; HSR, hypersensitivity reaction.

regression analysis showed that a history of anaphylaxis is a predictor of positive results in ST ($p < 0.01$).

DCT was done in 235 patients of group A (99.6% by oral route) and in 270 patients of group B (89.4% by oral route and 10.4% by intravenous route). It was well

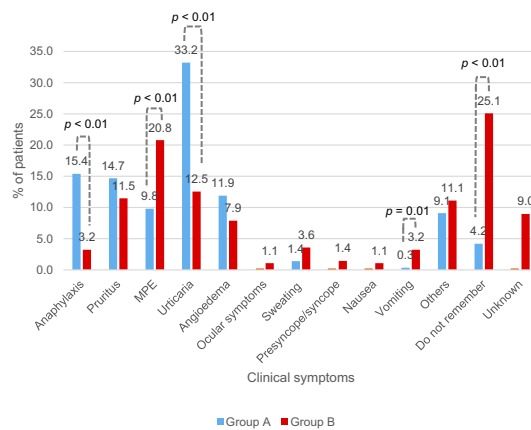


Figure 2 Clinical manifestations of the initial hypersensitivity reactions. The graph shows the symptoms of the HSR based on which the diagnosis of BL allergy was established. Being the most frequent cutaneous symptoms in both groups, while anaphylaxis was more frequent in group A. On the other hand, the majority of patients who did not remember the symptoms were those of group B.

Table 2 Beta-Lactams Involved in the Initial HSR by Age Group

Culprit Drug	Group A N = 286 n (%)	Group B N = 279 n (%)	p value
Benzylpenicillin	96 (33.6)	167 (59.8)	<0.01
Amoxicillin	82 (28.7)	20 (7.2)	<0.01
Amoxicillin/clavulanic acid	73 (25.5)	18 (6.5)	
Ampicillin	1 (0.3)	0	
Cloxacillin	1 (0.3)	3 (1.1)	0.30
Ceftriaxone	20 (7)	4 (1.4)	0.01
Cefazoline	2 (0.7)	0	0.16
Cefuroxime	2 (0.7)	0	0.16
Meropenem	0	4 (1.4)	0.04
Imipenem	0	2 (0.7)	0.15
Piperacillin/tazobactam	1 (0.3)	1 (0.4)	0.98
Does not remember	8 (2.8)	60 (21.5)	<0.01

tolerated in 89.4% and 97.8%, respectively ($p < 0.01$). The drugs used in the challenges are shown in Table 5. Reactions during DCT were more frequent in group A (10.6% versus 2.2%, respectively, $p = 0.007$). We detected sIgE in 6 of the 29 patients (3 in each group) who had previously been diagnosed as allergic but had negative skin tests and good tolerance in DCT.

Retest was done in 128 patients (84 in group A and 44 in group B) and only two patients (1.6%) became positive. One was in a 63-year-old man with an episode of immediate angioedema from 40 years earlier, who had good tolerance in the DCT to amoxicillin (culprit drug) and became positive to this antibiotic after the challenge. The second case was an 85-year-old woman with a history of dizziness after being treated with benzylpenicillin from 40 years earlier, who developed an immediate urticaria during a DCT with penicillin V and became positive to penicillin on ST. The reaction was controlled with intravenous antihistamines.

Symptoms compatible with NIHSR were reported in 156 patients: 41.3% of group A and 33.6% of group B. MPE was the most frequent clinical entity reported in both groups (26.7% and 29.4%, respectively), followed by non-immediate urticaria (38.1% and 31.4%) and non-immediate angioedema (18.1% and 5.9%). ST were negative on delayed reading in 94.9% of these cases. DCT was performed in 99.3% of patients, observing a positive non-immediate response in 16 patients in group A (8 MPE, 7 non-immediate urticaria, and 1 angioedema) and 4 patients in group B (3 MPE and 1 erythroderma) ($p = 0.007$). In addition, one patient in group A developed an urticaria 50

Table 3 Characteristics of Allergic Patients Aged 60 to 79 Years

#	Age	Timing (Years)	Culprit	Clinical	ST	Total IgE (U/mL)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	DCT Drug	DCT Results
1	61	2	AX/clv	Pru	+AX	66.9	0.03	0.04	0	0.05	0.01	NO	
2	63	0.25	Cefur	AE	–	189	0	0	0	0	0	Cefur	+D
3	61	0.5	AX	Ana	+AX +AM	212.2	0.01	0.03	0	0.02	0.03	NO	
4	78	0.08	AX/clv	Urt	+ AX +AX/clv	2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
5	75	0.08	AX/clv	Pru	+ Clv	1871	0	0	0	0	0	PN AX Cefur	– – –
6	74	50	PN	NR	+ PN	27	0.33	0	0.22	0	0	NO	
7	71	4	Ceftx	MPE	+ Cefazo + Cefota	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	
8	71	0.16	AX	Ana	+ AX	156	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
9	73	0.08	PN	Urt	+ PN	68	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
10	72	15	AX	Urt	+ AX	175	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
11	60	0.08	AX	Ana	+ PN	78	<0.1	<0.1	0.49	<0.1	<0.1	NO	
12	77	0.08	AX	Urt	+ AX	88	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
13	63	40	PN	Pru	+ PN	5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
14	68	0.08	AX	Urt	–	26	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+D
15	68	0.08	AX/clv	Urt	–	4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX/clv	+I
16	76	0.08	AX/clv	Ana	+ PN	57	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
17	62	0.5	AX/clv	Ana	+ PN + AX	139	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
18	67	0.25	AX/clv	Urt	–	15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+D
19	61	20	AX	Ana	+ AX	27	0	0	0.14	0	0	NO	

20	70	0.08	AX/clv	MPE	-	27	0	0	0	0	0	AX	+D
21	60	0.08	AX	AE	-	1172	0.04	0.01	0.03	0.01	0.01	PN	+D
22	60	0.5	AX	AE	+AX	193.5	0.07	0.07	0	0.05	0.01	NO	
23	73	30	PN	Ana	+ PPL + PN	74	0	0	0	0	0	NO	
24	72	0.08	AX	Urt	+ PN	633	0	0	0	0	0	NO	
25	68	0.08	AX/clv	Urt	-	46	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+D
26	64	0.08	AX/clv	Ana	+ PN	151	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
27	77	0.5	AX/clv	Urt	+ PN	30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
28	60	0.08	AX	Ana	+ AX	40	0	0	0	0	0	NO	
29	64	26	AX	Ana	+ PN	149	0	0	0	0	0	NO	
30	67	60	AX	NR	-	374	0	0	0	0	0	AX	+D
31	67	20	NR	Urt	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PN	+I
32	74	40	NR	Urt	+ PN + AX + AM	12	0	0	0	0	0	NO	
33	61	0.3	AX/clv	Pru	+ PN + AX + AM + AX/clv	82.6	0.01	0	0	0.23	0	NO	
34	61	40	PN	Ana	-	65	0	0	0	0	0	AX	+D
35	65	0.08	AX/clv	Ana	+ PPL + PN	42	0	0	0	0	0	NO	
36	69	0.08	AX/clv	Urt	+ PPL	18	5.54	4.86	4.15	1.35	ND	NO	
37	71	0.08	AX	MPE	-	7	0	0	0	0	0	AX	+D
38	70	2	AX/clv	MPE	-	78	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX/clv	+D
39	63	0.08	AX	MPE	-	212	0	0	0	0	0	AX	+D

(Continued)

Table 3 (Continued).

#	Age	Timing (Years)	Culprit	Clinical	ST	Total IgE (U/mL)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	DCT Drug	DCT Results
40	75	40	AM	MPE	+AX	68.6	0.07	0.07	0	0.1	0.08	NO	
41	69	0.08	AX/clv	Ana	+AX/clv	508	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
42	61	0.08	AX/clv	Urt	+AX	63	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
43	63	40	AX	AE	–	117.5	0	0.03	0	0.02	0.02	AX	+ AX Retest
44	65	0.08	Cefur	Ana	+Cefur	2929	0.42	0.32	0.38	0.4	0.18	NO	
45	75	0.33	AX/clv	MPE	–	6	0	0	0	0	0	AX/clv	+D
46	67	0.33	AX/clv	Ana	+ AX	303	0	0	0	0	0	NO	
47	70	3	AX/clv	MPE	ND	29	0	0	0	0	0	AX/clv	+D
48	64	0.08	AX/clv	Ana	+ AX	102	0	0	0	0	0	NO	
49	73	50	PN	Ana	+ PPL + MDM + PN	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	
50	61	0.16	AX	Urt	–	951	0.08	0.03	0.04	0.01	0.01	AX	+I
51	73	40	PN	Urt	+PPL	2027	5.84	4.97	3.19	2.78	0.29	NO	
52	77	0.8	AX	Urt	+ PN	4	0	0	0	0	0	NO	
53	70	0.5	AX	Pru	+ PN	72	0	0	0	0	0	NO	
54	67	5	AX/clv	Urt	+PPL +MDM	102	0	0.01	0.03	0.05	0	NO	
55	72	6	AX	Ana	+ AX	58	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
56	70	0.5	AX/clv	Urt	+ PPL	29	0.8	1.08	2.56	1.01	ND	NO	
57	60	20	AX	Urt	–	46	0	0	0	0	0	AX	+D
58	76	0.33	AX	Ana	+ MDM + PN	280	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
59	60	0.25	AX	Ana	–	104	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+I

60	64	1	Clox	Pru	+PPL	58.5	0	0	0	0.02	0	NO	
61	67	0.16	AX	Ana	+ AX	116	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
62	78	0.08	AX	Ana	+ PN + AX	65	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
63	61	0.08	Cefazo	Ana	+Cefazo	301	0.04	0.02	0.08	0.08	0.03	NO	
64	70	0.08	AX	Urt	+ AX	347	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
65	62	20	AX	Urt	-	215	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+I
66	67	0.08	AX	Urt	-	397	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+D
67	69	2	AX/clv	Ana	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	AX	+I
68	63	0.5	AX/clv	Ana	+AX	12.8	0	0	0	0.02	0	NO	
69	71	0.08	AX	Ana	+ AX	122	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
70	75	20	AX/clv	Ana	+ PPL + MDM + AX + Clv	2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
71	60	0.08	AX/clv	Urt	-	50	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+I
72	72	0.5	AX	MPE	-	256	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX	+D
73	70	0.5	Pip/tb	Urt	-	45	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	Pip/tb	+I
74	73	0.16	AX	MPE	-	2	0	0	0	0	0	AX	+D
75	63	5	Cefazo	Ana	+Cefazo	757	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
76	61	0.5	AX	Urt	+ AX	101	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
77	79	40	PN	MPE	+PN	132	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	

Note: Bold characters indicate positive results.

Abbreviations: #, Patient identification number; -, negative; +, positive; INH, inhibited; +D, positive challenge with non-immediate HSR; +I, positive challenge with immediate hypersensitivity reaction; ST, skin tests; PN, penicillin; PPL, poly-L-lysine AM, ampicillin; AX, amoxicillin; AX/clv, amoxicillin/clavulanic acid; Pip/tb, piperacillin/tazobactam; Cefazo, cefazoline; Cefota, cefotaxime; Cefur, cefuroxime; Cefcx, ceftriaxone; Cefixi, cefixime; Cefdt, cefditoren; Cefz, ceftazidime; Clv, clavulanic acid; Clox, cloxacillin; ME, meropenem; IgE, immunoglobulin E; PG, penicilloyl G; PV, penicilloyl V; AMy, ampicilloyl; AXy, amoxicilloyl; CE, cefaclor; Ana, anaphylaxis; AE, angioedema; Pru, pruritus; Urt; urticaria; MPE, maculopapular exanthema; Diz, dizziness; CH, challenge; NO, challenge not done due positive skin test results; NR, does not remember; ND, not done.

Table 4 Characteristics of Allergic Patients Aged 80 Years and Older

#	Age	Timing (Years)	Culprit	Clinical	ST	Total IgE (U/mL)	IgE PG (kU/L)	IgE PV (kU/L)	IgE Amy (kU/L)	IgE AXy (kU/L)	IgE CE (kU/L)	DCT Drug	DCT Results
1	86	0.5	Ceftx	MPE	-	421.4	0.01	0.04	0.05	0.08	0.02	Cefur	+D
2	81	0.5	AX	MPE	-	118.3	0	0.01	0.03	0.04	0.03	AX	+D
3	82	30	PN	Ana	+ PN + AX + AM	985.2	0.62	0.52	0.32	0.26	0.07	NO	
4	93	30	NR	Ana	+ AX	255.7	0.15	0.15	0.3	0.18	0.11	NO	
5	83	30	PN	Ana	+ PN	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	
6	81	60	PN	Ana	+ PPL	254.5	0.22	0.21	0	0.09	0.03	NO	
7	85	40	PN	Diz	-	2	0	0	0.18	0	0	PN	+I +Retest
8	84	30	PN	Pru	+ PN	4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
9	82	30	PN	AE	-	9	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	PN	+I
10	83	0.17	Pip/tb	MPE	-	24	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	PN	+D
11	82	50	PN	Diz	+MDM + PN	37	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
12	81	30	NR	NR	+ PN	10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	
13	82	0.25	AX/clv	MPE	-	9	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	AX/clv	+I
14	88	0.08	AX/clv	Ana	ND	23	2.67	2.12	7.41	6.43	ND	NO	
15	80	0.08	AX	Ana	+ PN	12	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NO	

Note: Bold characters indicate positive results.

Abbreviations: #, Patient identification number; -, negative; +, positive; INH, inhibited; +D, positive challenge with non-immediate HSR; +I, positive challenge with immediate hypersensitivity reaction; ST, skin tests; PN, penicillin; PPL, poly-L-lysine AM, ampicillin; AX, amoxicillin; AX/clv, amoxicillin/clavulanic acid; Pip/tb, piperacillin/tazobactam; Cefazo, cefazoline; Cefota, cefotaxime; Cefur, cefuroxime; Ceftx, ceftriaxone; Cefixi, cefixime; Cefdt, cefditoren; Ceftz, ceftazidime; Clv, clavulanic acid; Clox, cloxacillin; ME, meropenem; IgE, immunoglobulin E; PG, penicilloyl G; PV, penicilloyl V; AMy, ampicilloyl; AXy, amoxicilloyl; CE, cefaclor; Ana, anaphylaxis; AE, angioedema; Pru, pruritus; Urt; urticaria; MPE, maculopapular exanthema; Diz, dizziness; CH, challenge; NO, challenge not done due positive skin test results; NR, does not remember; ND, not done.

Table 5 Drug Challenges and Antibiotic Selected for Them

Culprit Drug	Group A; N = 286			Group B; N =279		
	n	Drug Challenge	Total	n	Drug Challenge	Total
Penicillin	96	Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid CH not done ^a	71 18 7	167	Penicillin Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid Ampicillin CH not done ^a	2 107 49 4 5
Amoxicillin	82	Penicillin Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid CH not done ^a	1 52 10 19	20	Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid Ampicillin CH not done ^a	13 3 3 1
Amoxicillin/ clavulanic acid	73	Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid CH not done ^a	5 50 18	18	Amoxicillin/clavulanic acid CH not done ^b	17 1
Ampicillin	1	CH not done ^a	1			
Cloxacillin	1	CH not done ^a	1	3	Cloxacillin	3
Ceftriaxone	20	Cefuroxime CH not done ^a	19 1	4	Cefditoren Cefuroxime	3 1
Cefazoline	2	CH not done ^a	2			
Cefuroxime	2	Cefuroxime CH not done ^a	1 1			
Meropenem				4	Meropenem	4
Imipenem				2	Meropenem	2
Piperacillin/tazobactam	1	Piperacillin/tazobactam	1	1	Penicillin	1
Does not remember	8	Penicillin Amoxicillin CH not done ^a	1 6 1	60	Penicillin Amoxicillin Ampicillin CH not done ^a	33 22 3 2

Notes: ^aCH not done due to positive skin test. ^bCH not done due to anaphylaxis with sIgE positive.
Abbreviation: CH, challenge.

min after drug intake, which we considered an immediate HSR. All cases were controlled with corticoids and anti-histamines at 12 hrs to 24 hrs, and complete clearance was achieved within 72 hrs. Of note is that the previously confirmed cases in our study developed good tolerance.

Final diagnosis of allergy to BL was based on the results of skin testing and DCT, and was made in 77 (26.9%) patients in group A and 15 (5.4%) patients in group B ($p<0.01$). Multivariable analysis showed that, after adjusting for sex, atopy, allergy to other drugs, and sIgE to amoxicilloyl, younger age is an independent risk factor for allergy to BL ($p<0.01$).

Discussion

Our aim was to confirm if patients' past BL allergy still remained and to establish the relationship between decreased immune response and the presence of allergy. Based on current knowledge regarding immunity in the very elderly,²⁰ our hypothesis was that age-related decline of both cellular and humoral immune response³⁶⁻³⁸ could result in tolerance to BLs in patients who had previous allergies with IgE- or T cell-mediated reactions. For this purpose, we compared two groups of patients, the first aged 60 to 79 years, and the second aged 80 or older. Participants had been labeled as allergic, so we evaluated

their current status of allergy to BLs. The assessment included a DCT as the final proof of drug allergy or tolerance.

We found that a significant number of patients, mainly in the older group, had been treated with BLs—despite having a history of allergy to BL and in some cases with active alarm systems in medical records—without reporting any adverse reaction. These observations²⁰ and the fact that 29 patients had been diagnosed by an Allergist, led us to undertake this study.

The profile of our cases reflects variations of the antibiotics use and allergological response according to age: we found patients, especially among the older group, who had reactions with penicillins and positive results to poly-L-lysine, MDM, and/or penicillin, amoxicillin, ampicillin or amoxicillin/clavulanic acid. These correspond to common reactions to BPO, the main determinant generated by benzylpenicillin.^{39,40} On the other hand, we observed many patients in the 60–79-year-old group with BL-selective reactions to the side chain^{14,41,42} due to the more frequent prescription and use of amoxicillin, amoxicillin/clavulanic and ampicillin than BP. These patients reacted exclusively to amoxicillin, ampicillin or amoxicillin/clavulanic acid but were negative to both penicillin and its major and minor determinants.^{40,43} Positivity to ampicillin in our study was probably due to cross-reactivity with amoxicillin, as reported previously.⁴⁴ There were also patients who reacted to cephalosporins, mainly in the younger group, who also had side chain-specific reactions, as previously reported.^{28,45,46}

In participants' clinical histories, anaphylaxis was much more frequent in group A than in B, which is logical in light of the different reactions described above. In side chain-specific reactions, authors have observed that anaphylaxis is much more frequent than in classical benzylpenicillin cross-reactors, although this clinical entity occurs in both groups.⁴⁷

A total of 286 patients aged 60 to 79 years and 279 aged 80 years or older completed the study, and 26.9% and 5.4%, respectively, were confirmed as having a BL allergy ($p < 0.01$). Most participants showed good tolerance to penicillins and other BLs like cephalosporins (ceftriaxone, cefazoline, cefotaxime, cefuroxime). The natural loss of sensitization is one possible explanation for these findings, as this has been reported to occur more quickly in side chain-specific reactions like those to amoxicillin or cephalosporins.^{28,42,43} In contrast, this phenomenon occurs

more slowly for BPO-common reactions, also known to be cross-reactive within the penicillin group.^{10,48}

The levels and function of different immunoglobulin isotypes have been studied in detail in the elderly. In murine models, Turner et al demonstrated that changes in the architecture of the lymph node and the spleen impaired the production of antibodies.⁴⁹ Bourcy et al demonstrated the expansion of B-cell clones containing mostly IgM or IgA isotypes, which were unable to differentiate between functioning and non-functioning receptors.¹⁸

Sugahara et al have shown that in humans, the levels and binding capacity of IgA did not change with age, but its affinity decreased, apparently due to the loss of the function of the T lymphocytes in promoting antigen-specific IgA response via differentiation to T follicular helper cells.¹⁹ Regarding IgE however, an extensive literature search yielded no studies concerning the decline in this immunoglobulin response, particularly that related to IgE and drug HSR.

It is reasonable to think that, as with the other antibody isotypes, the decrease in the humoral response could entail a decrease in the affinity of IgE for the antigens, which would lead to unresponsiveness. This could explain why patients with IHSR do not develop reactions after re-exposure to BLs. Although this is a strong hypothesis, new studies on IgE production, regulation and response in elderly people allergic to beta-lactams are necessary to clarify it. Regarding NIHSR, in our study, nine cases were previously confirmed by an allergist by DCT, four of these patients (group A) had positive results in DCT. Evidence suggests that T cell responses persist for a long time, with positive skin tests at the delayed intradermal reading.^{30,50} Thus, it is no surprise that we found patients with positive responses despite the time elapsed. However, the lower response in the older group may also be related to immunosenescence.

Regarding resensitization, we observed only 1.6% positivity after challenge with BLs. Considering that the rate of resensitization does not exceed that in healthy patients treated with BLs, retesting should not be routine as this is rather uncommon, and is recommended only in cases in which there is a high suspicion of IgE-mediated HSRs with negative ST and good tolerance verified in the DCT.^{2,6,51,52}

One of the major problems in this population are bacterial infections, stemming from diminished humoral and cellular immunity.^{18,36,37,49} Therefore, patients labeled as allergic to BL are of particular concern and have attracted

special attention because they may be deprived of treatments with these antibiotics, as Trubiano et al and others have pointed out.^{13,40,53–59} According to our results, older people could benefit from treatment with BLs if aging contributes to the loss of sensitivity, avoiding exposure to more toxic antibiotics like vancomycin and quinolones among others.

The main weakness of this study is that not all cases labelled as allergic in the past had a confirmed diagnosis. On the other hand, 45.6% of patients aged 80 years or older did not remember the event that led to the diagnosis of allergy (median 30 years earlier), so it was not possible to classify HSRs accurately. Therefore, allergological diagnosis cannot be established exclusively with the data collected in the clinical history as reported in previous studies.^{54,60}

The results of the multivariable analysis showed that the risk of allergy to BLs is lower in older patients. The logistic regression analysis showed that a history of anaphylaxis is a predictor of positive results in ST and should be taken into account when exposing patients to BLs again.

Conclusion

To our knowledge, this is the first allergological study conducted in elderly people. Allergy to BLs was confirmed in a low percentage of patients claiming to be allergic, being rare in the elderly over 80 years. It is known that a false labeling of allergies and spontaneous loss of sensitivity to BLs over time are facts related to this, but we describe for the first time that patients with a confirmed diagnosis in the past do not respond when they are re-exposed, this could be justified by the immunosenescence. However, considering this is an observational study, future experimental studies to elucidate what is happening in relation to the production and functioning of IgE during immunosenescence could help to generate more knowledge of beta-lactam allergy in the elderly.

Acknowledgments

The authors would like to thank Ms Meggan Harris and Dr Alexis Lara Rivero for the English edition of the manuscript.

Disclosure

Prof. Dr Javier Fernandez-Sanchez reports a grant from Carlos III Institute: RD16/06/032, during the conduct of the study. The authors report no other conflicts of interest in this work.

References

1. Ariza A, Mayorga C, Fernández TD, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):12–25.
2. Solensky R. Allergy to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):0–5. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.021
3. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778.e1–778.e7. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01638.x
4. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2819–2822. doi:10.1001/archinte.160.18.2819
5. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790–796. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.021
6. Solensky R, Khan D. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259–273.e78.
7. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(4):501–506. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01638.x
8. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy*. 2013;11(1):2. doi:10.1186/1476-7961-11-2
9. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J Int Oral Heal JIOH*. 2014;6(6):i–ii.
10. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918–924. doi:10.1016/S0091-6749(99)70439-2
11. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(5):295–300. doi:10.3949/ccjm.82a.14111
12. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):489–494. doi:10.2500/aap.2014.35.3791
13. Macy E. Penicillin allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):308–313. doi:10.1097/ACI.0000000000000173
14. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido FJ, Gracia MT, Macias EM, Dávila I. Using β -lactam antibiotics in patients with a history of β -lactam allergy: current concepts. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127(7–8):540–549.
15. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):404–412. doi:10.1016/j.anai.2014.02.005
16. Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, et al. The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1649–1654.e4. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.033
17. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of “penicillin allergy” in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol*. 2014;67(12):1088–1092. doi:10.1136/jclinpath-2014-202438
18. de Bourcy CFA, Angel CJL, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(5):1105–1110. doi:10.1073/pnas.1617959114
19. Sugahara H, Okai S, Odamaki T, et al. Decreased taxon-specific IgA response in relation to the changes of gut microbiota composition in the elderly. *Front Microbiol*. 2017;8:1–8. doi:10.3389/fmicb.2017.01757
20. Fernandez FJ, Jimenez-Rodriguez T, Soriano-Gomis V, Ramos-Rincón JM, Lindo-Gutierrez M, Castellanos LM. Allergy to betalactams antibiotics at the end-of-life care. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):AB32. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.161

21. Baltes P, Smith J. New frontiers in the future of aging : from successful aging of the young old to the dilemmas of the fourth age. *Gerontology*. 2003;49(2):123–135. doi:10.1159/000067946
22. European Network on Drug Allergy. Protocolo de recogida de datos en los casos de sospecha de alergia a fármacos. *Alergol Immunol Clin*. 2001;16:48–53.
23. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371–376. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.029
24. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437. doi:10.1111/all.12350
25. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45–51.
26. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961–972. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x
27. Amsler E, Soria A. Allergies aux bêta-lactamines. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *La Rev Med Interne*. 2017;38(11):737–748. doi:10.1016/j.revmed.2017.06.020
28. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):685–691.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.012
29. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(2):183–193. doi:10.1111/all.2009.64.issue-2
30. Terrados S, Blanca M, Garcia J, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*. 1995;50(7):563–567. doi:10.1111/all.1995.50.issue-7
31. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(2):229–233. doi:10.1111/all.2009.64.issue-2
32. Park MA, Solensky R, Khan DA, Castells MC, MacY EM, Lang DM. Patients with positive skin test results to penicillin should not undergo penicillin or amoxicillin challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):816–817. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.045
33. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854–863. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x
34. Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Nucera E. Allergy to betalactams: relationship between chemical structure and antigenicity of molecules. *Invest Allergol Clin Immunol*. 1999;9(4):215–221.
35. Lopez S, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, et al. Nonimmediate reactions to betalactams. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):310–316. doi:10.1097/ACI.0b013e3281e209fe
36. Sage PT, Tan CL, Freeman GJ, Haigis M, Sharpe AH. Defective TFH cell function and increased TFR cells contribute to defective antibody production in aging. *Cell Rep*. 2015;12(2):163–171. doi:10.1016/j.celrep.2015.06.015
37. Minato N. T cell senescence and autoimmunity. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, editors. *Innovative Medicine*. Tokyo: Springer; 2015:119–128.
38. Scichilone N, Callari A, Augugliaro G, Marchese M, Togias A, Bellia V. The impact of age on prevalence of positive skin prick tests and specific IgE tests. *Respir Med*. 2011;105(5):651–658. doi:10.1016/j.rmed.2010.12.014
39. Antúnez C, Martín E, Cornejo-García J, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3327–3333. doi:10.2174/138161206778194042
40. Fernandez TD, Mayorga C, Salas M, et al. Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(6):671–683. doi:10.1080/17512433.2017.1313110
41. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850–856. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.00089.x
42. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy*. 2015;70(8):1013–1019. doi:10.1111/all.2015.70.issue-8
43. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):707–721. doi:10.1080/1744666X.2019.1619548
44. Romano A, Torres MJ, Fernandez J, et al. Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(12):1425–1431. doi:10.1111/cea.1997.27.issue-12
45. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1177–1183. doi:10.1067/mai.2000.111147
46. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):404–410. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.032
47. Blanca M, Garcia J, Vega JM, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(3):335–340. doi:10.1111/cea.1996.26.issue-3
48. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69(6):806–809. doi:10.1111/all.2014.69.issue-6
49. Turner VM, Mabbott NA. Ageing adversely affects the migration and function of marginal zone B cells. *Immunology*. 2017;151(3):349–362. doi:10.1111/imm.12737
50. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(11):1153–1160. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x
51. Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(1):9–14. doi:10.1007/s11882-005-0048-2
52. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1111–1115. doi:10.1067/mai.2003.1385
53. Brockow K. Triage strategies for clarifying reported betalactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1066–1067. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.009
54. Blumenthal KG. The role of the clinical history in drug allergy prediction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):149–150. doi:10.1016/j.jaip.2017.05.005
55. Moussa Y, Shuster J, Matte G, et al. De-labeling of β -lactam allergy reduces intraoperative time and optimizes choice in antibiotic prophylaxis. *Surgery*. 2018;164:117–123. doi:10.1016/j.surg.2018.03.004
56. Centers for Disease Control and Prevention. Is it really a penicillin allergy? [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/getsmart/week/downloads/getsmart-penicillin-factsheet.pdf>. Accessed December 4, 2019.
57. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):365–34.e1. doi:10.1016/j.jaip.2014.11.002
58. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):815–816. doi:10.1016/j.jaip.2015.05.019

59. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to "de-labeling.". *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):526–537. doi:10.1097/QCO.00000000000006
60. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy.* 2013;68(8):1057–1064. doi:10.1111/all.2013.68.issue-8

Anexo A. Cuestionario clínico para estudio de reacciones de hipersensibilidad.

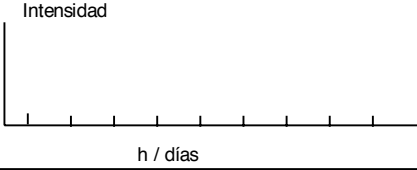
Protocolo N°:
 Fecha del protocolo:.....
INVESTIGADOR:
 Nombre:..... Centro:.....
 Dirección:..... Tel/Fax/E-mail:.....

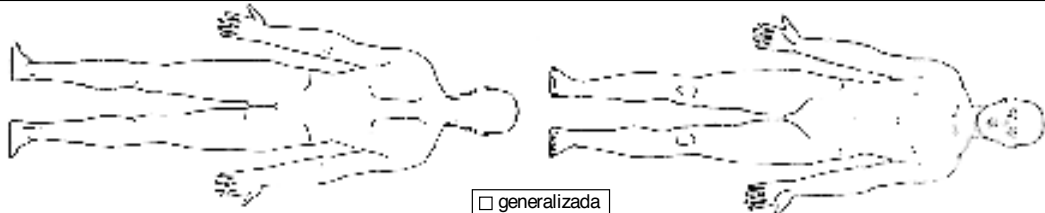
PACIENTE:
 Nombre:..... Fecha de nacimiento:..... Edad:..... años
 Peso:.....kg Altura:.....cm
 Profesión:..... Ciudad:..... Sexo: M F
 Grupos de riesgo: Personal médico Industria farmacéutica Granjeros otros / especificar.....

HISTORIA ACTUAL:.....

REACCIÓN A FÁRMACO:..... **FECHA DE LA REACCIÓN:**.....
 (Se pueden marcar varias cajas; subraya la reacción si es necesario; la cronología se puede caracterizar con números)
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS: **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**
 Exantema maculopapular
 Exantema macular
 Exantema urticarial
 Pustulosis aguda exantemática generalizada
 Exantema eczematoso
 Eritema exudativo multiforme
 Exantema bulloso
 Síndrome de Stevens Johnson /NET (M. Lyell)
 Exantema fijo medicamentoso
 Púrpura -> Número de plaquetas:.....
 palpable hemorrágica-necrotizante
 Afectación órgano específica:.....
 Dermatitis contacto Causa tópica Causa hematogena
 Urticaria vasculitis
 Sólo Prurito
 Urticaria
 Angioedema/Localización/s:
 Conjuntivitis
 Otros/Especificar:.....
 Morfología/Localización/s:.....

FACTORES COADYUVANTES:
 Infección viral: Resfriado común Otros:.....
 Fiebre
 ¿Sospecha de fotosensibilidad? No Sí Desconocida
 Estrés
 Ejercicio
 Otros/Especificar:

EVOLUCIÓN:
 Intensidad

 h / días
DISTRIBUCIÓN / DINÁMICA (↑↓)



MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y RESPIRATORIAS: **SÍNTOMAS ASOCIADOS:**
 Náusea/Vómitos Afectación: Hígado Riñón Otro / especificar:
 Diarrea Fiebre.....°C
 Cólicos gastro-intestinal Malestar Dolor/Quemazón Localización/s:.....

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y RESPIRATORIAS:

- Tos
- Disfonía
- Disnea PEFR o FEV₁:.....
- Sibilancias/Broncoespasmo

- Rinitis
- Rinorrea
- Estornudos
- Obstrucción nasal
- Otros/Especificar:.....

MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS:

- Miedo/Reacción de pánico Vértigo
- Desmayo
- Paraestesia/Hiperventilación
- Sudoración
- Otros/Especificar:.....

MANIFESTACIONES ASOCIADAS:

- Edema Localización/s:.....
- Artralgia/Mialgia Localización/s:.....
- Linfadenopatía
- Otros/Especificar:.....

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES:

- Taquicardia Pulso:/min.
- Hipotensión Presión arterial:mmHg
- Colapso
- Arritmia
- Otros/Especificar:

MANIFESTACIONES DE OTROS ÓRGANOS:

- (Ej. Neuropatía periférica, afectación pulmonar, citopenia, etc.)
-
 -
 -

EVOLUCIÓN CLÍNICA:.....

Listar todos los fármacos, remedios naturales y aditivos alimentarios que se tomaron en el momento de la reacción:

FÁRMACOS SOSPECHOSOS:

Nombre genérico ± aditivos / Indicación:	Dosis diaria / Vía administración / Duración del tratamiento:	Intervalo entre dosis y reacción:	Tratamientos previos con este fármaco:
1.mg/d;;d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Sí -> Síntomas:.....
2.mg/d;;d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Sí -> Síntomas:.....
3.mg/d;;d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Sí -> Síntomas:.....
4.mg/d;;d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Sí -> Síntomas:.....
5.mg/d;;d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Sí -> Síntomas:.....
6.mg/d;;d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Sí -> Síntomas:.....

- FÁRMACOS EN USO: Antihistamínicos
 β-Bloqueantes

TRATAMIENTO RECIBIDO EN LA REACCIÓN AGUDA: No se administró tratamiento

- Se suspendió el fármaco sospechoso No.#
- Antihistamínicos local sistémico
- Corticoides local sistémico
- Broncodilatadores local sistémico
- Tratamiento shock Epinefrina Expansores del plasma Otros:
- Se sustituyó el fármaco por otros:
 - Tipo/Nombre:
 - Tolerancia:
 - Otros / especificar:.....
- Se reduce la dosis del fármaco sospechoso.....
- Otros / especificar:.....

HISTORIA PERSONAL:

1) HA TENIDO SÍNTOMAS SIMILARES SIN HABER TOMADO EL FÁRMACO SOSPECHOSO ? Sí No Desconocido

2) HISTORIA MÉDICA:

- Asma
- Poliposis nasal
- Fibrosis quística
- Diabetes
- Otros / especificar:
- Autoimmune (Sjögren, Lupus, etc)
- Linfoproliferativas (LLA, LLC, Hodgkin, etc.)
- Cirugía de discos vertebrales
- Hígado:
- Urticaria pigmentosa / mastocitosis
- Urticaria crónica
- HIV
- Riñón:

3) ENFERMEDADES ALÉRGICAS:

(Ej. polinosis, dermatitis atópica, alergia alimentaria, alergia veneno de himenópteros, alergia al látex, etc.)

4) REACCIONES A FÁRMACOS DURANTE LA CIRUGÍA: Dentista Anestesia local Anestesia general

5) REACCIONES DURANTE VACUNACIONES: Polio Tétanos Rubeola Paperas Hepatitis B
 Difteria Otro..... Desconocido

HISTORIA FAMILIAR: Alergias/Alergia a fármacos:

PUNTUALIZACIONES:

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS:

DIAGNÓSTICO AGUDO: (ya realizado)	FECHA	NORMAL	ANORMAL	CUESTIONABLE
<input type="checkbox"/> Sangre:	<input type="checkbox"/> Hemograma:	<input type="checkbox"/> Eosinófilos:	<input type="checkbox"/> Valor:.....rel.;abs.	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> Otros:.....	<input type="checkbox"/> Valor:.....rel.;abs.	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> ECP (Proteína catiónica eosinofílica)	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> Proteína C-reactiva / VSG	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> Citometría de flujo (Especificar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> Triptasa	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Valores hepáticos:	<input type="checkbox"/> GOT.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> GPT.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> γ GT.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Fosfatasa alcalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Riñón:	<input type="checkbox"/> Creatinina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Metilhistamina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Especial:	<input type="checkbox"/> Mediadores y metabolitos (IL-4, IL-5, IL-10, IFN γ)..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor:.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Análisis de Inmunocomplejos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Análisis del Complemento.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Biopsia cutánea:			

DIAGNÓSTICOS:

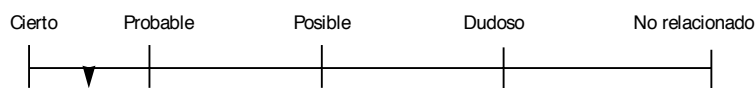
Test cutáneos:	NEGATIVO	POSITIVO	CUESTIONABLE
<input type="checkbox"/> Prick:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Intradérmicos:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Epicutáneas:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>

	NEGATIVO	POSITIVO	CUESTIONABLE
Test de provocación: <input type="checkbox"/> Anestésicos locales:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> AINE:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Aspirina:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Paracetamol:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Nimesulida:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Antibióticos β-lactámicos:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inmediato. <input type="checkbox"/> No inmediato	<input type="checkbox"/>
Laboratorio: <input type="checkbox"/> IgE Total		<input type="checkbox"/> Valor:.....	
<input type="checkbox"/> IgE específica a fármacos: <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST		<input type="checkbox"/> Valor:.....	
.....		<input type="checkbox"/> Valor:.....	
.....		<input type="checkbox"/> Valor:.....	
<input type="checkbox"/> IgG específica / Test Coombs dir:.....		<input type="checkbox"/> Valor:.....	
<input type="checkbox"/> Test Coombs indirecto.....			
<input type="checkbox"/> Otros:.....			
Test celulares: <input type="checkbox"/> Test transformación linfocitaria (TTL):.....		<input type="checkbox"/> IS:.....	
.....		<input type="checkbox"/> IS:.....	
.....		<input type="checkbox"/> IS:.....	
<input type="checkbox"/> Test de activación de basófilos (Especificar:)		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> CAST análisis.....		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Otros:.....		<input type="checkbox"/>	

CONCLUSIONES:

<input type="checkbox"/> Reacción Tipo I (IgE mediada)	a: A.....
<input type="checkbox"/> Reacción Tipo II (mediada por anticuerpos)	a: B.....
<input type="checkbox"/> Reacción Tipo III (mediada por inmuno-complejos)	a: C.....
<input type="checkbox"/> Reacción Tipo IV (mediada por células, reacción tardía)	a: D.....
<input type="checkbox"/> Reacción citotóxica, mediada por células	a: E.....
<input type="checkbox"/> Reacción pseudoalérgica	a: F.....
<input type="checkbox"/> Reacción farmacológica	a: G.....
<input type="checkbox"/> Reacción psicofisiológica	a: H.....
<input type="checkbox"/> Otros:.....	a: I.....

ESCALA DE PROBABILIDAD DE RELACIÓN ENTRE EL FÁRMACO DE SOSPECHA Y LA REACCIÓN: (Marcar la letra del fármaco en la escala)



Especificar:.....

SE HA DECLARADO A LA AGENCIA REGULADORA?: No Sí ¿A cuál?: Fecha:

PUNTUALIZACIONES:.....

El cuestionario fue diseñado por el grupo de expertos en alergia a medicamentos de la EAACI y utilizada para la recolección de datos del estudio (79).

