

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO
FACULTAD DE MEDICINA



VNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

ANÁLISIS DE PERFILES DE SENSIBILIZACIÓN DE LAS REACCIONES
DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATAS A LOS ANTIBIÓTICOS
BETALACTÁMICOS Y SU EVOLUCIÓN EN 25 AÑOS

MARÍA DEL VALLE CAMPANÓN TORO

Licenciada en Medicina
Para optar al título de Doctor

Directores de Tesis:

Prof. Dr. D. Ignacio Dávila González
Prof^a. Dra. Dña. Esther María Moreno Rodilla

Tutora del Programa de Doctorado:
Prof^a. Dra. Dña. M^a Ángeles Serrano García

Salamanca, 9 de enero de 2023

El Prof. Dr. D. Ignacio J. Dávila González, catedrático del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico y la Prof. Dra. Dña. Esther María Moreno Rodilla, Profesora Asociada del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “ANÁLISIS DE PERFILES DE SENSIBILIZACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATAS A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS Y SU EVOLUCIÓN EN 25 AÑOS”, que presenta la Licenciada en Medicina Dña. María del Valle Campanón Toro ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenido suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Salamanca, a 9 de enero de 2023.

Prof. Dr. D. Ignacio J. Dávila González Prof. Dra. Dña. Esther María Moreno Rodilla

Agradecimientos

Quiero empezar agradeciendo a mis directores, Esther e Ignacio, ya que cada uno con sus grandes virtudes, su profesionalidad y entrega, han conseguido coordinarse para llevar a cabo este proyecto, que sin ellos no hubiese sido posible, ayudándome en todo el proceso y también motivándome para llegar a finalizarlo; nunca podré agradecer suficiente todo lo que me habéis apoyado (y no solo en este trabajo), tenéis toda mi admiración y gratitud. A mi tutora M^a Ángeles, por mostrar desde el primer momento su predisposición a colaborar y estar presente en los momentos claves y necesarios para el buen fin del proyecto.

A mis padres y mi familia, por ser los que me han convertido en la persona que soy hoy, conocen el esfuerzo que ha conllevado y han estado siempre apoyándome en los momentos complicados; a Cristian, por ser mi persona vitamina, y hacer este camino siempre a mi lado, tú conviertes las curvas en rectas. Esta tesis también es vuestra, gracias.

A mis amigos, los que se alegran por mis logros como si fueran propios, saben, y también han sufrido las veces que he tenido que decir no a algunos de sus planes.

Al resto de mis compañeros de Salamanca, los que están y estuvieron, de los que aprendí el buen trato y estudio de los pacientes en alergología, y que me enseñaron el amor por la especialidad y la importancia del trabajo en equipo, pero que también me cuidaron, haciendo de Salamanca un hogar durante mucho tiempo y al que siento que puedo volver.

Por último, al resto de los compañeros profesionales que me han acompañado a lo largo de mi trayectoria profesional, que me han ofrecido su conocimiento y buen hacer.

Gracias a todos por ayudarme a conseguirlo.

Índice

Abreviaturas	13
Trabajos publicados relacionados con la presente tesis doctoral	17
Introducción	21
Descubrimiento y desarrollo de los antibióticos Betalactámicos	23
Mecanismo y espectro de acción de los antibióticos betalactámicos	26
Evolución en el uso de los antibióticos betalactámicos a lo largo del tiempo.....	27
Clasificación de las reacciones adversas y reacciones alérgicas a los betalactámicos	28
Clasificación farmacológica de las RAM según Rawlins y Thompson	28
Clasificación y manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas.....	32
Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y manifestaciones clínicas.....	32
Reacciones de hipersensibilidad retardadas y manifestaciones clínicas	33
Fisiopatología de las reacciones alérgicas.....	36
Hipótesis del hapteno	36
Hipótesis de la señal de peligro.....	37
Hipótesis de la interacción farmacológica con los receptores inmunes.....	37
Estructura farmacológica de los betalactámicos	39
Determinantes antigénicos de los betalactámicos	42
Determinantes antigénicos de las penicilinas y rutas de degradación	42
Determinantes antigénicos de las cefalosporinas.....	45
Reactividad cruzada de los antibióticos betalactámicos.....	48
Reactividad entre las penicilinas	48
Reactividad entre penicilinas y cefalosporinas	50
Reactividad entre las cefalosporinas.....	55
Reactividad cruzada entre penicilinas/cefalosporinas y carbapenémicos o monobactámicos	58
Abordaje diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a los betalactámicos	60
Estudios in vitro.....	60
Estudios in vivo.....	61
Nuevos métodos de estudio de las reacciones alérgicas	63
Evolución de los procedimientos diagnósticos	65
Justificación	67
Cambios de tendencia en el uso de los antibióticos a lo largo de 25 años.....	69

Tendencias de prescripción en España y comparación con otros países.....	69
Consecuencias de los cambios de tendencia en la prescripción sobre la sensibilización... 76	
Importancia de realizar estudios alergológicos para el desetiquetado de alergia a los betalactámicos	78
Consecuencias de un etiquetado incorrecto.....	78
Implicaciones de la evitación de antibióticos Betalactámicos	80
Hipótesis de trabajo	83
Objetivos	87
Material y métodos	91
Tipo de estudio.....	93
Población de estudio: criterios de inclusión y exclusión.....	93
Recogida de datos y análisis estadístico	95
Estudio alergológico	97
Anamnesis	97
Determinación de IgE	97
Pruebas cutáneas	98
Pruebas de exposición controlada	99
Reevaluación de los pacientes con resultados negativos	100
Resultados	101
1. Cambios en los patrones de sensibilización en los últimos 25 años en 619 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos.....	103
Cambios en las frecuencias de los fármacos implicados en las reacciones de hipersensibilidad	104
Resultados del estudio alergológico	106
Perfil de sensibilización de aminopenicilinas y sus cambios a lo largo de los años	111
Perfil de pacientes con sensibilización a otras penicilinas	112
Perfiles de sensibilización a las cefalosporinas y su cambio a lo largo de los años	113
2. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas frente a piperacilina tazobactam	115
3. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a cefalosporinas a través de un estudio clúster.....	119
Discusión	127
1. Cambios en los patrones de sensibilización en los últimos 25 años en 619 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a Betalactámicos.....	129
Cambios en las tendencias de prescripción	129
Cambios en los perfiles de sensibilización	132

2. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas frente a piperacilina tazobactam	137
3. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a las cefalosporinas a través de un estudio clúster.....	141
Conclusiones	145
Referencias bibliográficas	149
Anexos	163
Anexo I: Datos bibliográficos y bibliométricos de los artículos que forman el compendio ..	165
Anexo II: Texto completo de los artículos del compendio	167

Abreviaturas

AE: angioedema

AMO: ampiciloilo

AMP: ampicilina

AX: amoxicilina

AXO: amoxiciloil

BL: betalactámico

BP: bencilpenicilina

BPO: bencilpeniciloil

BP-OL: Bencilpenicilina -octalpolilisina (Benzylpenicilloyl- octa- l- lysine)

CLV: ácido clavulánico

CO: cefuroxima

CPO: cefalosporoil

CX: cefadroxilo

DDD: (dosis diaria definida)

DM: determinantes minoritarios

DPT: *drug provocation test* (pruebas de exposición a fármacos)

DS: desviación estándar

EMP: exantema maculopapuloso

ECDC: *European Centre for Disease Control* (Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades)

ESAC: *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (Proyecto de Vigilancia Europea de Consumo de Antibióticos)

FEIA: FluoroInmunoAnálisis

HSR: *hypersensitivity reaction* (reacción de hipersensibilidad)

IBL: inhibidores de β lactamasa

IDR: pruebas intradérmicas

IER: pruebas intraepidérmicas

IHR: Immediate hypersensitivity reaction(s) (reacciones de hipersensibilidad inmediatas)

MDM: mezcla de determinantes minoritarios

MHC: complejo principal de histocompatibilidad

PEC: pruebas de exposición controlada

PPL: peniciloil - polilisina

PPZ: piperacilina

PV: penicilina V

RAM: reacción adversa a medicamentos

RCT: receptor específico de células T

RHS: reacción de hipersensibilidad

RLT: receptor de linfocitos T

TZB: tazobactam

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

6- APA: ácido 6- aminopenicilánico

7- ACA: ácido 7-aminocefalosporánico

Trabajos publicados relacionados con la presente tesis doctoral

Campanón Toro MDV, Moreno Rodilla E, Gallardo Higuera A, Laffond Yges E, Muñoz Bellido FJ, Gracia Bara MT, et al. Changes in Sensitization Patterns in the Last 25 Years in 619 Patients with Confirmed Diagnoses of Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactams. *Biomedicines*. 2022 Jun 28;10(7):1535. (Q2, Factor de impacto 5,612)
doi: 10.3390/biomedicines10071535; PMID: 35884838; PMCID: PMC9312895.

Gallardo A, Moreno EM, Laffond E, Muñoz-Bellido FJ, Gracia-Bara MT, Macias EM, et al. Sensitization phenotypes in immediate reactions to piperacillin-tazobactam. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9):3175-3177. (Q1, Factor de impacto 11,022)
doi:10.1016/j.jaip.2020.04.008; PMID: 32320796.

Campanón-Toro MV, Moreno EM, Gallardo A, Ávila CA, Moreno V, Laffond E, et al. Sensitization phenotypes in immediate hypersensitivity to cephalosporins: A cluster analysis study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Dec 15; 22(6): 479-481. (Q1, Factor de impacto 8,185)
doi: 10.18176/jiaci.0785; PMID: 35088762

Introducción

Descubrimiento y desarrollo de los antibióticos Betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos (BL) son unos de los fármacos más prescritos y los antibióticos más ampliamente utilizados en el mundo como tratamiento de primera opción para el control de una gran variedad de infecciones. El descubrimiento de la penicilina vino de la mano de Alexander Fleming en 1928, cuando encontró que una placa de Petri se había contaminado por un hongo del género *Penicillium*, y que éste era capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias que cultivaba [1]. En los años siguientes fue desarrollada y purificada por Heatley, Florey, Chain y colaboradores [2].

Una década más tarde de su descubrimiento, comenzó la aplicación de la bencilpenicilina (BP) en el ámbito clínico. El reconocimiento de la estructura química de la penicilina, la búsqueda de una mejor absorción en el organismo y la aparición de resistencias bacterianas favorecieron el desarrollo clínico de otras penicilinas semisintéticas [3] y, posteriormente, de las cefalosporinas. Estas últimas se descubrieron en 1948 a partir del hongo *Cephalosporium Acremonium*, de donde se obtuvo la cefalosporina C, como base de las primeras cefalosporinas y a partir de 1964 comenzó su uso clínico. Los carbapenémicos y monobactámicos, estos últimos con el aztreonam como único representante, fueron desarrollados con posterioridad a 1976, a partir del *Streptomyces catleya* y del *Chromobacterium violaceum* respectivamente, e introducidos en el arsenal terapéutico en 1985 [4].

A día de hoy existen una gran cantidad de antibióticos BL, que se han clasificado en cuatro grupos principales en función de su estructura química: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Se pueden diferenciar dos clases mayores, las penicilinas y las cefalosporinas, y cuatro clases menores que serían los monobactámicos, carbapenémicos,

oxacefémicos y clavámicos [5]. En la tabla 1 se muestra una clasificación de los BL de acuerdo con su estructura.

En función de su origen, las penicilinas se han clasificado en naturales o semisintéticas. Las penicilinas naturales se obtuvieron del hongo *Penicillium* y posteriormente, se modificó la molécula original, dando lugar a las penicilinas semisintéticas, con diferentes grupos de acuerdo con las modificaciones que se realizaron para obtener la síntesis de los fármacos. (Tabla 1). Las clasificaciones también se han realizado teniendo en cuenta su actividad antimicrobiana, y este último criterio es el que se ha utilizado para diferenciar a las cefalosporinas, aunque también se ha tenido cuenta el momento en que se sintetizaron, y son clasificadas, habitualmente, por generaciones. Destaca el hecho de que, dentro de la segunda generación, se diferencia un grupo denominado cefamicinas (cefoxitina, cefotetan y cefmetazol) [6, 7]. Se trata de un grupo en el que se han realizado modificaciones semisintéticas de la cefamicina C y que se diferencia estructuralmente de las cefalosporinas de segunda generación por una modificación del núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico, si bien poseen actividad similar a las cefalosporinas [6].

Los inhibidores de las betalactamasas se han utilizado en administración conjunta con otros antibióticos BL para potenciar su actividad farmacológica y aumentar de esa forma su espectro antimicrobiano [2, 6].

Tabla 1. Clasificación de los antibióticos Betalactámicos [5, 8–10]

PENICILINAS	
Penicilinas naturales	
PENICILINAS NATURALES ‡	Bencilpenicilina: Penicilina G sódica o potásica Por adición: penicilina G procaína o benzatina
Penicilinas semisintéticas	
PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO (FENOXIALQUILPENICILINAS)	Penicilina V Fenecitilina*, Propicilina*, Azidocilina*, penamecilina*, clometocilina*
PENICILINAS RESISTENTES A PENICILASA	Dimetoxifenil o etoxinaftil: Meticilina, nafcilina* Isoxazolilpenicilinas: oxacilina*, cloxacilina, dicloxacilina*, flucloxacilina*
PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO	Aminopenicilinas: Ampicilina, amoxicilina, pivampicilina*, hetaciclina*, epicilin*, ciclacilina*, fibracilina*, metampicilina* Carboxipenicilinas: Carbenicilina*, carindacilina*, ticarcilina* (denominadas penicilinas con act. antipseudomonas) Ureidopenicilinas: piperacilina, azlocilina*, mezlocilina*
INHIBIDORES DE BLACTAMASAS (IBL)	Ácido clavulánico, sulbactam*, tazobactam, vaborbactam
CEFALOSPORINAS	
1ª generación	Cefalotina*, Cefalexina, cefazolina, cefadroxiolo, cefaprima*, cefradina*, cefaloridina*, cefazedona*, cefatrizina*, cefapirina*, cefacetilo*, ceftazol*, cefroxadina*.
2ª generación	Cefaclor, cefamandol, cefuroxima, cefmetazol*, cefminox, cefonicid*, ceforanida*, cefofetan*, cefotiam*, loracarbef*, cefbuperazona*, flomoxef*, cefprozilo* Cefamicinas: cefoxitina, cefotetan, cefmetazol
3ª generación	Cefdinir*, cefetamet*, cefixima, cefodizima*, cefoperazona*, cefotaxima, cefpodoxima, ceftizoxima*, cefpiramida*, cefsulodina*, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefditoreno, cefsulodina*, cefmenoxima*, latamoxef*, cefoperazona*, cefcapen*
4ª generación	Cefepima, cefpiroma*, cefiderocol*, ceftozopram*
5ª generación	Ceftarolina, ceftobiprol, ceftolozano
CARBAPENÉMICOS	Meropenem, ertapenem, imipenem.
MONOBACTÁMICOS	Aztreonam

* fármacos no disponibles actualmente en España [8]

‡ corresponden también al grupo de penicilinas de espectro reducido

Mecanismo y espectro de acción de los antibióticos betalactámicos

El mecanismo de actuación de estos fármacos consiste en la unión e inactivación de las proteínas de unión de la pared celular bacteriana, las transpeptidasas y carboxipeptidasas, que actúan catalizando los peptidoglucanos involucrados en la síntesis de la pared bacteriana. La interrupción de la síntesis de la pared bacteriana va debilitando la misma y acaba provocando la lisis del microorganismo [2, 3, 11].

Las cefalosporinas también tienen el mismo mecanismo bactericida que las penicilinas, inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana.

Los inhibidores de betalactamasas no poseen una actividad antimicrobiana por sí mismos, pero se unen a las betalactamasas, producidas por los microorganismos como mecanismo de defensa frente al antibiótico, inactivándolas y permitiendo que el fármaco pueda ejercer su efecto biocida y aumentar su espectro de acción [2].

Evolución en el uso de los antibióticos betalactámicos a lo largo del tiempo

Tras la introducción de la BP para su uso en clínica, se fueron desarrollando otros componentes como penicilina V (fenoximetilpenicilina), AX y AMP, y todas están presentes como posibilidad terapéutica aceptable y de primera línea en el tratamiento de gran variedad de infecciones bacterianas.

La aparición de nuevas vías de administración de las penicilinas naturales y de las semisintéticas abrió un abanico de alternativas de tratamiento, a las que se añadirían, posteriormente, las cefalosporinas. Aun así, la BP se ha mantenido como el antibiótico BL más prescrito durante varias décadas en todos los países, de forma estable [12, 13].

La aparición cada vez más frecuente de resistencias bacterianas y la introducción de los IBL en el arsenal terapéutico comenzaron a provocar cambios en las prescripciones de BL, ya que, si bien las cifras de prescripción de BL se han mantenido estables, a partir de la década de 1980 se observa un cambio de tendencia. En los países del sur de Europa, incluida España, se comenzó entonces a prescribir con mayor frecuencia AX-CLV y cefalosporinas, en detrimento de las penicilinas de amplio espectro y las penicilinas naturales [10]. En otros países del norte de Europa el uso de penicilinas y cefalosporinas ha sido diferente, pero con el tiempo también se han producido cambios. El descenso antedicho se ha hecho cada vez más notable, provocando que la BP, al igual que el resto de penicilinas naturales, a pesar de su variedad de indicaciones clínicas, hayan quedado relegadas a una prescripción minoritaria, en indicaciones clínicas muy específicas y limitadas [9, 10, 12].

Las consecuencias de este cambio de tendencia se profundizarán más adelante en este documento, al igual que se analizarán las diferentes tendencias entre países.

Clasificación de las reacciones adversas y reacciones alérgicas a los betalactámicos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a un medicamento (RAM) como aquella respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, que ocurre a las dosis utilizadas habitualmente en la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad en el ser humano, o para generar una modificación en una función biológica [14]. Otros autores han intentado ampliar esta definición, puntualizando que este tipo de reacciones además implican un cambio en el régimen de administración, ya que provocan la disminución o retirada del fármaco y que también suponen un riesgo para su administración en el futuro [15].

Dentro del término de reacción adversa o efecto adverso se engloba toda la sintomatología no deseada tras la administración del fármaco, con independencia del mecanismo que origina la sintomatología. Para clasificar las diferentes reacciones y el mecanismo implicado, una de las clasificaciones más utilizadas es la de Rawlins y Thompson de 1977 [16], que desde un punto de vista farmacológico distinguen dos tipos, reacciones de tipo A y tipo B.

Clasificación farmacológica de las RAM según Rawlins y Thompson

Las RAM tipo A (*augmented*, aumentadas) o predecibles, son, habitualmente, dependientes de la dosis del medicamento, relacionadas con la propia actividad farmacológica, y pueden aparecer en cualquier individuo. Son las reacciones más frecuentes, y en ellas se pueden diferenciar varios tipos [17–19] (Tabla 2):

- Sobredosis o toxicidad, relacionadas con el aumento de la concentración del fármaco en el organismo, debido a un exceso de dosis administrada o acumulada, por reducción en su eliminación, o ambos.
- Efecto colateral o secundario, producido por la actuación del fármaco sobre otros receptores diferentes a la diana terapéutica para la que se administra, o

como consecuencia indirecta de la acción farmacológica principal del fármaco; se produce a dosis terapéuticas y no es evitable.

- Interacción farmacológica, que es el cambio sobre la eficacia o sobre la concentración de un fármaco al administrarse de forma conjunta con otro fármaco, al afectar a la fisiología del paciente o modificar su respuesta al fármaco.

Las RAM tipo B (*bizarre*) o impredecibles [5, 16, 19], son aquellas que no están relacionadas directamente con el efecto farmacológico y, por tanto, no se pueden predecir. Son reacciones independientes de la dosis y afectan a individuos concretos, que, en ocasiones, muestran una susceptibilidad debida a factores de predisposición genética.

- Intolerancia farmacológica, que es un fenómeno indeseable producido por dosis terapéuticas o infraterapéuticas del medicamento, que ocurre en pacientes con sensibilidad aumentada al efecto del fármaco.
- Reacciones idiosincrásicas, con efectos anormales no relacionados con la acción medicamentosa, debidas a una susceptibilidad individual determinada. No implican un mecanismo inmunológico, sino una deficiencia metabólica, enzimática o similar, aunque con frecuencia el mecanismo no es conocido.
- Reacciones de hipersensibilidad (RHS), que no están relacionadas con la dosis del medicamento, y dentro de las que se pueden diferenciar las reacciones alérgicas, que tienen un mecanismo mediado por IgE o por linfocitos T, y las reacciones pseudoalérgicas, en las que la sintomatología es similar a una reacción alérgica, pero en las que el mecanismo inmunológico no se puede demostrar.

Posteriormente esta clasificación se ha ampliado con nuevos grupos [15]:

RAM de tipo C, que son dependientes de la dosis y del tiempo, producen sintomatología relacionada con la acumulación del fármaco en el organismo, que suele disminuir al reducir la dosis o suspender el fármaco.

RAM de tipo D, que dependen del tiempo, y aparecen a largo plazo tras la administración del fármaco; en ocasiones no tienen solución, como en el caso de la teratogenia o la carcinogénesis.

Las RAM de tipo E o de suspensión, que producen síntomas que aparecen al poco tiempo de la suspensión del tratamiento y puede responder a los cambios en la posología del mismo.

Las RAM de tipo F o de fallo inesperado de la terapia, que ocurren habitualmente por interacciones farmacológicas; son dependientes de dosis y, por tanto, se pueden prever o solventar cambiando la posología del tratamiento.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos, según su mecanismo farmacológico.

Tipo	Subtipo	Ejemplos	
A "aumentadas"	Sobredosis/toxicidad	Toxicidad por digoxina	
	Efectos colaterales	Taquicardia tras la administración de beta-adrenérgicos	
	Efectos secundarios	Osteoporosis por uso de corticoesteroides	
	Interacciones	Bradycardia por administración de adrenalina y betabloqueantes	
B "bizarras" Impredicibles No relacionadas con la dosis	Intolerancia	Diarrea por uso de ácido clavulánico	
	Idiosincrasia	Anemia hemolítica por primaquina en pacientes con déficit de enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	
	RHS	Alérgicas	Alergia a las penicilinas
		Pseudoalérgicas	Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos
C "crónicas"		Supresión adrenal por uso de corticoesteroides sistémicos	
D relacionadas con tiempo		Adenocarcinoma vaginal o teratogenia por dietilestilbestrol	
E "de retirada"		Isquemia miocárdica tras suspender betabloqueantes	
F "de fallo"		Disminución de efectividad de anticonceptivos orales por uso de inductores enzimáticos específicos	

Las diferentes clasificaciones de las RAM, así como los documentos de las sociedades de Alergología y documentos de consenso internacionales, establecen que se puede definir como RHS a fármacos aquellas que se presentan con signos y síntomas diferentes a los efectos farmacológicos del mismo [20–22]. Estas reacciones pueden ser no alérgicas o alérgicas. Las reacciones no alérgicas son causadas por un mecanismo no inmunológico, por activación inespecífica del complemento, mastocitos, basófilos o por alteraciones metabólicas. En las reacciones alérgicas el mecanismo fisiopatológico tiene una base inmunológica, independientemente de si está mediado por células o por anticuerpos [5].

Clasificación y manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas

Clásicamente, las RHS por fármacos se han agrupado según el mecanismo inmunológico que provoca la sintomatología, siguiendo la clasificación clásica de Gell y Coombs [24], ampliada posteriormente por Pichler [20]. En la Tabla 3 se esquematizan los mecanismos involucrados en las reacciones alérgicas y ejemplos.

Otra de las clasificaciones más utilizadas es la que hace referencia a la cronología de las reacciones. Esta clasificación resulta muy útil, ya que puede indicar de forma indirecta el mecanismo inmunológico que subyace a la misma, y orientar a la hora de decidir qué pruebas realizar para el diagnóstico [20].

En la clasificación cronológica, las reacciones se han clasificado como inmediatas cuando ocurren entre <1-6 horas de la administración del fármaco, generalmente dentro de la primera hora. Suelen corresponder con reacciones mediadas por IgE, o de tipo I según la clasificación de Gell y Coombs (a continuación). Cuando las reacciones ocurren más de 6 horas después de la toma del medicamento se denominan reacciones no inmediatas o retardadas, cuyo mecanismo está mediado por linfocitos T o anticuerpos [5, 22, 23]. En algunos casos se consideran que las reacciones ocurridas más allá de una hora son no inmediatas, por lo que se especifica que puede existir solapamiento en las reacciones ocurridas entre 1-6 horas tras la administración del fármaco.

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y manifestaciones clínicas

Reacciones de tipo I: son las mediadas por IgE, se corresponden con las reacciones inmediatas, que ocurren dentro de la primera hora y hasta seis horas después de la administración del medicamento. Habitualmente ocurren tras la primera dosis de un nuevo ciclo de tratamiento y cursan con sintomatología causada por la liberación de los mediadores de los mastocitos y los basófilos, provocando eritema, urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis,

broncoespasmo o anafilaxia [5, 20, 24]. En este tipo de reacciones existe un contacto previo con el fármaco (o con fármacos relacionados) en el que se produce la formación de IgE específica, que es reconocida en contactos posteriores por la IgE fijada a los receptores de tipo I para IgE de los mastocitos y basófilos, provocando la desgranulación de los mediadores y el desencadenamiento de la sintomatología (Tabla 3).

Reacciones de hipersensibilidad retardadas y manifestaciones clínicas

Las reacciones retardadas engloban las reacciones tipo II, III y IV de la clasificación de Gell y Coombs. Se presentan a partir de la primera hora tras la administración, aunque se pueden iniciar hasta semanas después. Este tipo de reacciones pueden ocurrir en la primera administración del fármaco, con manifestaciones cutáneas, sistémicas o ambas. En ellas intervienen los linfocitos T y el complemento. Se distinguen varios tipos dependiendo del mecanismo implicado, aunque estos pueden estar solapados [5, 20, 23, 24] (Tabla 3).

Las reacciones de tipo II, denominadas citotóxicas o citolíticas, están mediadas por anticuerpos IgG o IgM, que se unen a determinantes antigénicos celulares presentes habitualmente en las células sanguíneas, produciendo lisis directa de las mismas a través de linfocitos, o pueden estar mediadas por activación del complemento, que produce opsonización y fagocitosis. Ejemplos de las reacciones tipo II son la anemia hemolítica, trombocitopenia o agranulocitosis por fármacos.

En las reacciones de tipo III o mediadas por inmunocomplejos, se forman inmunocomplejos entre el fármaco y las inmunoglobulinas G o M que atraen células inflamatorias y provocan activación del complemento, depositándose en los vasos sanguíneos y en tejidos diana, como el riñón o el pulmón, provocando la sintomatología. Un ejemplo de ello son las vasculitis y la enfermedad del suero. El cefaclor es uno de los fármacos con mayor riesgo

relativo de enfermedad del suero, que en algunas series alcanza el 80% de frecuencia como medicamento causante de esta enfermedad [25].

Las reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad celular están mediadas por linfocitos T, y se clasifican en cuatro subtipos en función de los diferentes linfocitos T y los patrones de quimiocinas que actúan provocando la sintomatología:

- Tipo IVa: se produce una activación de linfocitos Th1, con liberación de interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucina (IL) 12, provocando la activación de macrófagos y monocitos, con formación de granulomas. Una de las manifestaciones típicas es la dermatitis alérgica de contacto.
- Tipo IVb: existe una activación de linfocitos Th2, con inflamación eosinofílica y liberación de IL-4, IL-5 e IL-13. Son ejemplos los exantemas maculopapulosos (EMP) y el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos o DRESS (de sus siglas en inglés, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).
- Tipo IVc: existe un mecanismo de citotoxicidad a través de la actuación de los linfocitos T citotóxicos CD4⁺/CD8⁺, que liberan perforina, granzima y ligando del Fas, que acaban provocando la muerte celular. Uno de los ejemplos clínicos de este mecanismo son algunas reacciones graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET). También en este caso pueden ocurrir reacciones específicas de órgano, como la nefritis intersticial.
- Tipo IVd: existe una activación de linfocitos T con liberación de IL-8, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) e inflamación neutrofílica. Su presentación más típica es la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Los antibióticos betalactámicos se han mostrado capaces de inducir tanto reacciones inmediatas como retardadas.

Tabla 3. Mecanismos involucrados en las reacciones alérgicas [20, 24, 26]

Tipo	Tipo de Respuesta	Fisiopatología	Manifestaciones Clínicas
I	Mediadas por IgE	Desgranulación de mastocitos y basófilos	Urticaria aguda y/o angioedema Anafilaxia, asma bronquial, rinoconjuntivitis, vómitos, diarrea
II	IgG, IgM y complemento	Citotoxicidad dependiente de IgG, IgM y complemento	Anemia hemolítica inmune Trombocitopenia Reacciones órgano-específicas
III	IgG, IgM, FcR o complemento	Depósito de inmunocomplejos	Enfermedad del suero, vasculitis Reacciones específicas de órgano
IV a	Th 1 (IFN- γ , TNF- α , IL12)	Inflamación de monocitos	Dermatitis de contacto
IV b	Th 2 (IL-4, IL-5)	Inflamación eosinofílica	EMP, Síndrome DRESS
IV c	Linfocitos T citotóxicos (perforina, granzima y FasL)	Muerte de queratinocitos mediada por CD4 o CD8	Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ/NET)
IV d	Linfocitos T (IL-8/CXCL8, GM-CSF)	Inflamación neutrofílica	Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA)

Ig: Inmunoglobulina; FcR: Receptor de fracción constante de las inmunoglobulinas; IFN- γ : Interferón gamma; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; IL: Interleucina; EMP: exantema maculopapuloso; FasL: Ligando del Fas; CXCL8: Ligando de citoquinas CXC 8; GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

Fisiopatología de las reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas a los antibióticos BL son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos en las que el mecanismo inmunológico es específico y conocido. Pueden estar mediadas por diferentes células o vías, habitualmente por IgE o por células T. La forma en que interactúan con el sistema inmune produciendo reacciones alérgicas se ha explicado mediante diferentes hipótesis.

Hipótesis del hapteno

Esta teoría fue la primera en ser formulada para explicar el mecanismo de actuación de los BL. Formulada en 1935 por Landsteiner, se basa en la idea de que las moléculas de pequeño tamaño no pueden inducir por sí mismas una respuesta inmune a no ser que puedan unirse a proteínas de forma covalente, y de esta manera adquirir capacidad inmunogénica. Algunos fármacos pueden llegar a convertirse en haptenos solamente tras ser activados mediante su metabolismo o degradación en el organismo, y son denominados prohaptenos.

Los BL se consideran inmunológicamente haptenos, ya que son compuestos de baja masa molecular (<1 000 Da); se pueden unir directamente a moléculas transportadoras que se encuentran en gran cantidad de las proteínas del organismo humano, como la albúmina y las inmunoglobulinas, para adquirir un poder inmunogénico completo [5, 27]. De esta manera, el fármaco como hapteno o prohapteno (tras su activación) se une a la proteína, genera un complejo hapteno-proteína dando lugar a un antígeno, con capacidad de estimular al sistema inmune.

La respuesta clínica puede estar mediada inicialmente por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de tipo I o de tipo II (en función del medio intra o extracelular en el que sea procesado, respectivamente) dando lugar a la activación de linfocitos T CD8+ en el caso de los antígenos procesados por MHC de clase I, o la activación de linfocitos

CD4+ Th1 o Th2 en el caso de los procesados por MHC de clase II; estos pueden activar a los linfocitos B, generando respuestas inmediatas o tardías [5, 23, 27]. La posibilidad de provocar respuestas mediadas tanto por linfocitos T como por linfocitos B es una característica distintiva de los fármacos que actúan como haptenos o prohaptenos. Este tipo de respuestas son altamente específicas, y con capacidad de discriminar entre haptenos muy similares en su estructura química [23].

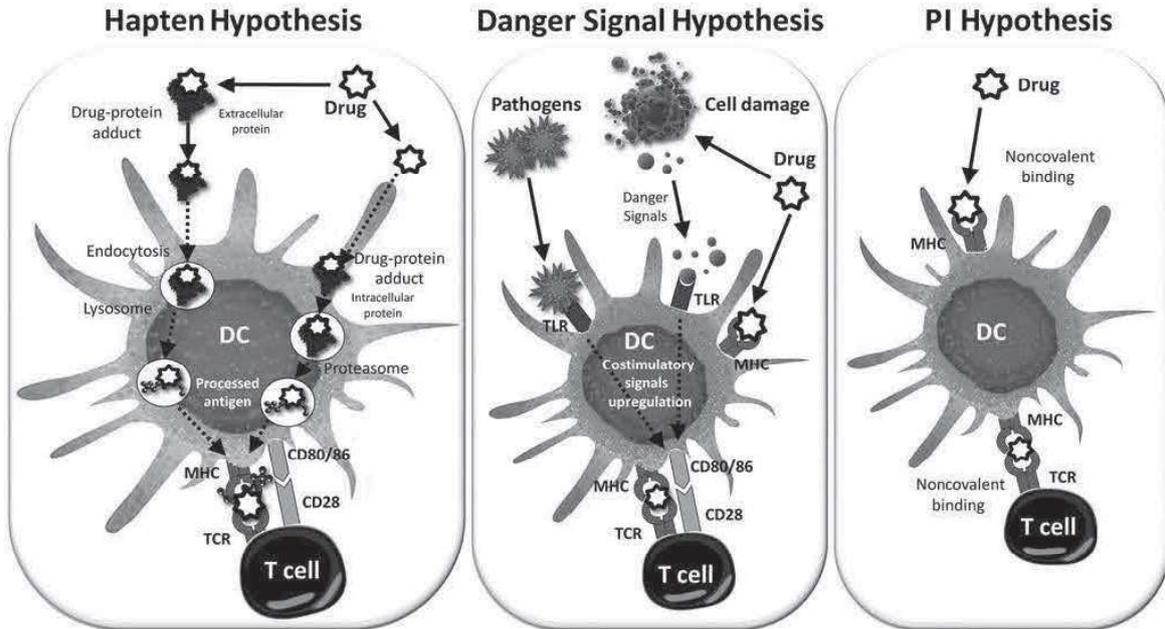
Hipótesis de la señal de peligro

Esta teoría, formulada por Matzinger, se basa en la idea de que el sistema inmune actúa en la vigilancia del organismo para actuar solo frente a aquello que puede suponer un peligro [28]. Esta teoría defiende que el reconocimiento de un antígeno por su receptor específico, el receptor específico de las células T (RCT) en un contexto que el organismo entiende de peligro, como pueden ser las infecciones víricas, la exposición a endotoxinas, las alteraciones metabólicas, la toxicidad farmacológica o la estimulación de citocinas, da lugar a la producción de la llamada “segunda señal” o señal de peligro, provocando la activación del sistema inmune, que desarrollaría la respuesta inmune patológica; de lo contrario, sin la existencia de las señales de peligro como las descritas, se produce una respuesta tolerogénica [5, 28–31].

Hipótesis de la interacción farmacológica con los receptores inmunes

Esta teoría de la interacción farmacológica, o “p-i concept” en su denominación en inglés, formulada por Pichler y colaboradores [29], afirma que, aunque los medicamentos pueden unirse covalentemente y actuar como haptenos, en otras ocasiones los fármacos pueden interactuar y unirse de forma no covalente a las moléculas del MHC o a los RCT, activándoles, si se produce un “encaje estructural” con la suficiente afinidad. Aún no está claro si este mecanismo se produce por la unión del fármaco al MHC y estimulación posterior de los linfocitos T, si el fármaco encaja en algún RCT con suficiente afinidad como para provocar la

reacción sin interacción a través del MHC, o si se produciría sin necesidad de un metabolismo previo del fármaco, debido a que las células T efectoras de memoria están previamente activadas y tienen una especificidad peptídica adicional. Las diferentes posibilidades de reconocimiento no son excluyentes entre sí [29, 32].



DC: célula dendrítica; MHC: complejo principal de histocompatibilidad; TCR: receptor de célula T; TLR: receptor de tipo Toll; PI: interacción farmacológica.

Figura 1. Representación de las diferentes hipótesis de los mecanismos inmunológicos de reconocimiento de los fármacos. Reproducido de Ariza y colaboradores con permiso [27].

Estructura farmacológica de los betalactámicos

Todos los BL contienen en su estructura un anillo común conformado por cuatro carbonos, denominado anillo BL, del cual reciben su nombre. Salvo los monobactámicos, los otros tipos de BL poseen un segundo anillo unido al anillo BL que, en el caso de las penicilinas se trata de un anillo de tiazolidina con 5 componentes. En las cefalosporinas es un anillo de dihidrotiazina de 6 componentes y un grupo acetoximetil en posición 3 (Figura 2).

Los carbapenémicos tienen un anillo BL unido a un anillo de 5 componentes insaturado y con un átomo de carbono en lugar del átomo de azufre de las penicilinas. El aztreonam solo posee el anillo BL común. Los inhibidores de betalactamasas tienen sustituido el anillo de tiazolidina, por un anillo oxazolidínico en el caso del ácido clavulánico.

La actividad biológica de las penicilinas se atribuye a la unión del anillo BL con el anillo de tiazolidina, que forman el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), considerado el núcleo de la penicilina, con capacidad para formar sales y ésteres con facilidad. A este núcleo de las penicilinas es al que se une la cadena lateral para dar lugar a las diferentes penicilinas disponibles.

En el caso de las cefalosporinas, el núcleo responsable de su actividad es el resultado de la unión del anillo BL al anillo de dihidrotiazina, denominado ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), al que van asociadas dos cadenas laterales.

Todos los BL poseen al menos una cadena lateral (R), siendo dos cadenas laterales en el caso de las cefalosporinas y carbapenémicos. Este extremo terminal es la característica diferenciadora de cada fármaco del grupo y le confiere diferentes propiedades farmacológicas y antimicrobianas. Las cadenas laterales pueden ser idénticas o similares entre varios fármacos, que pueden pertenecer a diferentes clases de BL, hecho importante en los fenómenos de reactividad cruzada.

La BP tiene una cadena lateral de fenilacetamido en posición 6 y la fenoximetilpenicilina tiene una cadena lateral de fenoxiacetamido; el resto de las penicilinas se obtuvieron mediante sustituciones en la misma posición. Cabe mencionar, por su relevancia en las reacciones alérgicas, que la amoxicilina contiene una cadena lateral de D(-)- α -aminohidroxifenilacetamido, muy similar a la de la ampicilina.

Las cefalosporinas poseen dos cadenas laterales. En el caso de la cefalosporina C, la cadena lateral es derivada del ácido D- α -aminoadípico en posición 7, y el resto de las cefalosporinas se obtuvieron mediante sustituciones en el grupo 7 amino y en la posición 3 [2, 5, 6].

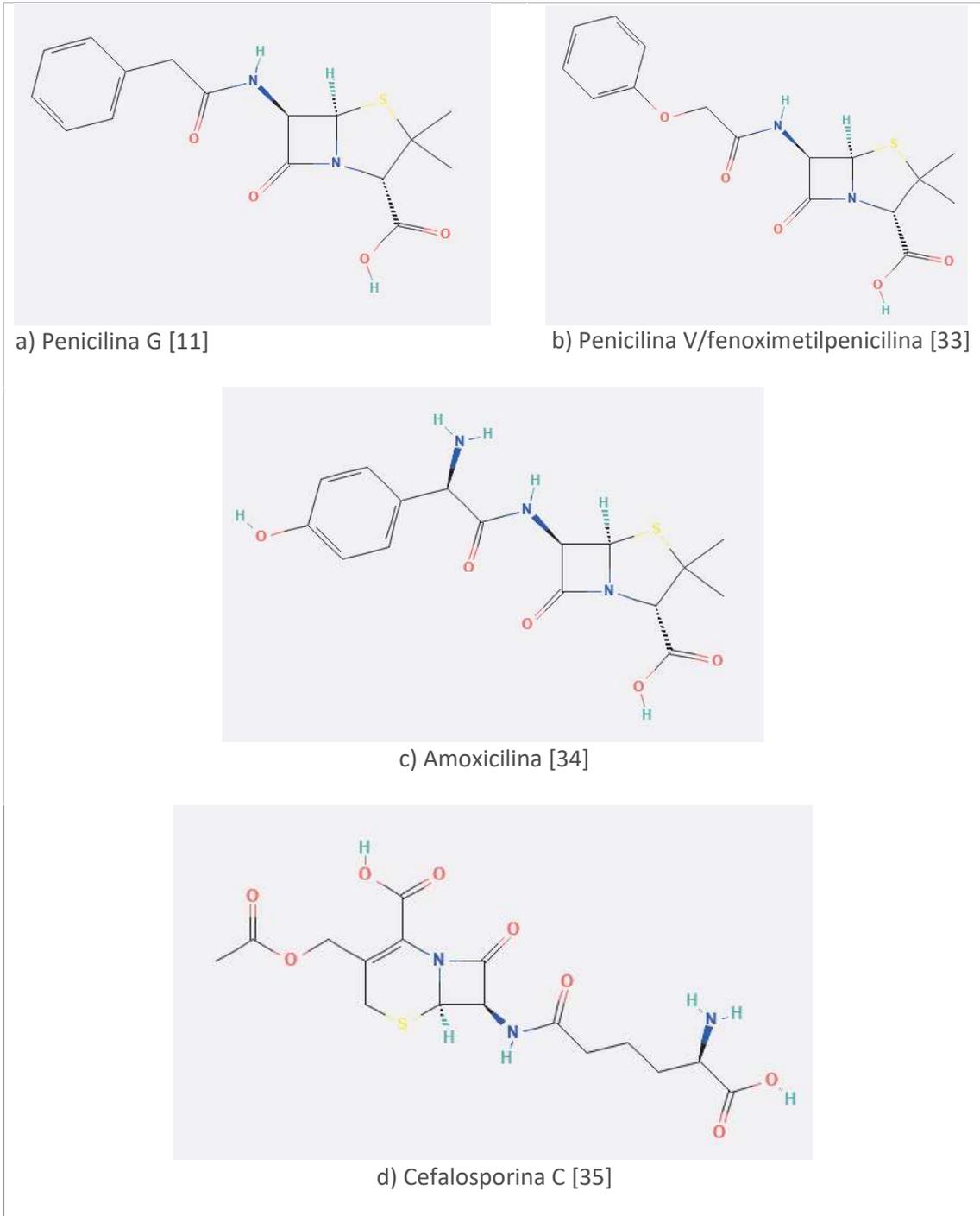


Figura 2. Estructura conformacional de los BL más relevantes. Fuente: Molview [43, 44]

Determinantes antigénicos de los betalactámicos

Cuando las moléculas de penicilina y de otros BL se administran y alcanzan el organismo, se produce la apertura del anillo BL y la unión a proteínas. Los determinantes antigénicos de los BL han sido investigados principalmente en el contexto de las reacciones mediadas por IgE, y se han utilizado como modelo de la hipótesis del hapteno [27].

Las estructuras consideradas como antigénicas en los BL y, por tanto, con capacidad de ser reconocidas por el sistema inmune, son el anillo común y las cadenas laterales, que dan lugar a los diferentes determinantes antigénicos. Las pequeñas diferencias entre las estructuras de los BL son las que condicionan que pueda haber un reconocimiento específico de cada fármaco, y explican la posibilidad de desarrollar diferentes patrones clínicos de hipersensibilidad a los fármacos, con reacciones selectivas y reacciones cruzadas [27, 36–39].

Determinantes antigénicos de las penicilinas y rutas de degradación

La BP es el fármaco más estudiado y se considera el modelo de referencia para el resto de los BL. La apertura del anillo BL es el proceso inicial en el metabolismo de los BL. En este anillo las moléculas se encuentran muy reactivas al ataque nucleofílico de los grupos amino de las proteínas del organismo, produciéndose la apertura del anillo y unión a las mismas. Su reactividad se basa en la formación del descrito como determinante mayoritario, el bencilpeniciloil (BPO), que está formado por la unión del grupo carbonilo del anillo BL abierto junto a los grupos amino de las proteínas transportadoras. El BPO es el producto resultante principal de las moléculas de penicilinas (hasta un 95 %) en condiciones fisiológicas y por eso se le considera el determinante mayoritario [40, 41] (Figura 3).

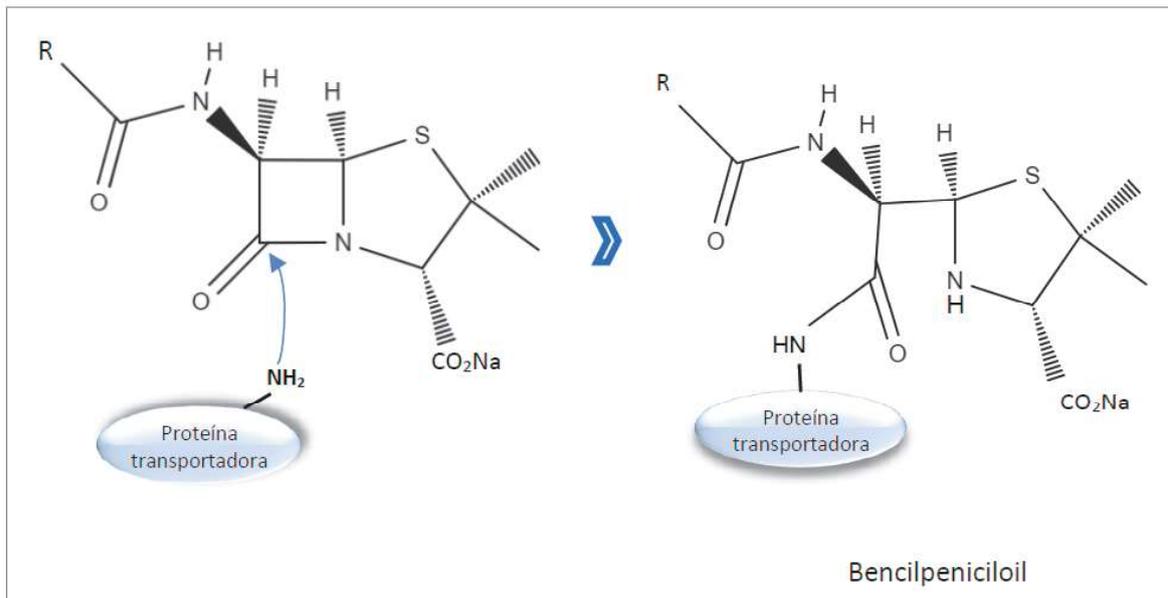


Figura 3. Formación del determinante principal de las penicilinas, BPO. Fuente propia utilizando Molview [43, 44]

Durante el metabolismo de la BP se producen otras estructuras (que suponen aproximadamente un 5 %), consideradas como los determinantes minoritarios, y que abarcan gran cantidad de metabolitos, como el ácido bencilpeniciloico, ácido bencilpenicilénico, bencilpenamaldato, bencilpenaldato, bencilpenicoil y bencilpenicanil [36, 42]. Se denominan minoritarios por las bajas tasas de sensibilización que presenta cada uno por separado, pero tienen capacidad de producir sensibilizaciones frente a sus estructuras y, consecuentemente, reacciones alérgicas [36, 41].

En los estudios iniciales de producción de anticuerpos específicos [37], se determinó que estos son capaces de reconocer tres estructuras principales diferentes en la molécula de la BP, la cadena lateral, el anillo de tiazolidina, y el anillo BL unido al grupo amino de la molécula proteica a la que se une en el organismo. Posteriormente, se descubrió que la forma completa del conjugado formado por el anillo BL y la proteína también puede intervenir en la respuesta inmunológica [37, 39, 42] (Figura 4 y 5).

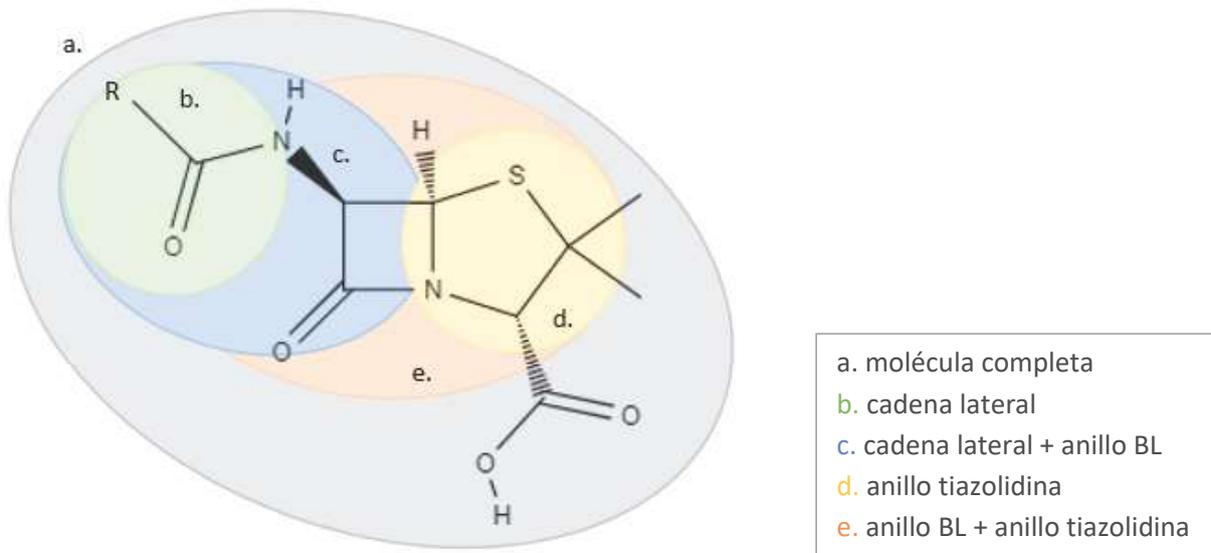


Figura 4. Estructuras de reconocimiento antigénico en las penicilinas. Fuente propia utilizando Molview [43]

Este mismo proceso de apertura del anillo BL y de unión al grupo amino de las proteínas a través del grupo carbonilo del anillo BL ocurre tras la administración de amoxicilina y ampicilina, dando lugar a sus determinantes mayoritarios el amoxiciloil (AXO) y ampiciloil (AMO), respectivamente. Se han descrito determinantes minoritarios de la molécula de amoxicilina, como el ácido amoxiciloico y la diketopiperacina [27].

El ácido clavulánico tiene una estructura química muy compleja y difícil de analizar, con una estructura bicíclica que la hace muy reactiva, con capacidad de generar productos de degradación tras la apertura de los dos anillos. Parece que el clavulánico forma productos de degradación más inestables tras la conjugación a proteínas, lo que dificulta el análisis de los determinantes antigénicos [27].

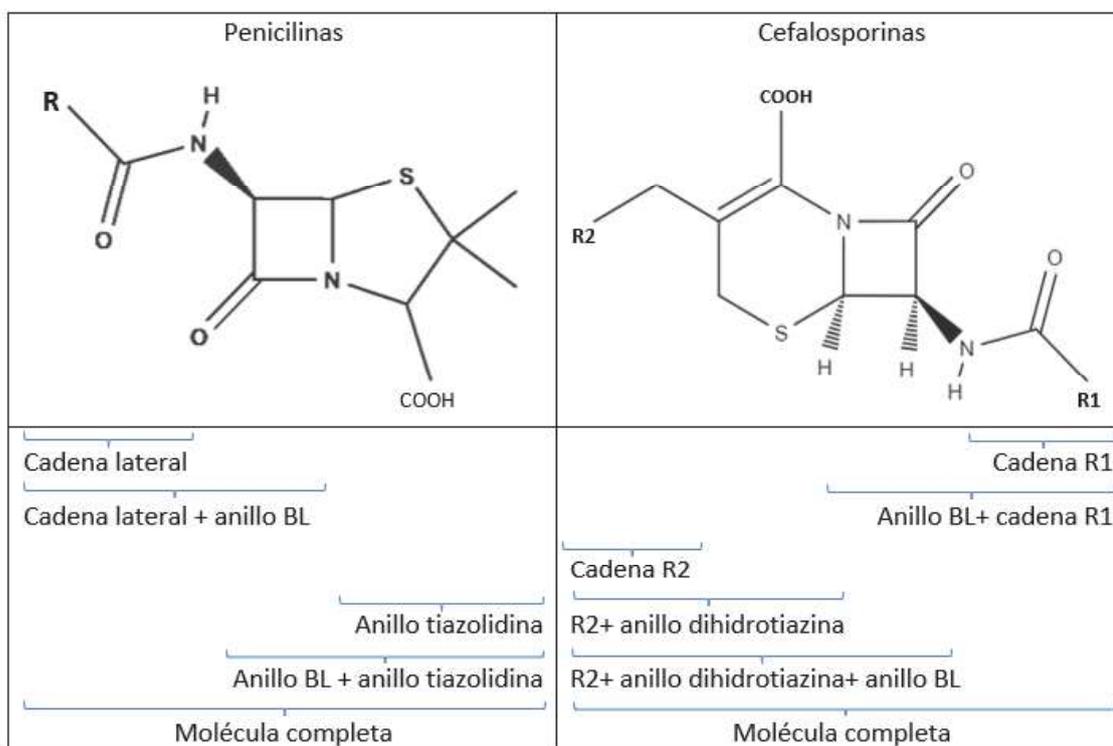


Figura 5. Determinantes antigénicos posibles en penicilinas y cefalosporinas. Fuente propia, utilizando Molview [43, 44]

Determinantes antigénicos de las cefalosporinas

A diferencia de lo que ocurre con las penicilinas, los determinantes antigénicos relevantes de las cefalosporinas no están tan bien caracterizados, a pesar de que poseen un anillo BL similar.

En el caso de las cefalosporinas, el anillo BL se encuentra unido a un anillo de dihidrotiazina de 6 elementos, que es menos reactivo y que condiciona la forma en la que el grupo carbonilo del anillo BL se abre y se une a las proteínas cuando se metaboliza, modificando su capacidad de unión a las mismas y dando lugar a unos determinantes antigénicos diferentes.

El producto resultante de la apertura del anillo BL tras el ataque nucleofílico de las cefalosporinas se ha denominado cefalosporoil (CPO), si bien es inestable y rápidamente se produce la fragmentación en la zona del anillo de dihidrotiazina, dando lugar a una gran cantidad de productos de degradación, que, además, son muy variados, teniendo en cuenta la gran cantidad y diversidad de cadenas laterales de las diferentes cefalosporinas (Figura 6).

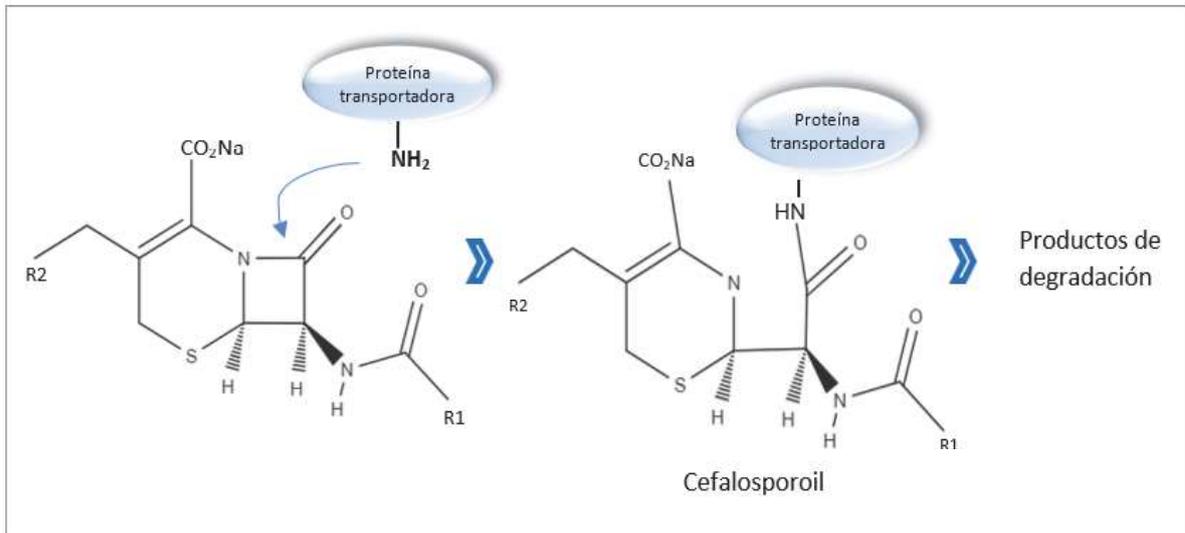
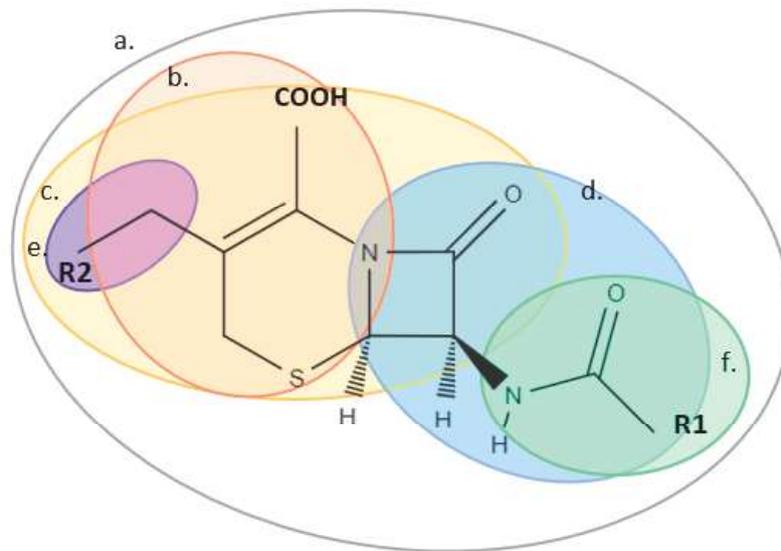


Figura 6. Conjugación de las cefalosporinas a las proteínas y formación del determinante cefalosporoil. Fuente propia utilizando Molview [44]

Durante el proceso de metabolización, la cadena lateral R2 actúa como moduladora de la actividad del fármaco, ya que se elimina durante este proceso, y por ello se ha relacionado esta cadena con las propiedades farmacodinámicas de las cefalosporinas, ya que con la eliminación permite aumentar la capacidad de las cefalosporinas de unirse a proteínas y conformar nuevos haptenos.

Dados los patrones clínicos de reactividad se ha considerado que la cadena lateral R1 desempeña un papel importante y que sería el determinante antigénico más relevante en las cefalosporinas. No obstante, hay estudios que reconocen que la similitud entre la cadena R1 no es el único factor condicionante del reconocimiento. Por otra parte, aunque la cadena lateral R2 se elimine en la metabolización y actúe sobre la farmacodinámica de forma demostrada en parte de las cefalosporinas, algunos estudios realizados in vitro encuentran estructuras de reconocimiento antigénico frente a la cadena lateral R2 [42, 47–51] (Figura 5 y 7).



- a. Molécula completa
- b. Anillo dihidrotiazina + cadena R2
- c. Anillo BL + Anillo dihidrotiazina + cadena R2
- d. Anillo BL + cadena R1
- e. Cadena R2
- f. Cadena R1

Figura 7. Estructuras de reconocimiento antigénico en las cefalosporinas. Fuente propia utilizando Molview [44]

Reactividad cruzada de los antibióticos betalactámicos

Como se ha especificado, los anticuerpos pueden reconocer una variedad de estructuras que pueden estar relacionadas con el anillo BL, la cadena lateral, la unión del anillo BL y cadena lateral o el segundo anillo o la molécula completa. Los fenómenos de reactividad cruzada entre los distintos antibióticos BL se basan en las similitudes y diferencias existentes en su estructura química, principalmente las relacionadas con el núcleo y las cadenas laterales, y son relevantes, considerando los diferentes patrones de reconocimiento específicos [39] (Figura 5).

Los fenómenos de reactividad cruzada pueden producirse entre fármacos del mismo grupo o clase, pero también entre otros diferentes, cuando su estructura química guarde suficientes similitudes. Esto explica que un paciente que inicialmente presente reactividad clínica a un fármaco determinado pueda presentar una reacción alérgica cuando recibe un fármaco diferente que se le administra por primera vez.

Algunos estudios sobre reactividad cruzada entre los BL describen patrones de sensibilización que no se pueden explicar mediante las positividades frente al anillo BL común, ni tampoco debido a la similitud en las cadenas laterales, lo que sugiere la posibilidad de que en un mismo paciente puedan coexistir diferentes sensibilizaciones a los fármacos por exposiciones previas [45].

Reactividad entre las penicilinas

Cuando se trata de respuestas mediadas por IgE se tiene en cuenta, como se ha comentado anteriormente, que esta inmunoglobulina puede reconocer diferentes epítomos que pueden estar formados por diferentes estructuras de la penicilina, como la molécula entera, parte del anillo BL o cadenas laterales.

La respuesta clásica de hipersensibilidad, e inicialmente más descrita en el caso de las penicilinas, es la reactividad a los determinantes de la BP, con pruebas positivas frente a los reactivos denominados determinantes mayoritarios, bencilpeniciloil poli-L-lisina (PPL) o bencilpeniciloil octa-L-Lisina (BP-OL). Estos pacientes también pueden presentar pruebas cutáneas positivas frente a determinantes minoritarios (DM) de forma aislada o concomitantemente con el determinante mayoritario [53].

Esta respuesta en las pruebas cutáneas indica habitualmente reconocimiento del anillo BL común, que puede incluir también parte de la cadena lateral. En la clínica se traduce en reactividad no selectiva frente a las penicilinas, con reactividad cruzada amplia [53–55].

Por otra parte, existe otro patrón de reactividad, que es el que describe reacciones específicas a fármacos, denominadas reacciones selectivas. Se consideran debidas al reconocimiento de determinantes antigénicos relacionados con las cadenas laterales, y se describe con frecuencia en las penicilinas semisintéticas, principalmente las aminopenicilinas [53, 55, 56]. Existe un alto grado de reactividad cruzada entre todas las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina, bacampicilina) debido a que presentan un grupo alfaamino en la cadena lateral [53, 57, 58]. En estos pacientes, el tratamiento con penicilinas naturales es seguro, siempre que se haya realizado un estudio que demuestre este perfil de reactividad en un paciente determinado [57, 59].

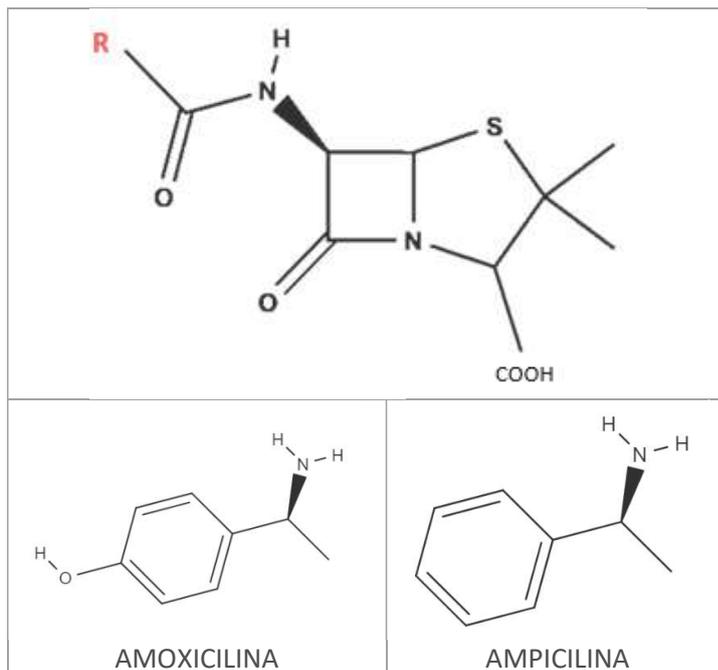


Figura 8. Estructura de las cadenas laterales de las aminopenicilinas. Fuente propia utilizando Molview [43].

También hay descritas reacciones selectivas frente a otras penicilinas, como la cloxacilina y la piperacilina [60–62], y, cada vez con mayor frecuencia, reacciones selectivas frente al ácido clavulánico, en pacientes mayoritariamente jóvenes, que toleran amoxicilina y otras penicilinas [63, 59, 64, 65].

Reactividad entre penicilinas y cefalosporinas

Desde el principio de su utilización clínica a mediados de la década 1960 y durante unos 20 años, durante el proceso de síntesis y fabricación de cefalosporinas se produjeron contaminaciones por cantidades menores de penicilinas, lo que explica que los primeros estudios acerca de la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas arrojaran grandes tasas de reactividad cruzada, con cifras que rondaban entre el 23 % hasta el 60 % de los pacientes [49, 66]; Sin embargo, los estudios posteriores han mostrado que la reactividad cruzada es muy inferior con cifras entre el 1-4 % [67].

Las primeras generaciones de cefalosporinas fueron el resultado de modificaciones químicas o enzimáticas de la cadena lateral R1, con el mismo tipo de modificaciones realizadas sobre las penicilinas semisintéticas, consistentes en cadenas laterales tiazolil y fenilglicil. Esto condiciona que la primera generación de cefalosporinas guarde gran similitud con las penicilinas, principalmente con las aminopenicilinas, y es la causa de que algunas se denominen aminocefalosporinas [47, 68]. Las cefalosporinas de generaciones sucesivas se realizaron con modificaciones sobre las cadenas R1 y R2, lo que hace que el reconocimiento antigénico cruzado con las penicilinas sea mucho menor [67] (Figura 9).

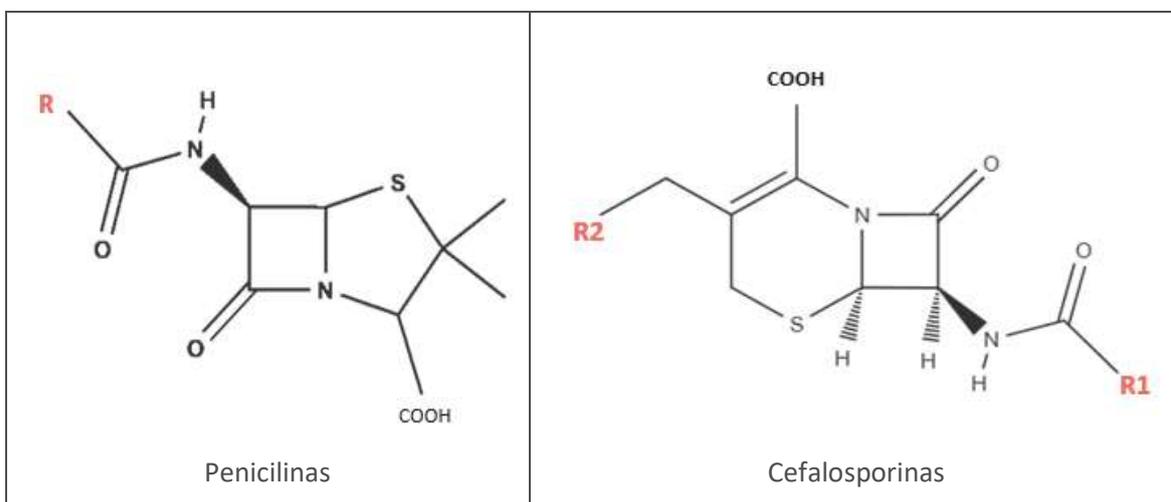


Figura 9. Estructura básica de las penicilinas y las cefalosporinas y localización de las cadenas laterales. Fuente propia utilizando Molview [43, 44].

Teniendo en cuenta las reactividades cruzadas descritas con más frecuencia, la reactividad cruzada se relaciona con las similitudes que pueden existir entre las cadenas laterales, principalmente la cadena lateral R1, más que con el anillo BL. Sin embargo, parece que también puede haber respuestas cruzadas debido a similitud en el anillo BL, o con otros patrones, al igual que el fenómeno de la cosensibilización [45, 56] (Figura 10).

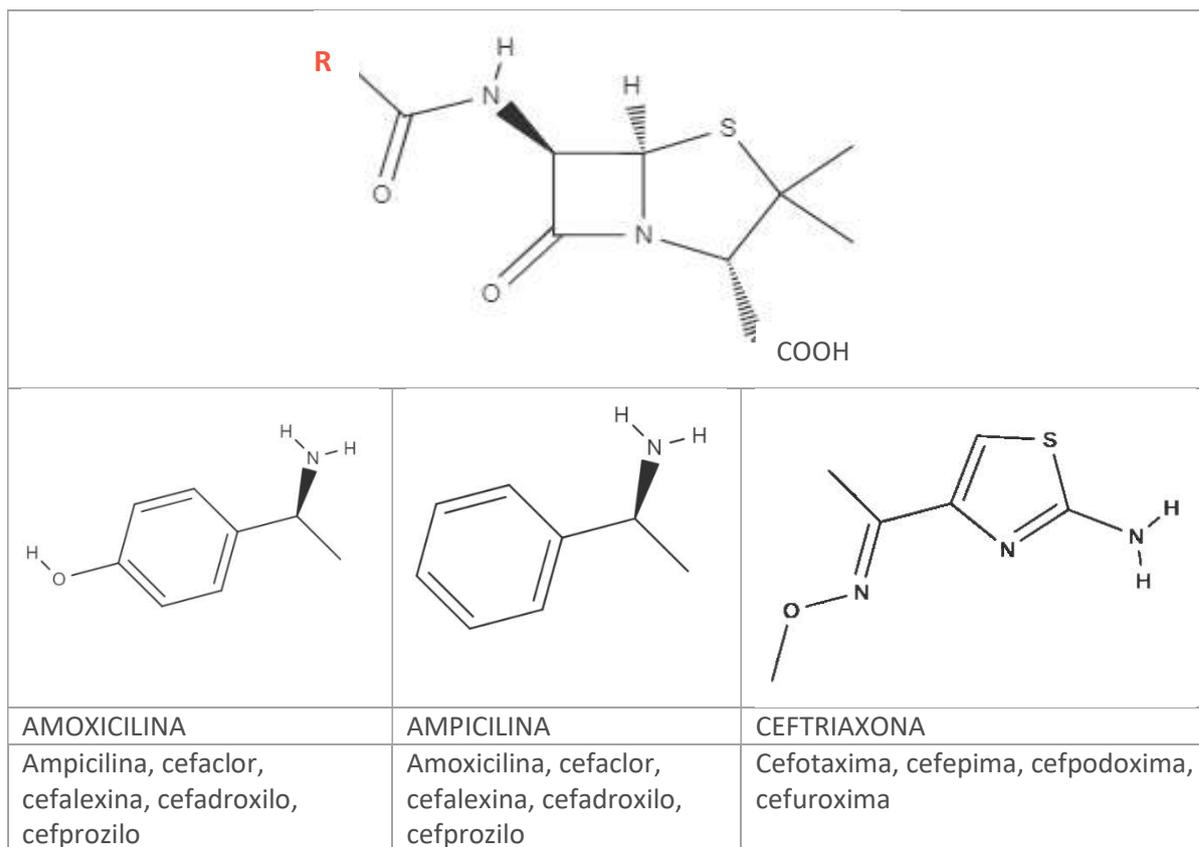


Figura 10. Estructuras de las cadenas laterales de los BL más relevantes y reactividades cruzadas más frecuentes. Fuente propia utilizando Molview [43, 44]

Uno de los ejemplos más relevantes de reactividad cruzada, es el de las aminopenicilinas con las aminocefalosporinas, como ocurre entre la ampicilina y la cefalexina o el cefaclor [45, 70–72], así como entre la amoxicilina y el cefadroxilo, que comparten una cadena R1 idéntica [27, 70]. Esta última presenta reactividad cruzada hasta en un 39 % de los pacientes con diagnóstico de alergia a la amoxicilina [51, 73].

Otras cefalosporinas que contienen cadenas idénticas a penicilinas son la cefatrizina y el cefprozilo con la amoxicilina, y la cefaloglicina y el loracarbef con ampicilina [67, 68, 74]; debido a la similitud entre la amoxicilina y la ampicilina, las cefalosporinas que presentan reactividad cruzada con una de ellas, también la tienen con la otra (Tabla 4).

La BP y la ampicilina también comparten la estructura de la cadena lateral con el cefamandol y con otras cefalosporinas de primera generación como la cefalotina y la cefaloridina [68, 75, 76] (Tabla 4).

Para sintetizar, se podría decir que la reactividad entre las penicilinas y las cefalosporinas recae fundamentalmente en las cefalosporinas de primera generación, cefalotina, cefalexina, cefazolina, cefadroxilo, cefaprima, cefradina, y, además, cefprozilo, loracarbef, cefaclor, cefamandol y cefonicid, que pertenecen a la segunda generación [70].

Dentro del grupo de cefalosporinas se ha buscado encontrar alternativas seguras para administrar en los pacientes con alergia ya conocida a penicilinas. Una de las mejor estudiadas es la cefuroxima, cuya reactividad cruzada con la amoxicilina se ha descrito en el 0,7 – 1,8 % de los pacientes, teniendo en cuenta que este fenómeno se puede deber a una sensibilización coexistente, en lugar de reactividad cruzada real [51, 56, 71]. Otras cefalosporinas descritas como alternativas seguras para los alérgicos a las penicilinas son la cefazolina, el ceftibuteno y la ceftriaxona, por diferencias en la cadena lateral R1, con cifras similares a las descritas para la cefuroxima [56, 77–79].

Un metaanálisis que incluyó 21 estudios observacionales con 1.269 pacientes alérgicos a las penicilinas mostró que el riesgo de reactividad cruzada con las cefalosporinas variaba desde un 16,45 % en el caso de las aminocefalosporinas con una cadena lateral idéntica, a un 5,6 % para algunas cefalosporinas con un grado intermedio de similitud y un 2,11 % para todas aquellas con bajo grado de similitud [74].

Algunos autores consideran que la administración de una cefalosporina en pacientes con alergia a las penicilinas es segura evitando las cefalosporinas de primera y segunda generación [67].

Tabla 4. Similitudes en las cadenas R1 de las cefalosporinas con penicilinas y cefalosporinas [7, 67] (siguiente página)

CEFALOSPORINA		CADENA R1 IDÉNTICA	CADENA R1 SIMILAR
1ª Gen	Cefadroxilo	Cefprozilo*, Cefatricina*	Cefaclor, cefonicid, cefalexina, cefamandol*
		Amoxicilina	Ampicilina, bencilpenicilina, penicilina V, piperacilina, mezlocilina*§, azlocilina*§
	Cefazolina	Ceftazol*	
	Cefalexina	Cefaclor, cefaloglicina*§, loracarbef*§	Cefadroxilo, cefonicid, cefatricina*, cefamandol*, cefprozilo*
Ampicilina		Amoxicilina, bencilpenicilina, penicilina V	
2ª Gen	Cefaclor	Cefalexina, cefaloglicina*§, loracarbef*§	Cefadroxilo, cefonicid, cefprozilo*, cefatricina*, cefamandol*
		Ampicilina	Amoxicilina, Bencilpenicilina, penicilina V
	Cefoxitina	Cefalotina*, cefaloridina§	
			Ticarcilina*§, temocilina*§
Cefonicid*	Cefamandol*	Cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefatrizina*, cefprozilo*	
		Amoxicilina, Ampicilina, Bencilpenicilina, penicilina V, piperacilina	
3ª Gen	Cefditoreno	Cefepima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftriaxona, cefpiroma*, cefodizima*	Ceftarolina, ceftolozano
	Ceftriaxona	Cefditoreno, cefepima, cefotaxima, cefpodoxima, cefpiroma*, cefodizima*	Ceftarolina, ceftolozano
	Ceftazidima	Cefiderocol*	Ceftarolina
	Cefixima		Ceftarolina, ceftolozano
	Cefotaxima	Cefditoreno, cefepima, cefpodoxima, ceftriaxona, cefodizima*, cefpiroma*	Ceftarolina, ceftolozano
	Cefpodoxima	Cefditoreno, cefepima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftriaxona, cefodizima*	Ceftarolina, ceftolozano
4ª Gen	Cefepima	Cefditoreno, cefotaxima, cefpodoxima, ceftriaxona, cefozidima*, cefpiroma*	Ceftarolina, ceftolozano
5ª Gen	Ceftarolina ceftolozano		Cefditoreno, cefpodoxima, ceftriaxona, cefotaxima, cefepima, cefodizima*, ceftazidima‡

Gen: Generación; *: no disponibles actualmente en España [8]

‡ Ceftazidima tiene cadena R1 similar a ceftarolina pero no a ceftolozano

§ Similitud según Zagursky y colaboradores [67]

Reactividad entre las cefalosporinas

Las cefalosporinas pueden desencadenar reacciones alérgicas y presentar muy diversos patrones de reactividad cruzada en las respuestas mediadas por IgE, sin relación con la generación a la que pertenecen, presentando patrones muy heterogéneos.

La reactividad cruzada entre las cefalosporinas se considera debida fundamentalmente a la similitud de las cadenas laterales R1 [77, 80–84].

Además de la reactividad descrita por la similitud en la cadena R1, también se ha descrito una posible reactividad cruzada por similitudes en la cadena lateral R2 [67]. La cefazolina comparte una cadena R1 idéntica y una cadena R2 similar a la del ceftazol, lo que hace suponer que presentan reactividad cruzada, descrita en algunas ocasiones [56]; cabe resaltar que este medicamento no está disponible en España. También se ha descrito in vitro la posible reactividad entre la cefaloglicina y la cefapirina, que se asume debida a que comparten una R2 idéntica, ya que las cadenas R1 son diferentes [67]. Otras cefalosporinas que muestran cadenas laterales R2 idénticas entre sí, son el cefamandol, la cefoperazona y el cefotetan, que podrían presentar reactividad cruzada entre ellas, aunque esta reactividad está menos documentada [45, 84] (Tabla 5).

Sin embargo, también se han descrito reacciones selectivas con tolerancia de cefalosporinas con cadenas laterales similares o idénticas [77–79, 85–93] (Tabla 4).

Tabla 5. Similitud de cadenas laterales R2 de cefalosporinas [7]

FÁRMACO	CADENA R2 IDÉNTICA	CADENA R2 SIMILAR
1ª Gen Cefazolina		Ceftazol*
2ª Gen	Cefoxitina	Cefuroxima
	Cefonicid *	Cefoperazona, cefamandol*, cefotetan*
	Cefuroxima	Cefoxitina
		Cefotaxima, cefalotina*, cefapirina*
3ª Gen	Cefixima	Cefdinir*
	Cefotaxima	Cefalotina*, Cefapirina*
4ª Gen	Cefepima	Cefiderocol*

*Gen: Generación; *No disponibles actualmente en España [8]*

Son varios los intentos de clasificar los perfiles de sensibilización y posibles reactividades entre las cefalosporinas, basándose en los resultados de las pruebas cutáneas y de exposición controlada. Diferenciando los perfiles de reactividad cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas, se pueden clasificar varios grupos: los pacientes que muestran pruebas positivas a los determinantes de las penicilinas y negativas frente a las cefalosporinas, los que muestran pruebas positivas a las penicilinas y cefalosporinas, y un tercer grupo que presenta pruebas positivas frente a las cefalosporinas y negativas a las penicilinas. Hay autores que diferencian, además, dentro de este último, entre los pacientes que reaccionan a varias cefalosporinas y los que tienen resultados positivos solo frente a la cefalosporina implicada, con pruebas negativas al resto de determinantes [82, 94].

Teniendo en cuenta exclusivamente la reactividad entre las cefalosporinas, Romano y colaboradores [45, 80, 83, 84] han evaluado y clasificado los perfiles de reactividad cruzada entre ellas con estudios más amplios. En un estudio publicado en 2015 evaluaron la respuesta a las cefalosporinas en 102 pacientes, encontrando diferentes perfiles de sensibilización [84]. Diferenciaron un primer grupo (grupo A) que presentaba respuestas positivas frente a una o más cefalosporinas, con estructuras similares o idénticas en su cadena lateral R1 como la cefuroxima, la ceftriaxona y la cefotaxima. La reactividad cruzada de la cefuroxima, la ceftriaxona, la cefotaxima, el cefepime y la cefodizima parece debida al grupo metoximino común en la cadena lateral R1. La ceftazidima, sin embargo, posee una cadena lateral ligeramente diferente, aunque también pueden presentar reactividad cruzada con las anteriores [80, 95]. El segundo grupo o grupo B incluyó aquellos pacientes con reacciones frente a varias cefalosporinas del grupo aminocefalosporánico como el cefaclor, el cefadroxilo y la cefalexina. En el tercer grupo, clasificado como grupo C, se incluyeron pacientes con reacciones a otras cefalosporinas, principalmente la cefazolina. Por último, el grupo D incluyó a pacientes que mostraban resultados positivos con cefalosporinas de

los grupos A y B, que no podían ser explicados por la similitud de las cadenas laterales, lo que sugiere a los autores una posible cosensibilización (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de los perfiles de sensibilización frente cefalosporinas según Romano y colaboradores [45, 84]

GRUPO	TIPO DE PERFIL	FÁRMACOS
A	Reactividad con cefalosporinas por similitud en grupo metoximino	Ceftriaxona, cefotaxima, cefodizima, cefuroxima, cefepima, ceftazidima
B	Reactividad con cefalosporinas por similitud en grupo amino	Cefaclor, cefalexina y cefadroxilo
C	Reactividad solo al fármaco implicado	Cefazolina, cefamandol, cefoperazona y ceftibuteno
D	Reactividad a varias cefalosporinas posible cosensibilización	Cefalosporinas de grupos A, B

Pichichero y colaboradores [68] diferenciaron, en cambio, 7 grupos de cefalosporinas (I-VII) que presentan cadenas R1 idénticas o muy similares entre sí, y que tienen, por tanto, posibilidad de reactividad cruzada; diferencian además otro grupo, el grupo VIII, en el que encuadra aquellas que son diferentes (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de las cefalosporinas en función de su similitud en la cadena lateral R1 según Pichichero y colaboradores [68]

GRUPO	FÁRMACOS
Grupo I	<u>Idénticas</u> : Cefaclor, Cefaloglicina*, Loracarbef*, Cefalexina <u>Similares</u> : Cefamandol*, Cefonicid
Grupo II	Idénticas: Cefadroxilo, Cefatrizina*, Cefprozilo*
Grupo III	Idénticas: Cefdaloxima*, Cefdinir*
Grupo IV	<u>Idénticas</u> : Cefepima, Cefditoreno, Cefodizima*, Cefotaxima, Cefpiroma*, Cefpodoxima, Ceftriaxona, Ceftizoxima*, Cefetamet*, Cefteram*, Ceftiolene*, Cefmenoxime*, Cefoselis*, Cefquinome* <u>Similares</u> : Cefixima, Ceftazidima. Algo Similares: Ceftibuteno, Cefcapene*
Grupo V	Idénticas: Cefaloridina*, Cefalotina*, Cefoxitina
Grupo VI	<u>Idénticas</u> : Cefozopram*, Cefclidina* <u>Similares</u> : Ceftobiprol, Cefluprenam* Algo similares: Ceftarolina*
Grupo VII	Idénticas: Cefazolina, Ceftazol*
Grupo VIII	No similares: Cefazedona*, Cefbuperazona*, Cefmetazol*, Cefminox, Ceftetan*, Cefoperazona*, Cefpiramida*, Cefsulodina*, Cefuroxima, Cefacetril*, Cefapirin*, Cefadrina*, Flomoxef*, Moxalactam*

* No disponibles en España [8]

Reactividad cruzada entre penicilinas/cefalosporinas y carbapenémicos o monobactámicos

Los estudios sobre la reactividad entre las penicilinas y los carbapenémicos son menos numerosos, y menos aun cuando se trata de comparar la reactividad cruzada de los carbapenémicos con las cefalosporinas. En estudios recientes se encuentra que menos de un 1 % de los pacientes alérgicos a las penicilinas muestran reactividad cruzada con los carbapenémicos [42, 67, 71, 74, 96–98]. Un metaanálisis reciente que evaluó 11 estudios observacionales que

incluyó 1.127 pacientes alérgicos a penicilinas, mostró que el riesgo de reactividad cruzada con los carbapenémicos era del 0,87 % [74]. Existe algún estudio en el que se describe el uso de carbapenémicos como tratamiento empírico alternativo en pacientes con etiqueta de alergia a penicilinas en el ámbito hospitalario [99].

En cuanto a la reactividad cruzada con el aztreonam, se ha demostrado que no presenta reacción frente a los grupos amino de otros BL y por tanto no forma conjugados inmunogénicos, aunque si se han descrito casos de reacción alérgica al aztreonam en pacientes con alergia a penicilinas en alrededor del 3 % [45, 53, 83, 98], y también la reactividad cruzada con ceftazidima, debido a que comparten la cadena lateral R1 [68, 69, 94, 100].

Abordaje diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a los betalactámicos

Cuando se aborda el estudio de un paciente con sospecha de reacción alérgica a cualquier antibiótico BL, el primer paso consiste en realizar una descripción detallada de la reacción, intentando obtener todos los datos posibles, incluyendo aspectos particularmente importantes, como el intervalo de tiempo transcurrido entre la última dosis del fármaco y el inicio de la reacción, el tiempo transcurrido desde la reacción hasta el estudio alergológico, y el curso de la sintomatología presentada. Esta información se puede obtener de forma directa a través del paciente o de los familiares, como ocurre en el caso de los niños, o a través de los registros realizados en la historia clínica del paciente.

Los datos clínicos de la reacción orientan hacia el posible mecanismo fisiopatológico implicado y sirven para decidir el tipo de pruebas diagnósticas a realizar para llegar al diagnóstico. Hay otros datos que es necesario tener en cuenta, como la atopia, la vía de administración del fármaco, la alergia a otros fármacos y las posibles tolerancias posteriores del medicamento implicado o de otros BL [5, 20, 101].

Estudios in vitro

La prueba diagnóstica más extendida es la determinación de IgE específica frente a los BL mediante estudios de inmunoensayos basados en anticuerpos, como el radioinmunoanálisis RIA o RAST, que utiliza un reactivo isotópico, el enzimoimmunoanálisis (ELISA) o el fluoroenzimoimmunoanálisis (FEIA), que utilizan fases sólidas junto a moléculas portadoras y anticuerpos marcados con flúor para detectarlos. La fiabilidad de estas técnicas es variable, con una sensibilidad baja, entre un 0 % hasta el 50 %, y una especificidad entre el 54-85 % [102]. El método comercializado más utilizado es la plataforma ImmunoCAP de Thermo Fisher Scientific (Waltham,

MA, EE.UU.), con el que actualmente se puede determinar IgE específica frente a penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor [5, 20, 101, 103].

Por otra parte, la prueba de activación de basófilos (TAB) es un estudio funcional en el que se miden marcadores de activación de los mismos, como el CD63, mediante citometría de flujo. Se considera de utilidad en el estudio de las reacciones inmediatas como complementaria a otras pruebas. La sensibilidad de esta prueba oscila entre el 22-55 %, si bien disminuye a medida que transcurre el tiempo trascurrido desde la reacción que se quiere evaluar [42, 104, 105].

La extracción de los niveles de triptasa en el momento de la reacción puede ayudar a diagnosticar los episodios de anafilaxia, cuya elevación se considera con cifras por encima 1,2 veces el nivel basal, al que se suman 2 mg/l y muestra resultados específicos relacionados con la liberación mastocitaria [105].

Estudios in vivo

Pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas o en intraepidermoreacción (IER) consisten en la aplicación de una pequeña cantidad del fármaco o reactivo en la cara volar del antebrazo, que se punciona perpendicularmente con una lanceta, para introducir las en la capa superficial de la piel. A los 15-20 minutos aproximadamente de la realización, se realiza la lectura o interpretación. Se considera un resultado positivo si aparece una pápula de diámetro ≥ 3 mm [5].

Las pruebas cutáneas intradérmicas (IDR) consisten en la introducción del fármaco o reactivo mediante inyección en la zona intradérmica. La interpretación se realiza a los 15-20 minutos de su realización, y se considera positiva cuando se observa un aumento de la pápula de 3 mm o mayor, con eritema circundante mayor que el del control de histamina [5, 106].

La sensibilidad de las pruebas cutáneas es diferente según los estudios, aunque ronda el 70% en las reacciones inmediatas, con especificidad cercana al 100 % para los determinantes de la penicilina [12, 54, 107–109]. Las cefalosporinas muestran mayor variabilidad en los resultados, con una sensibilidad entre el 30,7 % y el 69,7 %, que puede ser atribuida a la falta de estandarización de los reactivos, a una baja sensibilidad en algunos casos, a la selección de las cefalosporinas probadas en el paciente, y a la disminución de la reactividad cutánea transcurrido un tiempo tras la reacción [49, 108, 110, 111].

La sensibilidad de las pruebas cutáneas va disminuyendo a lo largo del tiempo, debido a la pérdida de la reactividad, y se observa que los pacientes evaluados cuando han transcurrido más de 6-12 meses desde la reacción pueden presentar resultados negativos en las pruebas cutáneas y tolerancia al antibiótico y, sin embargo, presentar una reacción ante una nueva exposición [109, 112, 113]. En este tipo de pacientes se recomienda realizar la repetición del estudio unas semanas después del primer estudio [66, 109, 111].

La realización de las pruebas cutáneas se considera una práctica bastante segura, aunque no está exenta de riesgos. Los pacientes con reacciones inmediatas, especialmente aquellos que sufrieron reacciones graves, pueden desarrollar reacciones sistémicas durante la realización de las mismas, cuya incidencia se estima en 1,3 % del total de los pacientes sometidos a estas pruebas [108]. En este grupo de pacientes se recomienda iniciar el estudio alergológico siempre con una prueba intraepidérmica, e iniciar las pruebas intradérmicas con diluciones mayores [107,114].

Pruebas de exposición controlada

La prueba de exposición controlada (PEC) consiste en la administración del fármaco a dosis crecientes hasta alcanzar una dosis terapéutica del fármaco.

Existen multitud de protocolos de administración de dosis, que difieren en cuanto al ascenso de dosis a administrar en cada paso, el número de pasos para llegar a la dosis completa del

fármaco, así como la dosis total del fármaco se debería administrar al paciente para asegurar la tolerancia [20, 66, 115]. En los estudios de reacciones inmediatas habitualmente se administra una dosis terapéutica (en varias dosis o en dosis única, según la gravedad).

Sí que existe consenso generalizado en que estas pruebas siempre deben ser realizadas bajo estricta supervisión médica, en una zona con los suficientes medios para manejar de forma adecuada una posible reacción alérgica en los pacientes a los que se les realizan. En algunos pacientes con enfermedades crónicas o mal controladas, o que sufrieron reacciones inmediatas graves, se debe considerar el balance riesgo beneficio para realizarlas, y considerar buscar alternativas [66, 101, 115].

Nuevos métodos de estudio de las reacciones alérgicas

Dado que las pruebas de alergia realizadas al paciente conllevan un riesgo inherente, existe un interés creciente en predecir los riesgos de la realización de PEC, así como en estratificar a los pacientes etiquetados como alérgicos, para identificar aquellos con bajo riesgo, en los que en una situación urgente de necesidad de antibioterapia se puedan administrar estos medicamentos sin pruebas cutáneas previas [114, 116, 117].

Modelos predictivos

Existen estudios en los que se ha tratado de realizar modelos predictivos basados en la regresión logística y en árboles de decisión con el fin de identificar a aquellos pacientes con bajo riesgo de presentar reacciones alérgicas, susceptibles de ser sometidos a PEC sin pruebas cutáneas previas [117, 118].

El grupo de Devchand y colaboradores [119] propone el uso de una herramienta de asesoramiento de alergia a los antibióticos, en el que presenta una clasificación del fenotipo de los pacientes en función de la sintomatología presentada. Cada fenotipo llevaría asociada una

recomendación de manejo del paciente, en cuanto a necesidad de estudio alergológico con pruebas cutáneas, posibilidad de hacer pruebas de tolerancia directas con el medicamento e incluso conllevar el desetiquetado directo del paciente sin necesidad de pruebas. Esta herramienta fue validada con una sensibilidad del 96,9 % y especificidad del 98,2 % en cuanto al fenotipo, y en cuanto al manejo del paciente según su fenotipo mostró una sensibilidad de 93,9 % y especificidad de 96,4 %.

Uno de los modelos más recientes es el de Sabato y colaboradores [120], que utiliza un método de puntuación de los pacientes con reacción urticarial tras la administración de BL, de realización muy sencilla para identificar a los pacientes con bajo o alto riesgo, y de fácil aplicación clínica por médicos no especializados en alergia, ofreciendo rapidez, seguridad y ahorra tiempo, además de ser efectivo.

Otro intento de modelo de predicción es el de Moreno y colaboradores [121], que utilizaron una red neuronal artificial para predecir el riesgo de alergia según las características de la reacción presentada por el paciente, comparando los resultados de predicción con las pruebas in vivo sobre el paciente y con la capacidad de predicción de los modelos de regresión logística. La red neuronal fue capaz de realizar un diagnóstico correcto con una sensibilidad de 81,1 % y especificidad de 86,1 %, con valores por encima del 80 % en cuanto a valores predictivos, especialmente en la filiación de los pacientes con reacciones de anafilaxia.

Estudios de predisposición genética

Por otra parte, ya se dispone de estudios genéticos que evalúan los factores predisponentes para presentar reacciones de hipersensibilidad a los BL. Se han descrito asociaciones genéticas con el HLA, mediada por polimorfismos de un nucleótido en pacientes con predisposición a sufrir reacciones alérgicas inmediatas con penicilinas, cefalosporinas, reacciones retardadas, así como HLA que predisponen a daño renal o hepático con el uso de penicilinas y cefalosporinas por otros

mecanismos [25, 122–126]. Esta predisposición, debida a la influencia de los polimorfismos, puede estar sobrerrepresentada en pacientes con atopia y actuar como un factor de confusión [122].

Este tipo de estudios aún no se pueden aplicar aún a nivel de práctica clínica, pero abren una nueva vía para entender los mecanismos de sensibilización, y puede llegar a ser útil en la estratificación de pacientes, o en futuro, como prueba previa a su administración [124].

Evolución de los procedimientos diagnósticos

A pesar de los nuevos métodos y técnicas de abordaje diagnósticos comentados, el protocolo de estudio de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a los betalactámicos ha variado poco a lo largo de los años. Las pruebas cutáneas, IER e IDR, se consideran las más importantes en el diagnóstico de la alergia a los BL, ya que muestran buena sensibilidad y especificidad diagnósticas.

Entre las propuestas iniciales de estudio, se consideraba suficiente la realización de pruebas cutáneas con los determinantes mayoritarios y minoritarios de penicilina para alcanzar el diagnóstico [127]. Posteriormente, comenzó a recomendarse la realización de pruebas cutáneas con otros determinantes como AX, CLV y cefalosporinas para aumentar la sensibilidad.

Los protocolos más admitidos actualmente [66, 106, 107, 128] recomiendan que se realicen las pruebas cutáneas con una batería que incluya los determinantes de BP, con bencilpeniciloil-octa-L-lisina (BP-OL) como determinante mayoritario y peniciloilo como determinante minoritario (DM), así como incluir la AX, y el antibiótico sospechoso si fue otro diferente [66, 106, 108, 112]. En cuanto a las pruebas cutáneas de cefalosporinas, cabe destacar que el principal cambio se ha dado en la concentración a la que se deben probar, que se aumentó de 2 a 20 mg/ml a partir del 2013, a excepción de cefepima [66, 107].

A pesar de lo anterior, debido a que la sensibilidad de las pruebas cutáneas y pruebas in vitro no es óptima, la PEC es considerada el patrón áureo para confirmar o descartar la hipersensibilidad a un fármaco sospechoso, así como para asegurar la tolerancia adecuada de fármacos alternativos [20, 105, 106, 114, 129].

Justificación

Cambios de tendencia en el uso de los antibióticos a lo largo de 25 años

Desde la introducción de la BP en el arsenal terapéutico se han ido añadiendo otros BL en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. La aparición de las resistencias bacterianas, la vía o la pauta administración de unos fármacos con respecto a otros ha ido modificando la frecuencia de prescripción de los mismos, de forma que algunos de los antibióticos que inicialmente se introdujeron en la terapéutica han caído prácticamente en desuso, con unas cifras de prescripción anecdóticas, mientras que otros han ido aumentando hasta ser los antibióticos más utilizados [9, 10, 130, 131].

Las cifras de prescripción de los BL varían notablemente entre los países, e incluso entre diferentes hospitales, más aún cuando se comparan las cifras entre países europeos y no europeos, condicionadas en parte por la disponibilidad, ya que no todos los antibióticos BL están comercializados en todos los países, especialmente en el caso de las cefalosporinas [8, 67, 132].

Tendencias de prescripción en España y comparación con otros países

Cuando se comparan las cifras de prescripción de antibióticos en Europa, España es uno de los países donde se realizan más ciclos de tratamiento con antibióticos, situándose en el quinto lugar entre los países en que más antibióticos se prescribieron en 2020, con un total de 18,2 DDD/1000 habitantes por día, y el tercer país donde más penicilinas se prescriben dentro de los países europeos, con una cifra de 10,4 DDD/1000 habitantes por día. En el caso de la prescripción de otros betalactámicos (cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos) ocupaba la octava posición en 2020, con un consumo de 2,33 DDD/1000 habitantes por día, del cual un 2,23 DDD corresponden a cefalosporinas [131].

La DDD es una unidad de medida que corresponde a la dosis media de mantenimiento por día para un fármaco determinado, para su principal indicación en adultos. No necesariamente refleja la dosis recomendada diaria o dosis diaria prescrita en un paciente teniendo en cuenta sus

características propias, como por ejemplo el peso o la gravedad de la enfermedad para la que se prescribe; se utiliza para unificar las cifras de prescripción y poder utilizar comparativas de uso. El sistema ATC (Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química) se utiliza para clasificar los principios activos en diferentes grupos y subgrupos farmacológicos de forma jerárquica [133].

Tabla 8. Clasificación ATC de las penicilinas y otros betalactámicos [10]

GRUPO	FÁRMACOS
Penicilinas de amplio espectro	AX , AMP, piperacilina, ticarcilina, pivampicilina, carbenicilina, carindacilina, bacampicilina, epicilina, metampicilina, pivmecilinam, mecilinam, talmpicilina, sulbenicilina, temocilina, hetacilina, aspoxicilina
Penicilinas de espectro reducido	BP, fenoximetilpenicilina (penicilina V) , propicilina, azidocilina, fenecitilina, penamecilina, clometocilina
Penicilinas penicilasa resistentes	Flucloxacilina , cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, oxacilina, nafcilina
Combinaciones incluyendo inhibidores de β lactamasa (IBL)	AX-CLV , PPZ-TZB, ticarcilina -IBL, sultamicilina, AMP-IBL
IBL	Sulbactam, TZB, CLV
Cefalosporinas	Clasificadas por generaciones

Los marcados en negrita representan >90 % de las prescripciones de su grupo en los países de la Unión Europea

AX: amoxicilina; AMP: ampicilina; BP: bencilpenicilina; CLV: ácido clavulánico; PPZ: piperacilina; TZB: tazobactam.

En el centro europeo de prevención y control de enfermedades (ECDC) existe un registro sobre los fármacos prescritos actualmente en 35 países. De España en concreto existen registros de prescripción en atención primaria desde el año 1997 [9, 10, 131, 134–136]; a partir de 2016 se incluyeron también los registros de prescripción hospitalaria, lo que ha modificado los datos absolutos de prescripción y dificulta la comparación. A pesar de este cambio, las cifras de prescripción de penicilinas y cefalosporinas en nuestro país han seguido una tendencia estable.

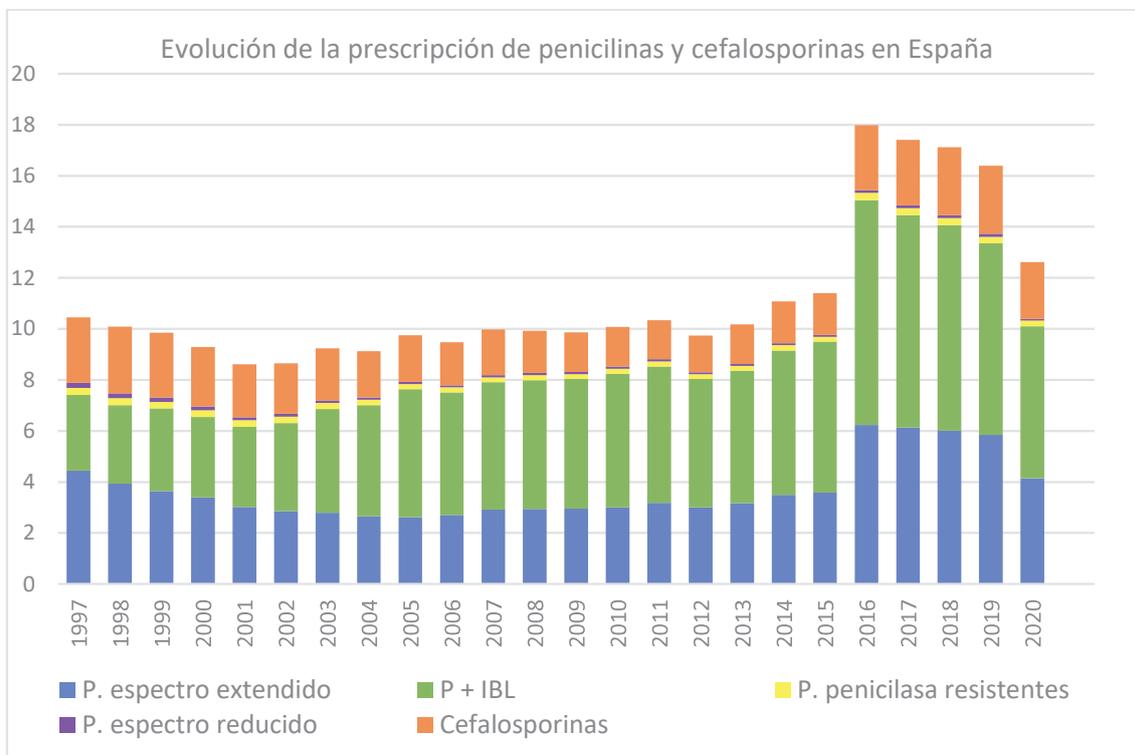
Tabla 9. Evolución del consumo de penicilinas en España en atención primaria, en DDD por 1000 habitantes y por día [131]

Año	P. espectro extendido	Combinación penicilinas/IBL	Penicilasa resistentes	P. espectro reducido	TOTAL PENICILINAS
1997	4,44	2,97	0,28	0,2	7,89
1998	3,93	3,08	0,28	0,18	7,47
1999	3,64	3,24	0,26	0,17	7,31
2000	3,39	3,16	0,26	0,15	6,96
2001	3,02	3,14	0,26	0,12	6,54
2002	2,85	3,46	0,25	0,11	6,67
2003	2,79	4,07	0,24	0,1	7,2
2004	2,66	4,35	0,21	0,09	7,31
2005	2,62	5,02	0,2	0,08	7,92
2006	2,71	4,8	0,2	0,08	7,79
2007	2,92	4,99	0,19	0,09	8,19
2008	2,94	5,05	0,19	0,09	8,27
2009	2,95	5,08	0,19	0,09	8,31
2010	3	5,24	0,2	0,09	8,53
2011	3,18	5,34	0,2	0,09	8,81
2012	3,01	5,02	0,19	0,08	8,3
2013	3,17	5,19	0,19	0,07	8,62
2014	3,49	5,66	0,21	0,08	9,44
2015	3,58	5,92	0,19	0,07	9,76
2016*	6,24	8,81	0,28	0,1	15,43
2017*	6,13	8,33	0,27	0,11	14,84
2018*	6,01	8,06	0,27	0,11	14,45
2019*	5,84	7,51	0,26	0,12	13,73
2020*	4,14	5,96	0,22	0,07	10,39

* En estos años se registra la prescripción de atención primaria y hospitalaria. Los IBL no están representados porque el valor es <0,001 en todos los años.
P.: Penicilina(s); IBL: inhibidores de betalactamasas.

Las penicilinas siguen siendo los antibióticos más prescritos para el control de las infecciones, y su tasa de prescripción ha aumentado paulatinamente. Sin embargo, hay que destacar que el aumento en la prescripción se debe principalmente a la AX-CLV, en detrimento del uso de penicilinas de espectro extendido, cuya frecuencia ha descendido ligeramente (sin tener en cuenta las cifras de prescripción hospitalaria) y de la cada vez más anecdótica prescripción del resto

de grupos de penicilinas (penicilinas resistentes a penicilasas y penicilinas de espectro reducido) [131]. (Tabla 9, Figura 11).



Expresado en DDD por 1000 habitantes por día

P.: penicilinas; IBL: inhibidores de betalactamasas;

*A partir de 2016 se tienen registros de prescripción hospitalaria además de prescripción de atención primaria

Figura 11. Evolución de la prescripción de penicilinas y cefalosporinas en España

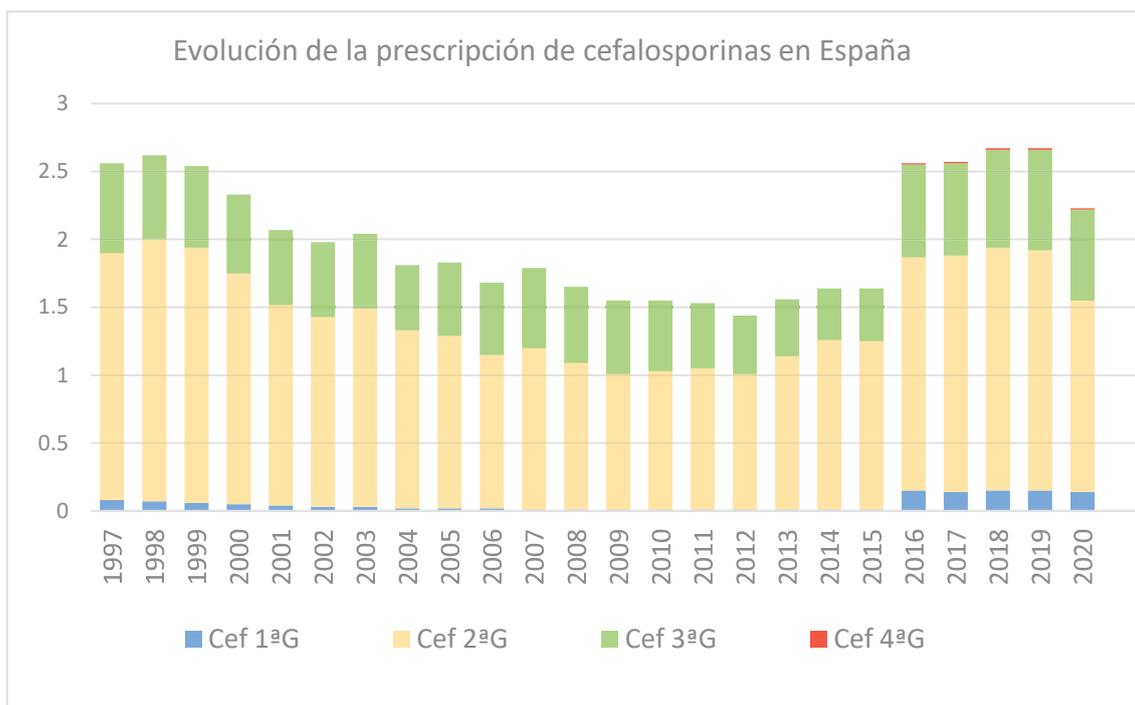
Con respecto a la evolución en la prescripción de cefalosporinas en España, se observa una tendencia a la disminución en su utilización, que afecta a todas las generaciones. Las cefalosporinas de segunda generación son las más utilizadas, seguidas de las de tercera, primera y cuarta, en ese orden. Teniendo en cuenta las cifras de prescripción hospitalarias registradas en la tabla, parece que existe una tendencia al aumento del uso de los antibióticos de tercera generación, así como prescripción de cefalosporinas de cuarta generación, que, con anterioridad a los registros hospitalarios, parecían no tener lugar en el arsenal terapéutico en atención primaria en España [131] (Tabla 10 y Figura 12).

En el caso de los carbapenémicos y el aztreonam, es importante señalar que las cifras de prescripción aparecen a partir de 2016, cuando se inician los registros de prescripción hospitalaria, deduciéndose que su uso está limitado a ese ámbito. Hasta el momento su tendencia de uso permanece sin variaciones. En el caso del aztreonam, la prescripción se ha encontrado en cifras menores de 0,001 DDD por 1000 habitantes y por día durante todos los años registrados [131].

Tabla 10. Evolución del consumo de cefalosporinas y carbapenémicos en España en atención primaria, en DDD por 1000 habitantes y por día [131]

AÑO	Cefalosp. 1ª Gen	Cefalosp. 2ª Gen	Cefalosp. 3ª Gen	Cefalosp. 4ª Gen	Carbapenem	TOTAL cefalosporinas
1997	0,08	1,82	0,66	0,00	0	2,56
1998	0,07	1,93	0,62	0,00	0	2,62
1999	0,06	1,88	0,6	0,00	0	2,54
2000	0,05	1,7	0,58	0,00	0	2,33
2001	0,04	1,48	0,55	0,00	0	2,07
2002	0,03	1,4	0,55	0,00	0	1,98
2003	0,03	1,46	0,55	0,00	0	2,04
2004	0,02	1,31	0,48	0,00	0	1,81
2005	0,02	1,27	0,54	0,00	0	1,83
2006	0,02	1,13	0,53	0,00	0	1,68
2007	0,01	1,19	0,59	0,00	0	1,79
2008	0,01	1,08	0,56	0,00	0	1,65
2009	0,01	1	0,54	0,00	0	1,55
2010	0,01	1,02	0,52	0,00	0	1,55
2011	0,01	1,04	0,48	0,00	0	1,53
2012	0,01	1,00	0,43	0,00	0	1,44
2013	0,01	1,13	0,42	0,00	0	1,56
2014	0,01	1,25	0,38	0,00	0	1,64
2015	0,01	1,24	0,39	0,00	0	1,64
2016*	0,15	1,72	0,68	0,01	0,11	2,56
2017*	0,14	1,74	0,68	0,01	0,09	2,57
2018*	0,15	1,79	0,72	0,01	0,09	2,67
2019*	0,15	1,77	0,74	0,01	0,09	2,67
2020*	0,14	1,41	0,67	0,01	0,09	2,23

*En estos años se registra la prescripción de atención primaria y hospitalaria
Aztreonam no está representado porque el valor es <0,001 en todos los años
Cefalosp.: cefalosporinas



Expresado en DDD por 1000 habitantes por día

Cef: cefalosporinas; G: generación;

*A partir de 2016 se tienen registros de prescripción hospitalaria además de prescripción de atención primaria

Figura 12. Evolución de la prescripción de cefalosporinas en España

Tendencias en el uso de los antibióticos betalactámicos en otros países

En la comparación de tendencias de uso entre los diferentes países es importante tener en cuenta que cada país tiene diferentes sistemas de salud, con diferentes formas de financiación, además de diferentes registros de prescripción o dispensación de los medicamentos y unidades de medida; por tanto, se trata de bases de datos que son heterogéneas y no completamente comparables entre sí [130, 131, 137].

Con el fin de unificar criterios se creó en 2001 una red de vigilancia a nivel europeo sobre el consumo de antibióticos, denominado proyecto ESAC de sus siglas en inglés *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (Proyecto de Vigilancia Europea del Consumo de Antibióticos) bajo la coordinación del ECDC [136, 135].

En el proyecto ESAC queda ya inicialmente reflejado que algunos fármacos son utilizados frecuentemente en algunos países, mientras en otros países no existen o no se prescriben [136]. El

cambio en las tendencias de prescripción entre los diferentes países se aprecia a partir de los años 90, ya que previamente eran similares entre los países europeos y en otros países como los Estados Unidos o Canadá [12, 138, 139]. A partir de ese momento, aunque el consumo de penicilinas se ha mantenido elevado y estable en el tiempo, se observa que, principalmente países del norte de Europa como Noruega, Suiza o Dinamarca, han continuado utilizando penicilinas de espectro reducido, principalmente fenoximetilpenicilina. Mientras tanto, en países del sur de Europa como Italia, Portugal, Francia y también España, ha caído drásticamente su uso en favor de las penicilinas de amplio espectro, principalmente la AX [10, 136]. Sin embargo, resulta común entre todos los países participantes la disminución relativa en la prescripción de penicilinas de espectro reducido y de penicilinas resistentes a penicilinasas.

También es de destacar el aumento en la combinación de penicilinas de amplio espectro en combinación con los IBL con respecto a la proporción de estas mismas penicilinas solas, y actualmente ya es el subgrupo de penicilinas con mayor prescripción. La AX-CLV es la combinación de penicilinas con IBL más frecuentemente prescrita, que representa más del 50 % del consumo de 11 de los países del proyecto, entre los que se incluye España [10].

Esta tendencia a utilizar cada vez con más frecuencia las penicilinas de amplio espectro solas o en combinación con IBL, junto al descenso del resto de penicilinas se observa en otros trabajos que evalúan la prescripción de otros países fuera del proyecto ESAC [137].

Con respecto al uso de las cefalosporinas, los estudios ESAC describen, una vez más, gran variabilidad en el consumo entre los diferentes países, con cifras diversas, desde un consumo de 7,65 a 0,03 DDD por 1000 habitantes por día. Las cefalosporinas más utilizadas son las de segunda generación, cuyo principal representante es la cefuroxima, seguido de las cefalosporinas de tercera y de primera generación. Las cefalosporinas de cuarta generación son poco utilizadas en general y solo representan el 0,01 % de la prescripción.

Teniendo en cuenta la gran variabilidad que existe entre países, en líneas generales se encuentra que, entre el registro de 1997 y el de 2017 aumenta proporcionalmente el uso de las cefalosporinas de segunda generación, al igual que la de las de tercera generación. Este aumento va en detrimento del uso de las cefalosporinas de primera generación, que en algunos países como España, Alemania o Bélgica se sitúa por debajo del 5 %; la prescripción de las de primera generación también se ha visto mermada en algunos países por la desaparición de cefalosporinas como la cefatrizina o la cefradina [9].

En algunos países como China e India el uso de las cefalosporinas se ha incrementado tanto que ha llegado a superar a las penicilinas [137].

Consecuencias de los cambios de tendencia en la prescripción sobre la sensibilización

La hipersensibilidad a los fármacos es un proceso dinámico y en constante cambio. Los perfiles de sensibilización a los BL están muy influidos por las tendencias de prescripción, que son muy variables a lo largo del tiempo y entre regiones [12, 80, 115, 132].

La modificación de los patrones de uso de los BL a lo largo de los años ha condicionado cambios importantes en los patrones de sensibilización a estos fármacos [12, 54, 80, 114, 127].

El nivel de prescripción de un fármaco juega un papel determinante, ya que hace que un fármaco prescrito con mayor asiduidad tenga más posibilidades de estimular la respuesta inmune y desencadenar reacciones alérgicas. Un antibiótico que causa reacciones selectivas con frecuencia tendrá poca relevancia si este se prescribe a los pacientes con poca asiduidad, como puede ocurrir con la piperacilina o la cloxacilina, o como ocurre en caso contrario con la amoxicilina o el ácido clavulánico [53, 132]. Este cambio también se observa en el caso de las penicilinas naturales, cuya disminución en la frecuencia de prescripción ha disminuido la frecuencia con la que los pacientes presentan reacciones a las mismas, y que presentan mayor reactividad cruzada con otros BL [53–55].

El descenso en la prescripción de las penicilinas naturales parece ser responsable de la disminución progresiva de los valores de sensibilidad y especificidad, así como en el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas con los reactivos convencionales de BP (PPL y DM) [80, 140]. El aumento de las reacciones selectivas hace que el estudio alergológico sea cada vez más complejo y precise de la realización de pruebas cutáneas con un mayor número de determinantes [66, 107].

Importancia de realizar estudios alergológicos para el desetiquetado de alergia a los betalactámicos

Consecuencias de un etiquetado incorrecto.

Cuando un paciente es diagnosticado de hipersensibilidad a un antibiótico determinado, independientemente del mecanismo por el que ésta se produzca, necesita recibir unas recomendaciones sobre la obligación de evitar el antibiótico implicado y otros fármacos relacionados, debido al fenómeno de reactividad cruzada. Como se ha visto en apartados anteriores, en el caso de los antibióticos BL este fenómeno puede darse entre las penicilinas, las cefalosporinas, o entre ambas, y, de forma menos frecuente, con los carbapenémicos y el aztreonam.

A su vez, es igual de importante conocer los fármacos que un paciente etiquetado como alérgico puede recibir, que sean efectivas según la indicación para ser prescritas como alternativas terapéuticas, con las menores limitaciones en su espectro de acción y con los menores efectos secundarios posibles. Todas estas razones justifican la necesidad de realizar un estudio alergológico de precisión en todos los pacientes [12].

Siguiendo este razonamiento, el primer paso ante una sospecha de reacción a un fármaco concreto sería la confirmación del diagnóstico [20]. Existen diferentes publicaciones que describen el sobrediagnóstico de alergia a los BL [68, 141], principalmente en aquellos pacientes diagnosticados utilizando exclusivamente la historia clínica, aunque también existe infradiagnóstico de la etiqueta de alergia en aquellos pacientes que sufrieron reacciones moderadas o graves, con consecuencias fatales al haber sido equívocamente etiquetados como no alérgicos [105, 142, 143]. Por otra parte, se ha descrito que el porcentaje de pacientes que se califican a sí mismos como alérgicos a penicilina alcanza hasta un 10 % entre la población general [105, 142–144], y es más

elevado entre pacientes hospitalizados, entre el 15-25 % en algunos países [69, 106, 144–146] y hasta el 35 % en pacientes que son preguntados en la realización de un estudio de preanestesia [147].

La clasificación errónea de los pacientes como alérgicos o no alérgicos varía en función del médico especialista que clasifique y etiquete la reacción [105, 141, 148–150]. Una de las reacciones adversas más frecuentemente reflejadas en la historia clínica es el exantema maculopapuloso, de aparición tras varios días de tratamiento, que se da principalmente en niños con procesos víricos que reciben tratamiento con AX, o los síntomas gastrointestinales, que también son habitualmente descritos cuando se realiza un tratamiento con AX-CLV [69, 142, 151].

Estas reacciones adversas se han descrito con una incidencia entre 10-15 % de los pacientes hospitalizados y hasta en el 0,9 % de los pacientes que reciben tratamientos domiciliarios [149, 152–156]. Esta falta de uniformidad a la hora de clasificar adecuadamente las reacciones alérgicas y las adversas afecta a la disparidad de cifras de incidencia de hipersensibilidad a los BL. Sin embargo, cuando se realiza un estudio alérgico adecuado, solo entre un 10 % y hasta un 30 % de los pacientes etiquetados como alérgicos resultaban serlo realmente [124, 132, 142, 151].

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico en un determinado paciente, existe, a su vez, variabilidad en las recomendaciones que se le hacen sobre la evitación de su administración en el futuro [132]. La recomendación de evitar todos los antibióticos BL en el caso de sospecha de alergia a una penicilina o cefalosporina concreta sigue siendo prevalente, y no se realiza un estudio de tolerancia a otros fármacos alternativos para aumentar sus posibilidades de tratamiento en el futuro [52, 105]. La confirmación del fármaco desencadenante de la reacción mediante pruebas cutáneas o pruebas de exposición controlada, es crucial y permite continuar la investigación sobre el patrón de reactividad cruzada y los patrones de sensibilización o conocer si es una reacción selectiva al fármaco [27, 49].

Esta heterogeneidad a la hora de realizar recomendaciones a los pacientes está influida, en gran medida, por la variabilidad en los protocolos de estudio, entre diferentes países e incluso entre centros de un mismo país, debido en parte a la falta de consenso en los protocolos de estudio, en las pruebas cutáneas y principalmente en el procedimiento de realización de las pruebas de exposición controlada [66, 105, 115, 132, 157].

Implicaciones de la evitación de antibióticos Betalactámicos

La exclusión innecesaria de las penicilinas y cefalosporinas del espectro de tratamiento antiinfeccioso en un paciente tiene consecuencias bien documentadas. En cuanto a las implicaciones terapéuticas, una de las principales es que induce a un mayor uso de medicamentos de segunda elección. La prescripción de fármacos de amplio espectro aumenta en consecuencia [145, 158, 159]. El uso de este tipo de medicamentos para evitar los antibióticos BL se ha asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas, la selección de fármacos inadecuados y retrasos en el inicio de la terapia antimicrobiana, lo que aumenta las resistencias bacterianas, favoreciendo las infecciones por bacterias multirresistentes, e infecciones yatrogénicas por *Clostridium difficile*, *Enterococci* resistentes a la vancomicina, infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y micosis invasivas [69, 74, 145, 158, 102, 160, 161]. El uso de antibióticos alternativos también conlleva mayor toxicidad para el paciente, con un aumento de las estancias hospitalarias y de las readmisiones hospitalarias también, lo que resulta, en consecuencia, en un aumento de la morbilidad y la mortalidad [69, 74, 158, 162].

La evitación de los antibióticos BL y el uso de fármacos alternativos debido a las consecuencias clínicas que se han comentado anteriormente, supone también un impacto económico importante [146, 159, 163]. La realización de estudios alergológicos reduce todos esos costes asociados en comparación con la evitación de los BL, además de ser beneficiosa para el paciente [105, 162, 164, 165].

En cuanto a las consecuencias psicológicas del diagnóstico, se ha analizado que la etiqueta de alergia a penicilinas implica un impacto en la vida del paciente, con afectación de su calidad de vida, ya que le provoca miedo a sufrir reacciones alérgicas por una nueva administración errónea y también le produce temor a utilizar nuevos fármacos. Hay pacientes a los que también les preocupa que su diagnóstico de alergia a BL esté correctamente identificado y realizado, y que esto influya en que los tratamientos que reciban en el futuro sean los más adecuados [66, 69, 149, 166, 167].

Por todo esto, en los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a BL debe realizarse un estudio alergológico individualizado, que lleva a un diagnóstico más preciso para el propio paciente, y puede permitir, en muchos de ellos, el uso de antibióticos BL alternativos, evitando el uso innecesario de otros tipos de antibióticos. Ello es especialmente relevante en los pacientes que padecen enfermedades crónicas, ya que precisan antibióticos con mayor frecuencia que el resto de la población [106, 146]. El estudio detallado de cada reacción aporta información para un mejor conocimiento de los patrones de reactividad cruzada entre los diferentes BL y su evolución a lo largo del tiempo debido a los cambios de tendencias de las prescripciones [66, 112, 168]. La estandarización de los estudios alergológicos ayudará a la identificación de los perfiles de sensibilización, aportando más información para los pacientes y evitando la realización de algunas pruebas de riesgo [132].

Hipótesis de trabajo

Teniendo en cuenta los cambios que se producen en la prescripción de los antibióticos BL a lo largo del tiempo y su posible capacidad para condicionar los resultados de las pruebas cutáneas, como se detalla en el apartado anterior, la hipótesis planteada en este estudio ha sido que los cambios de prescripción tendrían una repercusión en los patrones de sensibilización poblacional a los BL a lo largo del tiempo, que afecta tanto a las penicilinas como a las cefalosporinas y, por ende, en los perfiles de reactividad cruzada.

Se ha planteado, adicionalmente, que sería posible identificar patrones de sensibilización en los pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos, en concreto a las aminopenicilinas y a la piperacilina tazobactam, así como identificar distintos patrones de sensibilización a las cefalosporinas.

Objetivos

Los objetivos que se plantearon en la presente tesis doctoral fueron:

1. Describir los perfiles de sensibilización en los pacientes con hipersensibilidad inmediata a los betalactámicos.
2. Describir los perfiles de sensibilización en los pacientes con hipersensibilidad inmediata a la piperacilina – tazobactam.
3. Describir los perfiles de sensibilización en los pacientes con hipersensibilidad inmediata a las cefalosporinas, a través de la realización de un estudio de clústeres o conglomerados de tipo jerárquico.
4. Una vez evaluados los perfiles de sensibilización se pretende describir los cambios en los perfiles de sensibilización de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata por betalactámicos producidos a lo largo de 25 años de estudios realizados en situación de práctica clínica habitual en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca, analizando los resultados de las pruebas cutáneas y de tolerancia, para comprobar si existe una disminución de las reacciones cruzadas a todos los betalactámicos a un aumento de las reacciones selectivas debido a la influencia de las tendencias/los cambios de prescripción.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo y en condiciones de práctica clínica habitual.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario de Salamanca con número (Ref. 202002439).

Población de estudio: criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de los pacientes del estudio se utilizó la base de datos propia del Servicio, que incluye a los pacientes mayores de 14 años evaluados en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca por sospecha de reacción alérgica a betalactámicos, entre los años 1995 y 2019.

En el estudio de evolución de los patrones de sensibilización [169] se incluyeron todos los pacientes que fueron evaluados por reacciones inmediatas por BL, considerando como tales las ocurridas en las 6 primeras horas tras la administración de un BL, y que tuvieran un diagnóstico confirmado de hipersensibilidad mediante pruebas cutáneas, determinación de IgE específica o pruebas de exposición controlada. Solo se incluyeron aquellos pacientes con una reacción inmediata consistente en urticaria, angioedema (AE) o ambos, o pacientes con los criterios de anafilaxia, definidos por Sampson y colaboradores [170].

En el estudio de los patrones de sensibilización a la PPZ TZB [171] se incluyeron a los pacientes evaluados en el servicio de Alergología entre 2009 y 2019 que habían presentado reacciones inmediatas tras la administración de ese antibiótico y con diagnóstico confirmado igualmente a través de pruebas cutáneas o de exposición controlada.

En el estudio de patrones de sensibilización a las cefalosporinas [172] se incluyeron todos los pacientes reacciones inmediatas ocurridas también en las primeras 6 horas tras la

administración de una o varias cefalosporinas entre los años 1995 y 2019. En este caso se incluyeron pacientes con sintomatología de urticaria, AE, broncoespasmo o anafilaxia, siguiendo los criterios anteriores [170]. Para la realización del estudio de clústeres se incluyeron los pacientes en los que el diagnóstico fue confirmado, al igual que en los previos, mediante pruebas cutáneas o PEC.

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron la gestación y la existencia de enfermedades graves y mal controladas con afectación renal, cardiovascular o respiratoria que supusieran un riesgo superior al beneficio para el paciente. No firmar el consentimiento informado para la realización del estudio alergológico fue también un motivo de exclusión.

Recogida de datos y análisis estadístico

La información sobre los pacientes, la sintomatología durante la reacción, fármaco o fármacos implicados y los resultados de los estudios alergológicos estaba recogida en una base de datos anonimizada y disociada, de forma que se preservó en todo momento el anonimato de los pacientes.

Los datos fueron analizados con el programa IBM® SPSS Statistics®, versión 26 (IBM corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

Los datos de variables continuas y sus resultados se expresaron mediante la media y sus desviaciones estándar (DS) y los datos cualitativos se describieron en valores de frecuencia y porcentuales. Se realizó el estudio de distribución normal de la muestra empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones de correlación se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher si la muestra no cumplía los criterios de distribución normal.

En el estudio de evolución de los perfiles de sensibilización a todos los BL, la muestra se dividió en cuartiles para su comparación, en función de la fecha en la que el paciente sufrió la reacción.

En el estudio perfiles de sensibilización a las cefalosporinas se realizó un estudio de clúster o conglomerados jerárquico de enlace completo. Este estudio multivariante busca identificar diferentes grupos o categorías en función de las características de las variables, para que el grupo sea lo más homogéneo posible entre los incluidos en el grupo y los más diferente posible con respecto a los integrantes de los otros grupos [173]. Se incluyeron diez variables en el análisis: 1. Sexo, 2. Edad, 3. Atopia, 4. Tiempo transcurrido entre el estudio alergológico y la reacción, 5. Cefalosporina implicada, 6. Tipo de reacción, 7. Pruebas cutáneas positivas con determinantes mayoritarios y minoritarios de penicilinas, 8. Pruebas cutáneas positivas con AX, 9. Pruebas cutáneas con la cefalosporina implicada, y 10. Pruebas cutáneas positivas con otras cefalosporinas

(diferente de la culpable). Los datos continuos y cualitativos se describieron de igual forma y se realizaron comparaciones entre grupos con la prueba exacta de Fisher. En los análisis posthoc se empleó la prueba de Bonferroni.

Estudio alergológico

El estudio alergológico de los pacientes con reacciones inmediatas a betalactámicos está protocolizado en el Servicio de Alergología del Complejo Asistencial de Salamanca desde 1995, y se ha ido adaptando con las sucesivas guías clínicas publicadas [66, 107, 108, 128].

Anamnesis

En todos los pacientes con sospecha de una reacción a un medicamento, inicialmente se realizó una historia clínica exhaustiva, en la que se recogieron las características epidemiológicas del paciente y todos los detalles sobre la reacción o reacciones presentadas, con una descripción detallada de la fecha de la reacción, la sintomatología presentada y el tiempo ocurrido entre la administración del medicamento y la reacción, así como el medicamento o medicamentos sospechosos de provocar la misma. Se interrogó también acerca de la tolerancia posterior a otros medicamentos similares.

Para la realización del estudio alergológico todos los pacientes firmaron antes un consentimiento informado.

Determinación de IgE

En algunos pacientes se realizaron determinaciones séricas de IgE total y de IgE específicas frente a betalactámicos mediante ImmunoCAP[®] (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.). Se extrajeron las muestras a criterio del médico especialista a cargo del paciente y cuando éstas estaban disponibles, frente a penicilina G, penicilina V, AMO, AXO y cefaclor. Un resultado frente a las IgE específicas $\geq 0,35$ kUA/l fue considerado positivo.

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas se realizaron siguiendo las guías clínicas [107, 108, 128], primero se realizaron las IER sobre la cara volar del antebrazo, siendo consideradas positivas cuando aparecía un habón de 3 mm o más de diámetro con eritema alrededor en la lectura a los 20 minutos; si esta prueba era negativa, se realizaron entonces las IDR. Se consideraron positivas si a los 20 minutos de su realización el habón inicial aumentó 3 mm o más de diámetro y eritema alrededor.

Los determinantes que se utilizaron en las pruebas tanto en IER como en IDR son los determinantes mayoritarios y minoritarios de la BP, PPL y MDM provenientes de Allergopen (Allergopharma JGKG, Reinbek, Alemania) hasta el año 2006; a partir de ese momento se utilizaron los determinantes de penicilina BP-OL y DM de Diater (DAP- laboratorios Diater, Madrid, España). En estas pruebas se incluyeron además la BP, AX y a partir de 2006 también la cefuroxima y meropenem al protocolo de estudio de forma rutinaria. Las concentraciones utilizadas en las pruebas cutáneas IER e IDR están disponibles en la Tabla 11. Para la realización de pruebas cutáneas se utilizaron las concentraciones máximas de los reactivos, recomendadas por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) y la Red Europea de Alergia a Medicamentos (ENDA) [66,107].

En el estudio de la evolución de patrones de sensibilización se incluyeron otros fármacos en las pruebas cutáneas cuando estos eran los sospechosos de inducir la reacción, como en el caso de la PPZ TZB o cefalosporinas (Tabla 11).

En el estudio cefalosporinas, además de las cefalosporinas sospechosas se incluyeron otras cefalosporinas de cadenas similares y diferentes para el estudio de las reactividades cruzadas, además de los determinantes de la penicilina y AX ya comentados; las cefalosporinas empleadas fueron cefazolina, cefalotina, cefuroxima, cefonicid, cefotaxima, ceftriaxona y cefepima.

En el caso de las cefalosporinas, a partir del 2013, de acuerdo con las guías de diagnóstico [107], estas fueron probadas a una concentración de 20 mg/ml si la concentración de 2 mg/ml mostraba un resultado negativo.

Un resultado positivo en la lectura de alguna o varias de las IER o IDR fue considerado diagnóstico de hipersensibilidad inmediata.

Tabla 11. Concentración máxima de los reactivos y fármacos utilizados en las pruebas cutáneas en el Hospital de Salamanca

FÁRMACO	CONCENTRACIÓN (MG/ML)
Bencilpeniciloil poli-L-lisina (PPL)	0.027 (6×10^{-5} mol/L)
Bencilpeniciloil octa-L-lisina (BP-OL)	0.04 (8.64×10^{-5} mol/L)
Bencilpeniloato de sodio (DM)	0.5 (1.5×10^{-3} mol/L)
Bencilpenicilina (BP)	10.000 UI
Ampicilina	20
Amoxicilina sódica	20
Ácido Clavulánico (clavulanato potásico)	20
Piperacilina-tazobactam (PPZ TZB)	20 / 2,5
Cloxacilina	20
Cefalosporinas*	20
*excepto cefepime	2
Meropenem	1

Pruebas de exposición controlada

Cuando una prueba cutánea se consideró negativa, se realizaron PEC con el fármaco sospechoso de desencadenar la reacción, mediante una prueba de exposición simple ciego y controlada con placebo. Se administraron dosis crecientes del fármaco hasta alcanzar el equivalente a una dosis terapéutica en intervalos de 45 minutos.

Los incrementos de dosis se hacían de forma gradual, iniciándose la PEC con una dosis de 1/8 de la dosis total, y se iba duplicando hasta alcanzar la dosis completa. La vía oral fue la vía de administración de elección cuando fue posible. En el caso de PPZ TZB, el protocolo es el que se detalla en la tabla 12.

Tabla 12. Protocolo de PEC de PPZ TZB

PASOS	PROCEDIMIENTO
Preparación:	Dilución de 2g PPZ/0,25g TZB en 10 ml de suero salino fisiológico (SSF) 0,9%
Administración intravenosa:	
Paso 1	Placebo: 50 ml SSF en 20 minutos
Paso 2	10% dilución (1 ml) + 50 ml SSF en 20 minutos
Paso 3	20% dilución (2 ml) + 50 ml SSF en 20 minutos
Paso 4	20% dilución (2 ml) + 50 ml SSF en 20 minutos
Paso 5	50% dilución (5 ml) + 50 ml SSF en 20 minutos
Las dosis eran administradas en intervalos de 45 minutos, y tras la última dosis los pacientes permanecían un periodo final de observación de 60 minutos.	

PPZ: piperacilina; TZB: tazobactam; g: gramo

Reevaluación de los pacientes con resultados negativos

Se ha observado que la sensibilidad de las pruebas cutáneas disminuye a lo largo del tiempo, debido a la pérdida de la reactividad, apreciándose que los pacientes evaluados cuando habían transcurrido más de 6-12 meses desde la reacción podían presentar resultados negativos en las pruebas cutáneas y tolerancia al antibiótico y, sin embargo, presentar una reacción ante una nueva exposición [109, 112, 113]. En este tipo de pacientes se recomienda realizar la repetición del estudio unas semanas después del primer estudio [66, 109, 111], y en nuestra muestra, en los pacientes con un intervalo de tiempo entre la reacción al fármaco y la realización del estudio mayor de seis meses, y con un resultado negativo en el estudio alergológico completo, el protocolo de estudio se repitió a las tres semanas con el mismo procedimiento.

Resultados

Dado que este trabajo está compuesto por un compendio de tres artículos científicos, los resultados se van a presentar diferenciando los trabajos publicados.

1. Cambios en los patrones de sensibilización en los últimos 25 años en 619 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos

En este artículo se engloban todos los pacientes estudiados en el Servicio de Alergología de Salamanca por sospecha de reacción inmediata a un antibiótico BL entre los años 1995 y 2019 y en los que el diagnóstico de alergia finalmente fue confirmado.

Se incluyó un total de 619 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos. La muestra se dividió en 4 cuartiles (Q1-Q4) en función de la fecha en la que el paciente había sufrido la reacción, y que quedaron conformados de la siguiente manera: el Q1 englobó a 144 pacientes con reacciones entre 1950 y 1995; el Q2 incluyó a 165 pacientes con reacciones entre 1996 y 2004; el Q3 estaba formado por 163 pacientes que se evaluaron por reacciones que tuvieron lugar entre 2005 y 2011, y por último, el Q4 incluyó a 163 pacientes que fueron evaluados por reacciones entre 2012 y 2019. En la tabla 13 se incluyen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes, los fármacos implicados y los resultados de pruebas de diagnóstico que resultaron positivas, diferenciados por cuartiles.

Del total de pacientes con una edad media de 46,57 años, 345 pacientes fueron mujeres (55,7 %), y solo un 13,5 % de los pacientes tenían antecedentes descritos de atopia. En cuanto al tipo de reacción presentada por los pacientes, 366 pacientes (59,4 %) presentaron urticaria y/o AE, y el resto manifestaron síntomas compatibles con anafilaxia (40,6 %). El tiempo transcurrido desde la reacción hasta el estudio alergológico era muy variable y fue disminuyendo a lo largo del tiempo.

Cuando se analizó el fármaco causante de la reacción en toda la población estudiada, la AX y el AX-CLV fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia, en un 39,6 % y un 30,4 %, respectivamente, seguido del conjunto completo de las cefalosporinas, con un 15,5 %, y de la BP en cuarto lugar (8,9 %) (Tabla 13).

Cambios en las frecuencias de los fármacos implicados en las reacciones de hipersensibilidad

Analizando los cuartiles se observa que la frecuencia en la implicación de los diferentes BL muestra el cambio de tendencia en la prescripción en estos años; destaca como la BP es el segundo fármaco más frecuentemente responsable de las reacciones en el primer cuartil (Q1) causando el 33,3 % de las reacciones, y como su frecuencia va cayendo drásticamente hasta no estar implicado en ninguna de las reacciones ocurridas entre 2011 y 2019 (Q4). El caso contrario se observa en la tendencia de la AX sola o en combinación con CLV; esta última aumenta tanto que supera en frecuencia a la AX en los dos últimos cuartiles del estudio.

El grupo de las cefalosporinas al completo fue aumentando progresivamente a lo largo de los años. Estas últimas variaron su frecuencia desde el 7,7 % en el primer cuartil hasta alcanzar el 23,9 % en los pacientes con reacciones en el último cuartil (Q4). Pormenorizando por generaciones, se observa que las cefalosporinas de segunda generación y, en concreto, la cefuroxima, son las más habitualmente implicadas en las reacciones; la tercera generación aumenta ligeramente en proporción, mientras que la primera tiene menos variación a lo largo del tiempo (Tabla 13).

Tabla 13. Características de los pacientes del estudio

Período	Q1 1950-1995	Q2 1996-2004	Q3 2005-2011	Q4 2012-2019	TOTAL	Diferencia estadísticamente significativa entre grupos
Características						
Pacientes, n	144	165	144	163	619	NA
Sexo n (%)						
Hombres	64 (44,4)	74 (44,8)	62 (43,1)	74 (45,4)	274 (44,3)	n.s
Mujeres	80 (55,6)	91 (55,2)	82 (56,9)	89 (54,6)	345 (55,7)	n.s
Edad						
media ± DS	43,13 ± 16,99	44,12 ± 18,05	46,32 ± 18,34	50,36 ± 17,09	46,57	<0,0001
Tiempo hasta realización del estudio (meses)					626 ptes	
media ± DS	161,43 ± 148,89	23,82 ± 46,17	7,28 ± 12,57	5,39 ± 7,70	35,5 ± 82,8	<0,0001 ¹
Tipo de reacción n (%)					619	
Urticaria / AE	99 (68,8)	91 (55,2)	97 (67,4)	79 (48,5)	368 (59,5)	n.s
Anafilaxia	45 (31,3)	74 (44,8)	47 (32,6)	84 (51,5)	251 (40,5)	n.s
Fármaco n (%)					619	
BP	48 (33,3)	5 (3)	2 (1,4)	0	55 (8,9)	<0,0001
AX	66 (45,8)	75 (45,5)	54 (37,5)	48 (29,4)	243 (39,4)	0,007
AX-CLV	7 (4,9)	46 (27,9)	65 (45,1)	70 (42,9)	188 (30,5)	<0,0001
Cefalosp. 1ª G	6 (4,2)	7 (4,2)	6 (4,2)	9 (5,5)	28 (4,5)	n.s
Cefalosp. 2ª G	5 (3,5)	10 (6,1)	7 (4,9)	18 (11)	40 (6,5)	0,038
Cefalosp. 3ª G	0	10 (6,1)	6 (4,2)	12 (7,4)	28 (4,5)	0,002
PPZ-TZB	0	2 (1,2)	1 (0,7)	4 (1,8)	7 (1,1)	n.s
Cloxacilina	3 (2,1)	10 (6,1)	2 (1,4)	2 (1,2)	17 (2,8)	0,047
Desconocido	9 (6,3)	0	1 (0,7)	0	10 (1,6)	<0,0001
DIAGNÓSTICO n (%)					619	
IgE específica	1 (0,6)	1 (0,6)	7 (4,9)	6 (3,8)	15 (2,4)	0,032
IER	28 (17,9)	37 (22,2)	17 (11,2)	23 (14,5)	105 (17)	0,051
IDR	84 (53,8)	104 (62,3)	97 (67,4)	101 (63,5)	385 (62,2)	n.s
PEC	11 (7,6)	11 (6,7)	13 (9)	24 (14,7)	59 (9,6)	0,064
Re-IER	3 (1,9)	6 (3,6)	0	0	9 (1,5)	0,016
Re-IDR	26 (16,8)	5 (3)	11 (7,6)	6 (3,8)	43 (6,9)	<0,0001
Re-PEC	0	2 (1,2)	0	0	2 (0,3)	n.s
Pruebas cutáneas positivas (IER/IDR) n positivo (% del total de pacientes del cuartil)						
PPL/MDM/BP	83 (57,6)	50 (30,3)	46 (32,8)	36 (22,1)	215 (34,7)	<0,0001
AX	45 (31,3)	89 (53,9)	73 (52,5)	85/161 (52,8)	292 (47,2)	<0,0001
Otros	18 (12,5)	48 (29,1)	35 (24,3)	52 (31,9)	153 (24,7)	n.s

¹: excepto entre Q3 y Q4

BP: Bencilpenicilina; AX: Amoxicilina; CLV: Ácido Clavulánico; Cefalosp.: cefalosporina; G: Generación; PPZ-TZB: Piperacilina-Tazobactam; IER: pruebas intraepidérmicas; IDR: pruebas intradérmicas; PEC: Pruebas de exposición controlada; IgE específica ImmunoCAP; Re-: repetición del estudio (IER/IDR/PEC); NA: no aplicable; n.s: no significativo; ptes: nº de pacientes

Resultados del estudio alergológico

1. Resultados de las pruebas cutáneas

Los pacientes fueron diagnosticados principalmente mediante la realización de pruebas cutáneas, mayoritariamente a través de pruebas IDR (62,2 %), aunque un 17 % fue diagnosticado en las IER y no llegaron a precisar las IDR. Los resultados en las pruebas cutáneas se agruparon en 3 grupos diferentes: determinantes de la penicilina, constituido por PPL, MDM/DM y BP, AX y el grupo denominado otros, donde se incluyeron cefalosporinas, meropenem o CLV.

Analizando el grupo completo de pacientes, los determinantes de la penicilina fueron positivos en 215 de entre los 612 a los que se le realizó (35,1 % del total de pacientes) y la AX resultó positiva en el 48 % de los pacientes (292 positivos entre los 608 que fueron sometidos a las pruebas). Los resultados positivos en las pruebas cutáneas en el total de pacientes y diferenciadas por cuartiles se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados positivos en las pruebas cutáneas (IER o IDR)

Resultados de pruebas cutáneas: n positivo/testados (%)						Grado de significancia estadística entre grupos
Período	Q1 1950-1995	Q2 1996-2004	Q3 2005-2011	Q4 2012-2019	TOTAL	
n pacientes	144	165	144	163		
PPL/MDM/BP n positivo/testados (%)						
BP	38/48 (79,1)	2/5 (40)	2/2 (100)	0/0	42/55 (76,36)	<0,0001
AX	31/66 (47)	25/75 (33,3)	17/52 (32,1)	17/48 (35,4)	90/241 (37,34)	n.s
AX-CLV	3/7 (42,9)	11/46 (23,9)	22/63 (34,9)	17/70 (24,3)	53/186 (28,49)	<0,0001
Cef. 1ª G	3/6 (50)	2/7 (28,6)	2/6 (33,3)	0/9	7/28 (25)	n.s
Cef. 2ª G	3/5 (60)	4/10 (40)	0/7	0/18	7/40 (17,5)	n.s
Cef. 3ª G	0/0	3/10 (30)	1/6 (16,6)	2/12 (16,7)	6/28 (21,43)	n.s
PPZ-TZB	0/0	1/2 (50)	1/1 (100)	0/4	2/7 (28,57)	n.s
CLOX	1/3 (33,3)	2/10 (20)	0/2	0/2	3/17 (17,65)	n.s
Desconocido	4/9 (44,4)	0/0	1/1 (100)	0/0	5/10 (50)	n.s
Total	83/144 (57,6)	50/165(30,3)	46/140(32,9)	36/163(22,1)	215/612 (35,1)	
AMOXICILINA n positivo/testados (%)						
BP	10/48 (20,8)	4/5 (80)	1/2 (50)	0/0	15/55 (27,3)	<0,0001
AX	27/66 (40,9)	56/75 (74,7)	39/52 (75)	38/47 (80,9)	160/240 (66,7)	n.s
AX-CLV	4/7 (57,1)	24/46 (52,2)	32/61 (52,5)	45/69 (65,2)	105/183 (57,4)	<0,0001
Cef. 1ª G	2/6 (33,3)	1/7 (14,3)	1/6 (16,7)	1/9 (11,1)	5/28 (17,9)	n.s
Cef. 2ª G	0/5	1/10 (10)	0/7	0/18	1/40 (2,5)	n.s
Cef. 3ª G	0/0	2/10 (20)	0/6	1/12 (8,3)	3/28 (10,7)	n.s
PPZ-TZB	0/0	1/2 (50)	0/1	0/4	1/7 (14,3)	n.s
CLOX	0/3	0/10	0/2	0/2	0/17	n.s
Desconocido	2/9 (22,2)	0/0	0/2	0/0	2/17 (11,8)	0,023
Total	45/144 (31,3)	89/165(53,9)	73/139(52,5)	85/161(52,8)	292/608 (48)	
OTROS DETERMINANTES n positivo/testados (%)						
BP	3/3 (100)	0/0	0/0	0/0	3/3 (100)	0,001
AX	5/6 (83,3)	9/9 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	24/25 (96)	n.s
AX-CLV	2/2 (100)	10/14 (71,4)	13/14 (92,9)	13/15 (86,7)	38/45 (84,4)	n.s
Cef. 1ª G	4/4 (100)	3/6 (50)	5/6 (83,3)	7/9 (77,8)	19/25 (76)	n.s
Cef. 2ª G	1/4 (25)	10/10 (100)	6/7 (85,7)	16/18 (88,9)	33/39 (84,6)	n.s
Cef. 3ª G	0/0	7/9 (77,7)	4/4 (100)	7/11 (63,6)	18/24 (75)	n.s
PPZ-TZB	0/0	0/0	0/0	2/4 (50)	2/4 (50)	n.s
CLOX	3/3 (100)	9/10 (90)	2/2 (100)	2/2 (100)	16/17 (94,1)	0,064
Desconocido	NR	NR	NR	NR	NR	
Total	18/22 (81,8)	48/58 (82,8)	35/38 (92,1)	52/64 (81,3)	153/182 (84,1)	

BP: Bencilpenicilina; AX: Amoxicilina; CLV: Ácido Clavulánico; Cef: cefalosporina; G: Generación; PPZ-TZB: Piperacilina-Tazobactam; CLOX: Cloxacilina; NR: no realizado; ns: no significativo

Cuando se compararon los resultados positivos de las pruebas cutáneas diferenciando entre los cuartiles se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas. Los determinantes de la penicilina fueron positivos en un 57,6 % de los pacientes en Q1, pero esa cifra fue descendiendo en el resto de los grupos, con un porcentaje positivo del 30,3 % en Q2, 32,9 % en Q3, y en Q4 se encontró el porcentaje más bajo de positivos con un 22,1 %. La correlación entre los resultados de las pruebas y los cuartiles fue estadísticamente significativa (test de Fisher <0,001). En la figura 13 se puede ver la distribución de los resultados positivos a los determinantes de la penicilina, dividido entre cuartiles y diferenciando el fármaco identificado como responsable de la reacción.

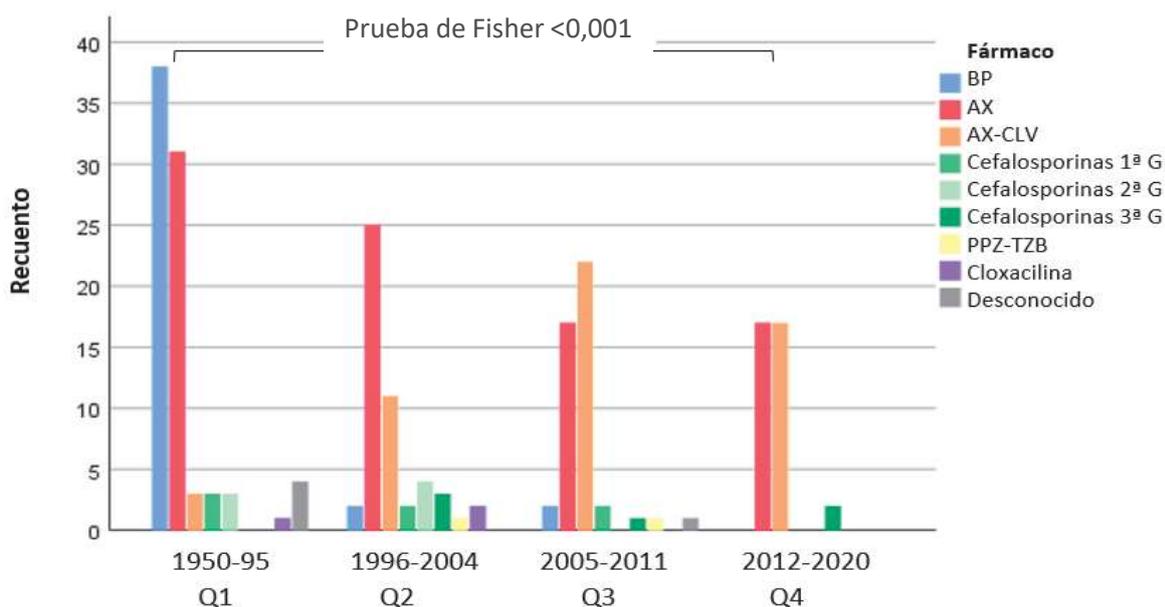


Figura 13. Pruebas cutáneas positivas frente a los determinantes de la penicilina en función del fármaco desencadenante de la reacción

En cuanto a los resultados de las pruebas cutáneas con la AX, se encontraron resultados positivos en el 31,3 % de los pacientes del Q1, significativamente inferiores con respecto a los resultados encontrados en los otros cuartiles que fueron del 53,9 % en Q2, 52,5 % en Q3 y 52,7 % en el Q4, con una correlación estadísticamente significativa (Prueba de Fisher <0,001) (Tabla 14).

Los resultados se pueden ver en la Figura 14, donde se muestra la distribución de los resultados positivos frente amoxicilina, dividido entre cuartiles y diferenciando el fármaco implicado.

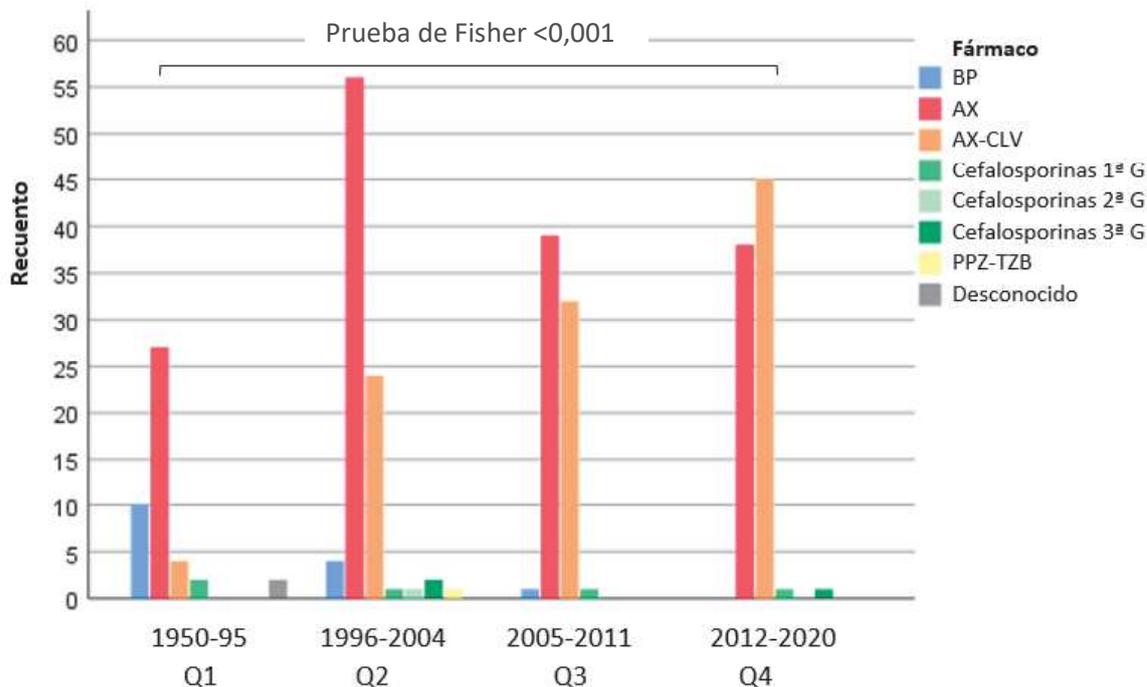


Figura 14. Pruebas cutáneas positivas frente a la amoxicilina en función del fármaco desencadenante de la reacción

Quando se analizaron los resultados de las pruebas cutáneas frente a otros BL, las pruebas fueron realizadas sobre 182 pacientes, que representaban el 29,4 % de la muestra total. Sin embargo, se encontró una alta frecuencia de resultados positivos, de 81,8 % de los probados en Q1, que supone el 12,5 % de positivos de su muestra. También el 29,1 % del total de los pacientes en Q2 (82,8 % de los testados), el 24,3 % y el 24,7 % de las muestras totales de Q3 (92,1 %) y Q4 (81,3 %) respectivamente (Tabla 14). Cuando se evaluó el porcentaje de resultados positivos sobre el total de pacientes a los que les fueron realizadas estas pruebas, se observó un aumento en las cifras, con diferencias estadísticamente significativas entre Q1 y los otros cuartiles (Prueba de Fisher $<0,0001$). También se puede observar que el número de pacientes que precisaron de la realización de pruebas cutáneas con otros BL aumentó de 18 en Q1 a 52 en Q4. Los resultados se muestran en

la Figura 15, con la distribución de los resultados positivos frente otros determinantes, dividido entre cuartiles y diferenciando el fármaco implicado.

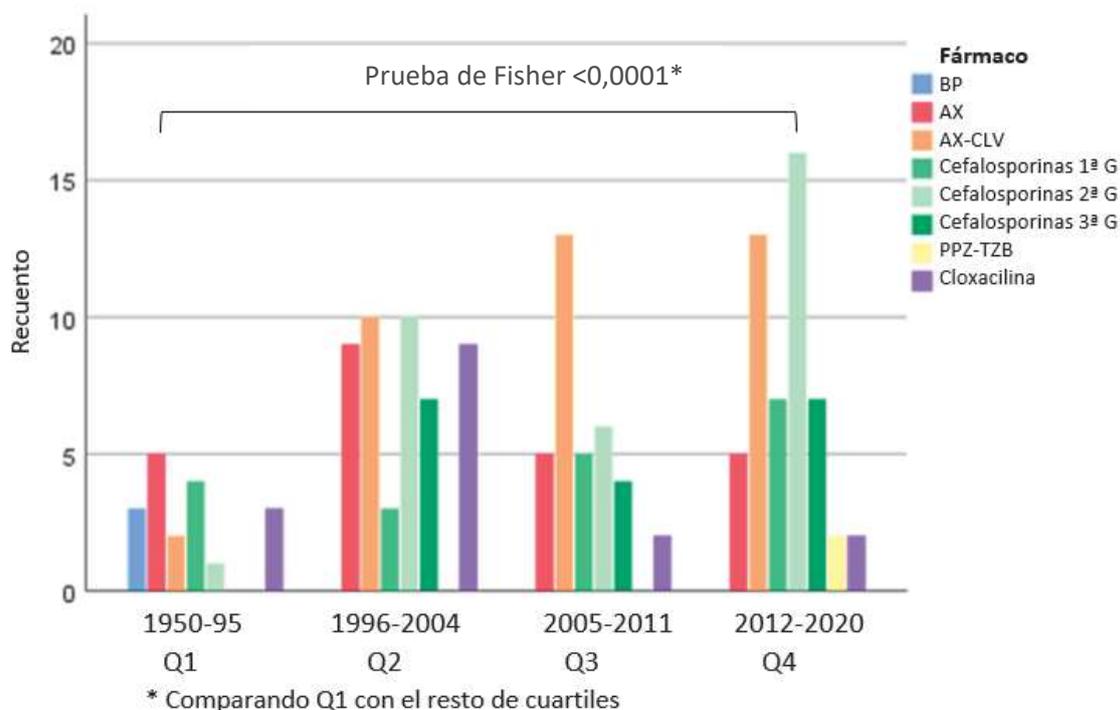


Figura 15. Pruebas cutáneas positivas frente a otros determinantes BL en función del fármaco desencadenante de la reacción

Cuando se analizaron los resultados positivos en las pruebas cutáneas frente a los diferentes determinantes con respecto a los fármacos implicados, encontramos una correlación estadísticamente significativa entre las pruebas cutáneas a los determinantes de la BP (PPL/DM/BP) y de la AX y los pacientes con reacciones a BP y AX, respectivamente ($p < 0,0001$). Los pacientes con reacciones a la BP presentaron pruebas cutáneas positivas a los determinantes de la penicilina en un 76,3 %, mientras que en los pacientes con reacciones por AX o AX-CLV las pruebas cutáneas con la AX fueron positivas en un 62,6 % de los casos (Tabla 15).

Tabla 15. Pacientes con pruebas cutáneas positivas frente al fármaco implicado

Fármaco implicado	Determinante utilizado en las pruebas cutáneas	TOTAL de pacientes positivos n (%)
Bencilpenicilina	PPL/MDM/BP	42/55 (76,4)
Amoxicilina	Amoxicilina	160/240 (66,7)
AX-CLV	Amoxicilina	105/183 (57,4)
	CLV	38/45 (84,4)
Cefalosporinas 1ª G	Cefalosporinas 1ª G	19/25 (76)
Cefalosporinas 2ª G	Cefalosporinas 2ª G	33/39 (84,6)
Cefalosporinas 3ª G	Cefalosporinas 3ª G	18/24 (75)
Cloxacilina	Cloxacilina	16/17 (94,1)

AX: amoxicilina; CLV: ácido clavulánico; PPZ: piperacilina; TZB: tazobactam

Perfil de sensibilización de aminopenicilinas y sus cambios a lo largo de los años

La AX y su combinación con CLV fueron los fármacos implicados más frecuentemente, representando un 39,6 % y un 30,4 % del total de los pacientes (n= 431, el 69,63 % de la muestra total de pacientes). Analizando por cuartiles, se observa un aumento en su frecuencia como fármaco desencadenante (Tabla 14).

En cuanto a los resultados de las pruebas cutáneas con AX se encontró que un total de 240 pacientes, (38,7 % del total de la muestra) presentaron un resultado positivo selectivo frente a la AX y negativo frente al resto de los determinantes testados.

El porcentaje de pacientes que presentaron este tipo de respuesta ha ido aumentando a lo largo de los años, así en el Q1 se encontraron 34 pacientes (23,6 %), mientras que a partir de ese momento los porcentajes ascendieron al 43,6 %, 42,4 % y 43,6 % en Q2, Q3 y Q4 respectivamente. Los pacientes que presentaron el perfil de sensibilización a otras penicilinas, con positivos frente a los determinantes de BP, PPL o DM fueron un total de 143, representando el 33,1 % de los pacientes con reacciones a AX o AX-CLV.

Por otra parte, también se encontraron pruebas cutáneas positivas con el CLV pero negativas frente a AX y frente a otros determinantes de penicilina. Se detectó a un total de 30 pacientes positivos frente a CLV, que representan el 16 % de los pacientes que presentaron reacciones tras la administración de AX-CLV (188 pacientes).

El primer paciente que presentó sensibilización selectiva a CLV sufrió la reacción en 1994 (Q1), y desde entonces el número fue creciendo a 7 pacientes en Q2 (4,2 %), 10 pacientes en el Q3 (6,9 %) y hasta 12 pacientes en el último tramo analizado (7,4 %).

Perfil de pacientes con sensibilización a otras penicilinas

Los pacientes con reacciones a la BP representaron un 8,9 % del total de pacientes; estos pacientes presentaron pruebas cutáneas positivas frente a los determinantes de penicilina en el 76,36 %, con pruebas positivas a AX en el 27,3 % de los casos.

En el caso de los pacientes en los que la cloxacilina fue el BL implicado (17 pacientes, 2,8 %) es importante destacar que las pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina y la AX arrojan resultados negativos frecuentemente y solo se diagnosticaron mediante pruebas cutáneas con el medicamento en cuestión, mostrando resultados positivos a cloxacilina en el 94,1 % de los pacientes. De todo el grupo de pacientes, 3 pacientes fueron positivos a los determinantes de la BP (17,6 %) y ninguno frente a la AX.

El perfil de los pacientes con reacciones frente PPZ-TZB se comenta por separado en otra publicación, más adelante en este documento.

Perfiles de sensibilización a las cefalosporinas y su cambio a lo largo de los años

En el grupo total de pacientes, encontramos que las cefalosporinas fueron responsables de reacciones alérgicas en 96 pacientes, el 15,5 % del total de la muestra. Al diferenciar entre las diferentes generaciones, la segunda generación fue la más frecuentemente implicada con 40 pacientes, mientras que las de primera y tercera tuvieron igual proporción de pacientes. Las pruebas cutáneas fueron positivas frente a los determinantes de la penicilina en 20 pacientes (20,8%) y frente a la AX en 9 pacientes (9,3 %).

Cuando se realizaron las pruebas cutáneas con las cefalosporinas responsables de la reacción, los resultados positivos aumentaron considerablemente, hasta alcanzar el 76 % en las cefalosporinas de 1ª generación, el 84,6 % de positivos en el caso de las cefalosporinas de 2ª generación y un porcentaje de 75 % de positivos en la 3ª generación.

Analizando el conjunto completo de las cefalosporinas, el 57,3 % de los pacientes presentaron pruebas cutáneas positivas frente al fármaco involucrado, y negativo frente al resto de fármacos. Este dato es más elevado en el caso particular de las cefalosporinas de 2ª generación, donde el 72,5 % de los pacientes tuvo un perfil de sensibilización cutánea selectiva.

2. Resultados de las pruebas de exposición controlada

Del total del grupo de pacientes evaluado, el 9,8 % necesitó someterse a las pruebas PEC para alcanzar el diagnóstico, 11 pacientes en el primer periodo (Q1) (7,6 %), 13 pacientes en el Q2 (7,9 %), 13 pacientes también en el periodo de 2005 a 2011 (Q3) (9 %), mientras que el número fue superior en el último cuartil (Q4), con 24 pacientes (14,7 %). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los grupos, pero sí que se puede observar que hay una tendencia al alza. Los BL en los que fue necesaria la realización de PEC, fueron la AX, AX-CLV (3,55 % y 2,26 % respectivamente), y las cefalosporinas 3,07 %.

Las reacciones que se registraron durante las pruebas PEC fueron habitualmente leves. El 88,5 % de las PEC positivas tuvieron afectación cutánea exclusivamente con un 78,7 % de reacciones de urticaria o AE, seguidas de otras reacciones cutáneas, como exantemas o prurito cutáneo. Solo 4 pacientes presentaron reacciones de anafilaxia durante la realización de las pruebas PEC, y todas ellas fueron controladas en la unidad de Alergología con el tratamiento habitual y no precisaron ingreso o vigilancia posterior. El porcentaje de anafilaxia en las PEC representó el 6,5 % de los pacientes sometidos a una PEC y el 0,65 % del total de pacientes con hipersensibilidad confirmada de este estudio. No se encontraron diferencias significativas entre la gravedad de la reacción inicial y la gravedad de la reacción presentada durante la PEC.

3. Estudios de reevaluación

Un total de 54 pacientes (8,7 %) requirieron la repetición del estudio para poder ser diagnosticados, 29 de ellos en el cuartil Q1 (17,4 % de Q1). El porcentaje fue disminuyendo en los cuartiles sucesivos, con 13 pacientes en el Q2 (8,5 % del total del cuartil), 11 en Q3 (6,3 % del cuartil) y 6 pacientes en el último periodo (3,7 % del cuartil Q4).

En el total de 54 pacientes positivos en la reevaluación, 9 fueron diagnosticados en las pruebas IER, 43 en las IDR (6,9 % del total) y solo 2 pacientes precisaron la segunda PEC (0,3 % del total de pacientes).

2. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas frente a piperacilina tazobactam

En el estudio de perfiles de sensibilización a piperacilina-tazobactam (PPZ TZB) se incluyeron 11 pacientes con reacciones inmediatas diagnosticados entre los años 2009 y 2019.

Tabla 16. Características de los pacientes con hipersensibilidad inmediata a PPZ TZB

Paciente nº	Grupo *	Sexo	Edad	Reacción inicial	Indicación de tratamiento	Latencia de reacción (min)
1	A	H	68	Urticaria	Diverticulitis	5
2	A	M	77	Anafilaxia: picor ocular, manos y general, eritema y congestión nasal	Diverticulitis	5
3	B	H	40	Anafilaxia: náuseas y vómitos, hTA, edema palpebral	Colitis infecciosa	10
4	B	H	67	Anafilaxia: rash pruriginoso, disnea, mareo con hTA	Gangrena de Fournier	10
5	C	H	64	Anafilaxia: urticaria + picor faríngeo, disnea, estridor, sibilancias e hTA	Sepsis urinaria	5
6	C	M	50	Urticaria	Shock séptico	10
7	C	M	66	Urticaria	Neutropenia febril	15
8	C	M	52	Urticaria	Pancreatitis	10
9	C	H	49	Anafilaxia: disnea, sibilancias, exantema, hTA	Leucemia mieloblástica aguda	10
10	C	H	77	Urticaria	Colangitis, colecistitis	15
11	C	M	71	Urticaria	Infección respiratoria	20

* Clasificación por grupos realizada en función del resultado del estudio alergológico
hTA: hipertensión arterial

La edad media de los pacientes se situó en 61 años, 6 hombres y 5 mujeres, siendo las prescripciones debidas a infecciones abdominales (diverticulitis, colitis infecciosas, pancreatitis), sepsis, gangrena de Fournier, enfermedades hematológicas e infecciones respiratorias. Las reacciones presentadas fueron urticaria en 6 casos y anafilaxia en 5 pacientes (Tabla 16).

Se realizó determinación de IgE específica en 5 pacientes frente a peniciloil G y/o AX, que resultó positiva en 3 casos; todos ellos presentaron pruebas cutáneas positivas.

En la tabla 17 se pueden ver los resultados del estudio alergológico en cada paciente.

Las pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina fueron positivas en dos pacientes. En el resto de los pacientes, las pruebas cutáneas fueron positivas con PPZ-TZB en 8 pacientes; dos de ellos presentaron, además, positividad frente a la AX. En uno de los pacientes que presentó pruebas cutáneas positivas con los determinantes de la penicilina se registró una reacción sistémica durante la realización de la prueba IDR con BP-OL (paciente número 1), por lo que las pruebas cutáneas y la PEC con PPZ-TZB no se realizaron. Las PEC fueron necesarias en 2 pacientes para llegar al diagnóstico (Tabla 17).

Una vez se completó el estudio alergológico, se pudieron diferenciar tres tipos de perfiles en las reacciones inmediatas (grupos A, B y C) en las tablas 16 y 17. En el grupo A, se incluyeron los dos pacientes que presentaron pruebas cutáneas con determinantes de la penicilina, en concreto con BP-OL. En el grupo B se pudieron diferenciar otros dos pacientes entre los que había resultados positivos frente a la AX y también con PPZ-TZB, y por último el grupo C, en el que se encontraban los otros 7 pacientes del estudio, en los que las pruebas cutáneas o PEC resultaron positivas exclusivamente con el fármaco implicado.

Tabla 17. Resultados del estudio alergológico con PPZ-TZB y de las pruebas con alternativas farmacológicas

Nº pte	Grupo*	IgE (kU/l)	Test cutáneos			PEC (reacción/dosis desencadenante)	
			PPL/DM	AX	PPZ- TZB	PPZ-TZB	Alternativas
1	A	PenG: 0,69 AX: 0,56	+	NR	NR	NR	NR
2	A	PenG: Neg AX: 1,89	+	+	+	NR	NR
3	B	AX: 0,73	-	-	+	NR	NR
4	B	NR	-	+	+	NR	CX, MERP
5	C	NR	-	-	+	NR	CX, MERP
6	C	NR	-	-	+	NR	MERP, AX-CLV
7	C	NR	-	-	+	NR	CX, MERP, AX-CLV
8	C	AX: Neg	-	-	+	NR	CX, MERP, AX-CLV
9	C	NR	-	-	+	NR	CX, MERP, AX-CLV
10	C	PenG: Neg AX: Neg	-	-	-	Urticaria (800mg)	CX, MERP
11	C	NR	-	-	-	Urticaria (1000mg)	CX, MERP

* Clasificación por grupos realizada en función del resultado del estudio alergológico
Pte: paciente; PEC: Prueba de exposición controlada; PPL: Peniciloil poli-L-lisina; DM: determinantes minoritarios de penicilina; AX: amoxicilina; PPZ: piperacilina; TZB: tazobactam; Neg: <0,3 kU/L; PenG: Peniciloil G; NR: no realizado; CX: cefuroxima; MERP: meropenem; CLV: ácido clavulánico

3. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a cefalosporinas a través de un estudio clúster

En este estudio se analizaron 178 pacientes con sospecha de reacción inmediata tras la administración de una cefalosporina, de los cuales en 85 se confirmó el diagnóstico de hipersensibilidad, un 47,8 % de los pacientes estudiados.

Tabla 18. Características de los pacientes del estudio

CARACTERÍSTICAS	N PACIENTES (%)
Pacientes n	85
Sexo n (%)	
Hombres	37 (43,5)
Mujeres	48 (56,5)
Edad	
media ± DS	47,5 ± 1,79
Atopia n (%)	
	11 (12,9)
Tipo de reacción, n (%)	
Urticaria y/o AE	45 (52,9)
Anafilaxia	40 (47,1)
Fármaco (generación)	Total generación, n (%)
Cefazolina (1)	18 (21,2)
Cefalexina (1)	1 (1,2)
Cefadroxilo (1)	3 (3,5)
Cefalotina (1)	1 (1,2)
Cefaclor (2)	5 (5,9)
Cefonicid (2)	4 (4,7)
Cefuroxima (2)	29 (34,1)
Ceftriaxona (3)	11 (12,9)
Cefotaxima (3)	6 (7,1)
Cefixima (3)	6 (7,1)
Cefepima (4)	1 (1,2)
	23 (27,1)
	35 (44,7)
	23 (27,1)
	1 (1,2)
Vía de administración	
Oral	40 (47,1)
Intramuscular	3 (3,5)
Intravenosa	39 (45,9)
Inhalatoria	1 (1,2)
Desconocida	2 (2,4)
Tiempo de latencia hasta la reacción (minutos)	
Media ± DS	33,4 ± 51,89

En los pacientes con reacciones inmediatas confirmadas, el 56,5 % fueron mujeres, con una media de edad al diagnóstico (en años) de $47,52 \pm 1,79$ (mediana de 47,5); las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 18.

Las cefalosporinas 2ª generación resultaron las más frecuentemente implicadas, con un 44,7 % de las reacciones, seguidas de las de tercera (27,1 %) y de primera generación (27,1 %), y solo se encontró un paciente con una reacción por cefalosporinas de 4ª generación (1,2 %). Considerando cada cefalosporina por separado, la cefuroxima fue el fármaco que provocó reacciones con más frecuencia, siendo el fármaco desencadenante en el 34,15 % de las reacciones; la cefazolina se situó en segundo lugar, causando el 21,2 % de las reacciones.

En la realización del estudio alergológico, 67 pacientes fueron diagnosticados mediante pruebas cutáneas (78,8 %), 66 de ellos lo fueron en el estudio inicial y uno en la repetición de las pruebas cutáneas tras una PEC con buena tolerancia. Los resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a cefalosporinas, determinantes de la BP y AX se muestran en la tabla 19.

Las pruebas cutáneas fueron positivas frente a PPL, BP-OL DM o BP en 10 de los 67 pacientes diagnosticados con estas pruebas (14,9 %), mientras que 8 de 67 pacientes presentaron resultados positivos con la AX (11,9 %), y negativos con los determinantes de la BP.

En cuanto a los resultados de las pruebas cutáneas con cefalosporinas, 59 de los 74 pacientes a los que se le realizaron pruebas con la cefalosporina implicada en la reacción presentaron resultados positivos, lo que supone el 79,7 % de esos pacientes evaluados y el 69,4 % de total de la muestra. Se obtuvieron resultados negativos en 15 pacientes (20,2 % de los evaluados). En los otros 11 pacientes (12,9 %) no se pudieron realizar pruebas cutáneas con el fármaco implicado debido a que solo se disponía de presentación para la administración oral.

Tabla 19. Resultados de las pruebas cutáneas

Fármaco culpable	PRUEBAS CUTÁNEAS CON FÁRMACO O DETERMINANTE: POSITIVO/TOTAL (%)								
	Cefazolina	Cefalotina	Cefonicid	Cefuroxima	Cefotaxima	Ceftriaxona	Cefepima	PPL/MD	AX
Cefazolina (n=18)	15/18 (83,3)	—	—	0/13	0/0	0/1	—	1/18	1/18
Cefalexina (n=1)	—	—	—	0/1	—	—	—	0/1	0/1
Cefadroxilo (n=3)	0/3	—	—	0/3	—	—	—	0/3	1/3
Cefalotina (n=1)	1/1 (100)	1/1 (100)	—	0/1	1/1 (100)	—	—	1/1	1/1
Cefaclor (n=5)	0/3	—	—	0/3	1/1(100)	1/3 (33)	—	2/5	2/5
Cefonicid (n=4)	0/4	—	3/4 (75)	—	—	—	—	0/4	0/4
Cefuroxima (n=29)	0/9	—	—	26/29 (89.7)	2/7 (28,6)	3/9 (33,3)	—	2/29	1/29
Cefotaxima (n=6)	0/4	—	—	0/5	5/6 (83,3)	1/1 (100)	—	1/6	1/6
Ceftriaxona (n=11)	0/4	—	—	1/11 (9,1)	1/6 (16,6)	6/11 (54,5)	—	0/11	0/11
Cefixima (n=6)	0/2	—	—	0/4	1/1 (100)	1/2 (50)	—	2/6	1/6
Cefepima (n=1)	0/1	—	—	0/1	0/1	0/1	1/1 (100)	0/1	0/1

Marcados en gris: resultados positivos con el fármaco implicado; marcados en amarillo: cefalosporina con cadena R1 idéntica a la de la cefalosporina desencadenante de la reacción

PPL: *Peniciloil-poli-L-lisina*; MD: *determinante menor*; AX: *amoxicilina*

Del total de pacientes, 47 (55,3 % de los pacientes estudiados y 70,1 % de los pacientes con pruebas cutáneas positivas) presentaron pruebas cutáneas positivas con la cefalosporina implicada en la reacción y negativas con el resto de los determinantes.

Además de la cefalosporina implicada, en 66 pacientes se realizaron pruebas cutáneas con otras cefalosporinas, y 11 de ellos mostraron resultados positivos (16,7 %), de los cuales 8 lo fueron con cefalosporinas con cadena R1 similar o idéntica (Tabla 19). Uno de los pacientes, que había sufrido una reacción con cefaclor, presentó pruebas cutáneas positivas con otras cefalosporinas

con diferente cadena R1, en este caso con la cefotaxima y la ceftriaxona, además de con determinantes de la BP y AX. Otros dos pacientes presentaron pruebas positivas con cefalosporinas con diferente R1: un paciente con una reacción por cefalotina, con pruebas positivas con la cefazolina, la cefotaxima, y los determinantes de la BP y AX; y otro paciente, que tuvo una reacción con la cefixima, que presentó pruebas positivas frente a la cefotaxima, la ceftriaxona, y los determinantes de la BP y AX.

En 18 pacientes (21,2 %) fue necesaria la realización de PEC para la confirmación diagnóstica. También se realizaron PEC con AX en 37 pacientes y con meropenem en 29 pacientes y, en estos casos, el fármaco alternativo fue bien tolerado. En la Tabla 20 se detallan los pacientes que fueron diagnosticados mediante PEC, los fármacos implicados y la reacción presentada por cada uno de ellos.

Tabla 20. Características de los pacientes diagnosticados mediante PEC

Pte nº*	Sexo	Edad	Cefalosporina desencadenante	Reacción inicial	Reacción en PEC (dosis desencadenante, mg)
7	M	34	Cefazolina	Anafilaxia	Urticaria y disnea (100)
14	H	73	Cefazolina	Urticaria	Urticaria (3 ml)
19	H	30	Cefalexina	Urticaria	Urticaria (100)
21	M	40	Cefadroxilo	Urticaria	Urticaria (50)
22	M	42	Cefadroxilo	Urticaria	Urticaria (100)
25	M	17	Cefaclor	Urticaria	Urticaria (250)
27	M	15	Cefaclor	Anafilaxia	Urticaria (50)
29	H	57	Cefonicid	Anafilaxia	Urticaria (500)
52	H	59	Cefuroxima	Anafilaxia	Urticaria (500)
57	M	35	Cefuroxima	Anafilaxia	Urticaria (500)
58	M	62	Cefuroxima	Urticaria	Urticaria (500)
62	M	37	Ceftriaxona	Urticaria	Urticaria (200)
63	M	38	Ceftriaxona	Urticaria	Urticaria (100)
65	M	35	Ceftriaxona	Urticaria	Angioedema (x2) (500)
67	H	45	Ceftriaxona	Urticaria	Urticaria (200)
68	H	54	Ceftriaxona	Urticaria	Hipotensión (x2) (200)
80	H	40	Cefixima	Urticaria	Urticaria (500)
84	M	21	Cefixima	Anafilaxia	Urticaria (200)

* El número de paciente corresponde al orden asignado en la tabla incluida en el anexo II correspondiente a este artículo ([Supplementary table 1, clicar aquí](#)).

Tras la realización del análisis jerárquico de clústeres, se pudieron identificar 3 clústeres diferenciados (Figura 16 y Tabla 21).

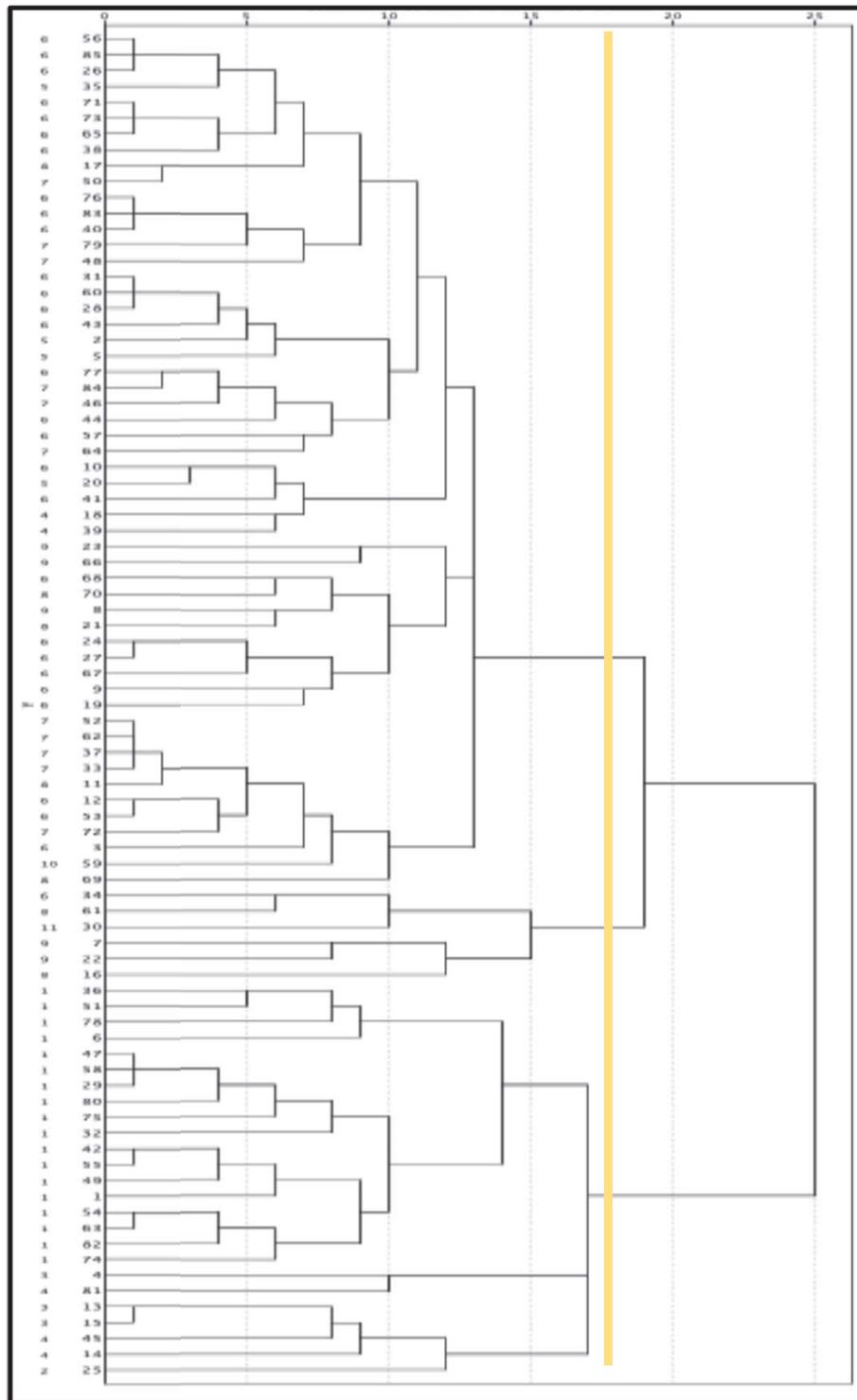


Figura 16. Dendrograma de agrupación jerárquica en clústeres

Tabla 21. Características de los pacientes clasificados diferenciados por clústeres

Características	Clúster A (n=25)	Clúster B (n=54)	Clúster C (n=6)
Mujeres, n (%)	18 (72)	26 (48,1)	4 (66,7)
Edad (a), media ± DS	49,92 ± 16,61	46,47 ± 16,40	39,25 ± 3,33
Atopia, n (%)	4 (16)	6 (11,1)	1 (16,7)
Cefalosporinas, n (%)			
Cefazolina	18 (72)	0	0
Cefalexina	1 (4)	0	0
Cefadroxilo	3 (12)	0	0
Cefaclor	3 (12)	2 (3,7)	0
Cefonicid	0	4 (7,4)	0
Cefalotina	0	0	1 (16,7)
Cefuroxima	0	28 (51,9)	1 (16,7)
Ceftriaxona	0	11(20,4)	0
Cefotaxima	0	5 (9,3)	1 (16,7)
Cefixima	0	3 (5,6)	3 (50)
Cefepime	0	1 (1,9)	0
Tipo de reacción, n (%)			
Urticaria/AE	17 (68.0)	28 (51,9)	0
Anafilaxia	8 (32.0)	26 (48,1)	6 (100)
Tiempo desde la reacción al estudio (meses)			
Media ± DS	26.64 ± 46,28	7.37 ± 19,29	65,67 ± 144,45
Pruebas cutáneas positivas			
PPL/DM/BP, n (%)	2 (8)	5 (9,3)	5 (83,3)
AX, n (%)	3 (12)	2 (3,7)	4 (66,7)
Cefalosporina implicada, n (%)	15 (83,3)	41 (78,8)	4 /4(100)
Otras cefalosporinas, n (%)	1 (4)	8 (13,8)	2/4 (50)

El primer clúster o clúster A incluyó 25 pacientes, siendo la cefazolina el fármaco más frecuente; el resto de las cefalosporinas también eran de primera generación, salvo 3 pacientes, en los que la cefalosporina implicada fue el cefaclor. La urticaria fue la reacción más frecuente.

En cuanto a los resultados del estudio alergológico, 2 de los 18 pacientes con reacciones por cefazolina presentaron pruebas cutáneas positivas a determinantes diferentes, uno a PPL/DM/BP y otro frente AX; el resto de los pacientes presentó resultados positivos selectivos frente a la cefazolina. Un paciente sensibilizado al cefadroxilo presentó positividad con la AX y un

paciente sensibilizado al cefaclor presentó resultados positivos con la AX y con la PPL. Salvo este paciente, ninguno del resto de pacientes de este grupo presentó resultados positivos con otras cefalosporinas. Los 10 pacientes a los que se les realizó una PEC con AX toleraron este fármaco. En la mayor parte de los pacientes el diagnóstico se realizó mediante pruebas cutáneas. Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas cutáneas, este clúster podría ser considerado como un grupo con hipersensibilidad selectiva a cefazolina.

En el clúster B se incluyeron un total de 54 pacientes, entre los que se produjeron una proporción prácticamente igual de reacciones de urticaria o AE y de reacciones de anafilaxia (un 51,9 % y 48,1 %, respectivamente). Las cefalosporinas incluidas en este grupo fueron de segunda y de tercera generación, siendo las pruebas cutáneas con la cefalosporina implicada positivas en el 78,8 % de los pacientes. Cuando se probaron los determinantes de la penicilina y otras cefalosporinas, se encontraron resultados positivos en el 12,9 % y el 13,8 % de los casos, respectivamente. Cuando hubo positividad con otras cefalosporinas fue en relación con la similitud de la cadena lateral en posición R1. En 27 de los pacientes de este grupo se realizó una PEC con la AX, que fue bien tolerada. Este clúster puede ser considerado como un grupo con hipersensibilidad a cefalosporinas de segunda y tercera generación.

El tercer grupo identificado o clúster C fue el menos numeroso, con 6 pacientes, que, además, fueron los pacientes a los que se les realizó el estudio alergológico con un mayor tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio. Todos los pacientes habían sufrido una reacción de anafilaxia. En el estudio alergológico se encontraron resultados positivos con determinantes de la penicilina en 5 pacientes y con la AX en 4; además, también se encontraron resultados positivos frente a otras cefalosporinas diferentes de la implicada en 2 de los 4 pacientes a los que se les realizó este estudio. Este clúster de pacientes se puede considerar como un grupo con un perfil de hipersensibilidad extendida.

Discusión

1. Cambios en los patrones de sensibilización en los últimos 25 años en 619 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a Betalactámicos

En este estudio se analizó una serie extensa de 619 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a BL, evaluados a lo largo de un período de 25 años.

Cambios en las tendencias de prescripción

En relación con la frecuencia de los fármacos implicados en las reacciones, al analizar la muestra completa se encontró que la AX y la AX-CLV fueron los BL más frecuentemente implicados, alcanzando un 69,9 % del total de los pacientes, seguidas por las cefalosporinas, con un 15,5 %, la BP con un 8,9 %, la cloxacilina, con un 2,8 %, y la PPZ-TZB, con un 1,1 % de los pacientes. Estas frecuencias son similares a las publicadas en otras series de casos de población europea [12, 64, 65].

En 2001 Torres y colaboradores [109] estudiaron el perfil de sensibilización de 290 pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a penicilinas, en el que describieron un 2,8 % de reacciones con BP y un 64,8 % con AX. Los autores compararon dos períodos de 5 años comprendidos entre 1985 y 1995. En el segundo lustro, describieron un incremento en la incidencia de reacciones por AX, que llegó a alcanzar un 77,7 % de los casos, así como un descenso en la frecuencia de reacciones por BP desde el 6,2 % en el primer lustro hasta el 1,6 % en el segundo. En nuestra serie, la BP representó el 33,3% de los casos en el primer período Q1 (1950-95), con un descenso progresivo de la frecuencia hasta su desaparición como fármaco implicado en reacciones en el último período Q4 (2012-2019).

En otra cohorte prospectiva de pacientes, en este caso de niños, evaluados entre 1990 y 2009 [174], los autores encontraron cifras similares de frecuencias. La AX fue el fármaco más implicado, en un 64,9 % de los casos, seguida por las cefalosporinas, con un 21,5 %.

Cuando se comparan los resultados de nuestro estudio por cuartiles se aprecia que los BL implicados en los pacientes estudiados a principios de los 1990 cambiaron significativamente respecto a aquellos implicados en las reacciones producidas en años más recientes. Así, la BP pasó de encontrarse en la segunda posición como causante de reacciones en Q1 (1950-1995) hasta la última posición en el Q4 (2012-2019), donde no se recogió ninguna reacción por BP. Este cambio es apreciable ya desde 1995, cuando la AX comenzó a ser el BL más relevante, sola o en la combinación con CLV, y cuya frecuencia aumentó notablemente hasta convertirse en el fármaco más frecuentemente implicado en las reacciones, lo que se puede relacionar con los hábitos de prescripción de los antibióticos.

Al revisar los hábitos de prescripción de otros países, McCaig y colaboradores [139] compararon los antibióticos prescritos en Estados Unidos entre 1980 y 1992, describiendo ya un aumento en la prescripción de AX y de cefalosporinas y un descenso de uso de la BP. Baggs y colaboradores [138], también en los Estados Unidos, describen la misma tendencia entre los años 2006 y 2012 en pacientes hospitalizados.

El cambio de tendencia descrito en los Estados Unidos se ha descrito también en poblaciones de países europeos, si bien con variaciones entre regiones y países [9, 10]. Bruyndonckx y colaboradores [10] actualizaron, en 2021, las frecuencias de prescripción desde 1997 a 2017, diferenciando por países y actualizando los datos del estudio ESAC previo. Cabe destacar el gran protagonismo de la AX y la AX-CLV, que representaron el 34,8 % y el 45,9 % de los pacientes que recibieron tratamientos con penicilinas, con frecuencias superiores a las del anterior estudio ESAC, que registró las cifras de prescripción entre 1997 y 2007. Es notable el hecho de que la AX-CLV

representó más del 50% del total de penicilinas prescritas en 11 de los 30 países de los que se obtuvieron datos. También se observó el descenso de la prescripción de BP y de otras penicilinas de espectro reducido, que se redujo desde el 15,1 % en 1997 hasta el 10,1 % en 2017.

Esta situación de cambio se observa también en el caso de las cefalosporinas, cuya variedad de fármacos y la cantidad de prescripción ha aumentado a lo largo de los años, aumentando, en consecuencia, la frecuencia con la que están involucradas en las RHS.

En nuestro estudio, las cefalosporinas estaban implicadas en un 7,7 % de los casos en el primer periodo, Q1, y llegan a alcanzar el 23,9 % en el Q4. Las cefalosporinas más frecuentemente implicadas fueron las de segunda generación en todos los períodos de tiempo, con un 3,5 % de los casos en Q1, que ascendió hasta el 11 % en Q4. Las cefalosporinas de primera generación presentaron menor variabilidad a lo largo del tiempo; sin embargo, las de tercera generación sí que aumentaron progresivamente, ya que en Q1 no estaban involucradas en ninguna reacción y alcanzan el 7,4 % en el último cuartil. Este aumento en la frecuencia de sensibilización probablemente esté relacionado con el aumento en la prescripción de cefalosporinas observado a partir de 1995.

En el estudio europeo ESAC de Versporten y colaboradores de 2021 [9], no se observan grandes cambios con respecto a las cifras de prescripción totales de cefalosporinas de los estudios de 2011 [134], pero si se aprecia un cambio en la tendencia, con una prescripción más baja de las cefalosporinas de primera y de cuarta generación, mientras que las cefalosporinas de segunda generación siguen con cifras similares, y siendo el grupo de cefalosporinas, y en concreto la cefuroxima, el más prescrito (63% del total). La mayor prescripción de cefuroxima podría justificar el que sea la cefalosporina más frecuentemente implicada en las reacciones de hipersensibilidad en nuestra población y en la de otros estudios europeos.

Cambios en los perfiles de sensibilización

Uno de los objetivos de este estudio fue analizar cómo los cambios de tendencia en la prescripción de los antibióticos han producido cambios en el diagnóstico de las RHS inmediatas. En este sentido, se puede observar cómo, en nuestra población de estudio, los cambios en las tendencias de prescripción influyen en porcentajes de sensibilizaciones observados en las pruebas cutáneas.

La relevancia de las pruebas cutáneas con los determinantes mayoritarios y minoritarios de la BP en el diagnóstico ha ido disminuyendo progresivamente, mientras que la AX y, más recientemente, el CLV y las cefalosporinas han ido aumentando progresivamente en frecuencia de resultados positivos.

Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas cutáneas, se puede observar que en nuestra muestra se produce un descenso estadísticamente significativo a lo largo de los años en los pacientes que presentan pruebas positivas frente a PPL, DM y BP. Las cifras de positivos pasaron del 57,6 % en Q1 (1950-1995) hasta un 22,1 % en el último cuartil (Q4: 2012-2019). De modo similar, Blanca y colaboradores [108] describieron un descenso de la sensibilidad diagnóstica de PPL, MDM y BP desde el 42,1 % hasta el 22,1 %, compensado por un aumento de la sensibilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas con AX del 26 % hasta el 47,5 % analizando los resultados sobre la misma muestra entre 1985 y 1995. Fernández y colaboradores [12], por su parte, describieron una positividad de las pruebas cutáneas con la AX que varía entre el 26 % hasta el 70 % a principios de los años 90. En nuestro estudio, la positividad de las pruebas cutáneas con AX llega a alcanzar el 52,8 % en el último cuartil de estudio.

En el caso de las cefalosporinas, los resultados de las pruebas cutáneas, en lo referente a su sensibilidad y perfiles de reactividad cruzada se comentan de forma pormenorizada en otro artículo científico, y más adelante en este mismo compendio [172]. En nuestro estudio observamos

que, en consonancia con lo publicado por las guías, para aumentar la sensibilidad de las pruebas cutáneas con cefalosporinas, es importante probar las cefalosporinas que están implicadas en cada paciente, obteniéndose así un porcentaje de resultados positivos en las pruebas cutáneas que ronda el 75 % y que es superior en el último grupo de estudio (Tabla 14). En una revisión reciente, Khan y colaboradores [25] describen en 2019 que la sensibilidad de las pruebas cutáneas con cefalosporinas se encuentra entre el 72 % y el 76 %.

El cambio en la proporción de resultados positivos observado en nuestro estudio confirma que los determinantes de penicilinas ya no constituyen los reactivos más útiles para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata a los BL, tal y como indican otros autores [108, 109]. Igualmente, se observa un aumento de la sensibilidad cuando se añaden al protocolo de diagnóstico otros determinantes, especialmente la AX, el CLV y las cefalosporinas implicadas en la reacción, lo que también está en consonancia con lo descrito en publicaciones previas [12, 66, 107, 115]. Estos cambios se podrían relacionar con los cambios en los perfiles de sensibilización en el tiempo, con un aumento de la frecuencia de las reacciones selectivas y el consecuente descenso de la reactividad cruzada extendida a todos los BL.

Actualmente, no todos los productos diagnósticos se comercializan en todos los países; así, el DM o la AX no se encuentran disponibles para la realización de pruebas cutáneas en países como los Estados Unidos; este hecho dificulta la estandarización de los protocolos de estudio y, por tanto, la comparación de los resultados [132]. En otros países, incluido este último, las preparaciones parenterales de cefalosporinas tampoco están comercializadas en su totalidad, lo que también limita su disponibilidad para la realización de pruebas cutáneas [25, 68].

Las diferencias observadas en los resultados de las pruebas cutáneas de nuestros pacientes están relacionadas con los fármacos involucrados en las reacciones, que varían su frecuencia entre los diferentes cuartiles. Los cambios en las pruebas cutáneas también reflejan el incremento en la

frecuencia con la que se pueden observar reacciones selectivas en nuestra muestra, como es el caso concreto de los pacientes con reacciones por AX, CLV y cefalosporinas, y que hace más complejo el abordaje diagnóstico de las RHS inmediatas [65, 80, 81]. La realización de pruebas cutáneas con baterías o protocolos con mayor cantidad de determinantes contribuye a la búsqueda de las reacciones selectivas y a encontrar alternativas terapéuticas seguras para los pacientes. Poder determinar que un paciente presenta este tipo de perfil resulta de gran relevancia en los casos urgentes o graves, en los que estaría permitida la administración de otros betalactámicos.

A pesar de la especificidad de las pruebas cutáneas, la PEC siguen siendo el “patrón áureo” en el estudio diagnóstico de las RHS inmediatas debidas a penicilinas y cefalosporinas, tanto para confirmar o descartar el diagnóstico como para el estudio de las reacciones selectivas y de las alternativas de tratamiento futuro [129].

En nuestro grupo de población, las pruebas PEC fueron necesarias en el 9,8 % de la muestra global, si bien con diferencias entre los cuartiles, ya que fueron aumentando progresivamente en frecuencia, desde un 7,6 % en Q1 hasta un 14,7 % en Q4. Aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas entre grupos, este hecho refuerza la idea de que la necesidad de realizar PEC ha aumentado debido al descenso de la sensibilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas, que puede estar condicionada por la mayor variabilidad disponible de BL y por los diferentes perfiles de sensibilización existentes [12].

Comparando la frecuencia de PEC en nuestra población con respecto a estudios previos, Christiansen y colaboradores [175] realizaron PEC en pacientes con reacciones con cefalosporinas tras presentar pruebas cutáneas negativas, encontrando PEC positivas en el 34,8 % de los pacientes. Bousquet y colaboradores [176] observaron una frecuencia de PEC positivas en el 30,7 % de sus pacientes. Sin embargo, Messad y colaboradores [177] describieron una frecuencia inferior de PEC positivas, en el 8,4 % de sus pacientes, más próxima a nuestros datos. Estas diferencias tan amplias

en los porcentajes pueden deberse a diferencias en la frecuencia con que se realizan las pruebas de exposición por las diferencias en la práctica clínica habitual que existen entre los distintos centros y países [66].

En nuestro caso, de los pacientes a los que se realizaron PEC, un 6,5 % presentó anafilaxia, todos ellos de carácter leve y fácilmente controladas con medicación. Considerando el total de la muestra de 619 pacientes con hipersensibilidad inmediata confirmada, la frecuencia de anafilaxia en las PEC alcanzó el 0,65 %, lo que hace llegar a la conclusión de que las pruebas PEC son un procedimiento bastante seguro.

En cuanto a los estudios de reevaluación, en nuestra muestra fueron positivos y, por tanto, necesarios para el diagnóstico, en el 9 % de los pacientes. Estos resultados no difieren de los que se han publicado en otras series, si bien las cifras varían entre el 2 % y el 27,9 % [106, 143]. Al analizar estas frecuencias entre los diferentes cuartiles, pudimos encontrar diferencias en las frecuencias con la que la repetición de los estudios fue necesaria, principalmente entre los porcentajes observados en Q1 respecto al resto de cuartiles; estas diferencias pueden deberse al periodo de tiempo transcurrido entre la reacción sufrida por el paciente hasta el momento del estudio, ya que en Q1 el tiempo medio hasta el estudio fue de 161,4 meses, mientras que en los otros grupos este periodo fue inferior, siendo 5,39 meses en Q4, el más corto de los cuatro (Tabla 13).

Nuestros resultados refuerzan la línea de lo comentado por las guías de práctica clínica, que recomiendan que aquellos pacientes en los que el tiempo transcurrido desde la reacción hasta el estudio alergológico sea superior a los 6 meses y presenten un primer estudio alergológico negativo sean reevaluados unas semanas después del primer estudio [66, 108].

Los resultados de los estudios diagnósticos de la hipersensibilidad a BL están en constante cambio y evolución y deberían estar monitorizados de forma continua para poder actualizar su

rendimiento diagnóstico, proporcionando, de esa manera, la mayor cantidad de información posible, a fin de ofrecer a los pacientes un diagnóstico lo más preciso posible [12, 132]. En nuestra opinión, esta monitorización debería implementarse en todos los países, debido a que las diferencias de uso de cada fármaco entre regiones condicionan los resultados, puesto que los resultados de un país pueden no ser aplicables a otro si no presentan cifras de prescripción similares. La monitorización en todos los países contribuiría también a una mejor clasificación de los perfiles de sensibilización de los pacientes y de los estudios a realizar en cada uno de ellos, favoreciendo la armonización de los protocolos de estudio entre países [132].

Un mejor uso de los antibióticos, favorecido por el diagnóstico de precisión también resulta en un bien mayor para los pacientes y contribuye a un mejor uso de los sistemas de salud.

La principal limitación de nuestro estudio es la naturaleza retrospectiva del análisis de los datos, que en algunos casos son heterogéneos en cuanto a los resultados de pruebas cutáneas, aunque también son un reflejo de la constante evolución del estudio diagnóstico.

2. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas frente a piperacilina tazobactam

En este estudio se muestran los resultados del estudio diagnóstico en 11 pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata a PPZ TZB. Hasta la fecha de la publicación del artículo, se trata de la serie de pacientes con reacciones inmediatas a PPZ TZB más amplia, aunque posteriormente se ha publicado otra serie de pacientes relacionados con el perfil de sensibilización de los pacientes a este fármaco [61].

En el estudio alergológico los pacientes fueron diagnosticados en su mayoría mediante pruebas cutáneas, con la excepción de los 2 pacientes que precisaron una PEC. Estos resultados sugieren que las pruebas cutáneas con PPZ TZB y otros determinantes son útiles en el diagnóstico. De igual manera, la determinación de IgE específica a penicilina G y AX también puede ser de utilidad, ya que se encontró que tres de nuestros pacientes (27,3 %) mostraban IgE específicas positivas y apoyaban los resultados de las pruebas cutáneas.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio alergológico se pudieron identificar 3 perfiles de sensibilización entre nuestros pacientes:

- El grupo A formado por 2 pacientes (18,2 %), con resultados positivos frente a al determinante principal de la bencilpenicilina (BP-OL), que parecen estar sensibilizados al anillo común de BL.
- Grupo B formado por 2 pacientes (18,2 %), que muestran resultados positivos frente AX y PPZ-TZB. Este grupo de pacientes parece presentar sensibilización a la cadena lateral de las aminopenicilinas, por lo que podrían llegar a presentar reactividad cruzada con las aminocefalosporinas. No obstante, estos pacientes tuvieron tolerancia comprobada a cefuroxima y meropenem.

- Por último, el grupo C, el más numeroso, está formado por 7 pacientes (63,6 %) que solo presentaron resultados positivos en test cutáneos o PEC frente a PPZ-TZB, y que hace suponer que son pacientes con sensibilización selectiva frente a este fármaco. Las pruebas cutáneas negativas frente a otros BL y la tolerancia de varios alternativos apoyan esta sensibilización selectiva.

Haciendo una revisión sobre los artículos publicados previos al de nuestro trabajo, se encontraron algunos pocos casos aislados de reacciones inmediatas con PPZ-TZB, ya que habitualmente se habían descrito reacciones tardías. Gaspar-Marques y colaboradores [178] describieron el caso de una paciente que sufrió una reacción anafiláctica en relación con la manipulación del antibiótico en su trabajo como enfermera. Esta paciente presentó unas pruebas cutáneas positivas frente a BP-OL y además frente PPZ-TZB y cefuroxima, que, según nuestro perfil de sensibilización, se correspondería con el grupo A de nuestra muestra, con sensibilización al anillo BL común.

Rank y Park [179] publicaron el caso de una paciente con anafilaxia, en la que las pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina y PPZ-TZB resultaron negativas, además de IgE específica frente penicilina G negativa. Cuando se realizó una PEC la paciente presentó una nueva reacción de anafilaxia. Los resultados de su estudio alergológico son similares a los de dos de nuestros pacientes que precisaron la PEC para el diagnóstico.

También el grupo de Romano y colaboradores [62] publicó, previamente a nuestro trabajo, el caso aislado de un paciente con hipersensibilidad selectiva a la PPZ TZB, con pruebas cutáneas positivas frente al fármaco, pero negativas frente al resto de penicilinas y cefalosporinas que se probaron. En este paciente la determinación de IgE específica frente a penicilinas fue negativa. Este grupo hipotetizó que su paciente presentaba una sensibilización selectiva a PPZ TZB por sensibilización a la cadena lateral, basándose en el resultado de las pruebas cutáneas y en el que,

al igual que en nuestros pacientes del grupo C, se comprobó buena tolerancia a la penicilina V, ampicilina y cefaclor.

Posteriormente a la publicación de nuestro artículo, Casimir-Brown y colaboradores publicaron una serie de pacientes con reacciones a la PPZ TZB [61], en 26 de los cuales confirmaron el diagnóstico de RHS inmediata. Los autores describieron que el 66,6 % de los pacientes presentó reacciones selectivas al fármaco, mientras que el resto presentó reactividad cruzada con otras penicilinas. Aunque los autores no profundizan en los diferentes patrones de reactividad cruzada, en 8 pacientes encontraron resultados positivos frente a los determinantes mayoritarios y/o minoritarios de la penicilina; en 7 pacientes las pruebas cutáneas resultaron positivas con penicilinas naturales y aminopenicilinas; y un paciente con resultados positivos solo frente a aminopenicilinas. Estos perfiles de sensibilización concidirían con los descritos por nuestro grupo de trabajo.

3. Perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a las cefalosporinas a través de un estudio clúster

En este estudio se evaluaron un total de 178 pacientes con reacciones inmediatas tras la administración de cefalosporinas, en las que un total de 47,7 % fueron confirmadas. Esta cifra es similar a la de estudios publicados previamente [49, 81].

El valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas con cefalosporinas aún no está bien establecido, y por eso se recomienda la realización de PEC con la cefalosporina implicada para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia [66]. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes que fue diagnosticado mediante PEC alcanzó el 21,2 %. Son cifras que están en consonancia con las publicadas previamente por Antúnez y colaboradores [81] que describen un 17,6 % de PEC positivas, mientras que Yuson y colaboradores [49] encuentran una frecuencia mayor de PEC positivas, que llega al 34 %.

Los análisis multivariantes de clústeres ya se han empleado previamente en el ámbito de la Medicina y la Alergología para identificar fenotipos de pacientes, como en el caso de estudios de fenotipos de asma y de patrones de sensibilización en niños con atopia [173, 180]. Sin embargo, este tipo de análisis aún no había sido llevado a cabo en la clasificación de las RHS a fármacos. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de este tipo de análisis en la identificación de los tipos de perfil de sensibilización a las cefalosporinas.

Al realizar el estudio clúster, se identificaron tres clústeres diferenciados:

En el clúster A se encontraban todos los pacientes que habían sufrido reacciones alérgicas con la cefazolina, además de otros pacientes con reacciones frente a la cefalexina, cefaclor y cefadroxilo, de las que el 90 % fueron reacciones selectivas tras concluir el estudio alergológico. La cefazolina es una cefalosporina de primera generación, que, a pesar de ello, muestra una cadena lateral muy diferente del resto de las cefalosporinas y de las penicilinas. Estudios previos han

confirmado que los pacientes con reacciones inmediatas a cefazolina muestran especificidad confirmada frente a la cadena lateral, con pruebas cutáneas y PEC negativas frente a cefalosporinas con diferentes cadenas laterales R1 [77, 79, 87, 93, 181].

En una revisión sistemática con metanálisis reciente, se revisó la frecuencia de alergia a las penicilinas naturales entre los pacientes con diagnóstico de alergia a la cefazolina, encontrando un 3,7 % de los pacientes [182]. En nuestro estudio encontramos un paciente (5,6 %) con resultado positivo a los determinantes de penicilina. El resto de los pacientes presentó únicamente resultados positivos con la cefazolina sin reactividad cruzada con otras cefalosporinas.

En el clúster B quedaron agrupados los pacientes que habían presentado principalmente reacciones con cefalosporinas de segunda y tercera generación, entre los que el perfil de sensibilización selectiva a la cefalosporina culpable fue el predominante. Los pacientes que presentaban reactividad cruzada con otras cefalosporinas, además de la desencadenante de la reacción, lo fueron frente a las cefalosporinas que presentaban cadenas R1 similares, en consonancia con lo publicado previamente por otros autores [81, 80, 84, 111].

En el clúster C quedaron clasificados aquellos pacientes con reacciones anafilácticas y pruebas cutáneas positivas con otras cefalosporinas diferentes de la implicada, sin relación con la similitud entre sus cadenas laterales R1 y positivas a penicilinas. En este perfil de pacientes se puede estar reflejando un fenómeno de reactividad cruzada por sensibilización al anillo común de los BL o un fenómeno de co-sensibilización, previamente descrito por Romano y colaboradores [70, 111]. En este grupo también se da la circunstancia de que el tiempo transcurrido entre la reacción con el fármaco y la realización del estudio alergológico fue superior a la de los otros grupos, a pesar de lo cual seguían mostrando resultados positivos a las penicilinas. Estos datos son similares a los encontrados en un estudio, en el que se describió que los pacientes sensibilizados a penicilinas

mantuvieron las pruebas cutáneas positivas durante más tiempo que los sensibilizados a las cefalosporinas [113].

Los resultados de la identificación de estos grupos de sensibilización a través de los estudios de clústeres son similares a los grupos diferenciados mediante resultados de pruebas cutáneas y PEC de otros grupos [81, 82]. La realización de más estudios de este tipo con un número mayor de pacientes analizados mejoraría la caracterización de los diferentes grupos de sensibilización, y es una de las limitaciones de nuestro estudio.

La principal limitación de nuestro estudio fue el hecho de que los datos se han analizado de forma retrospectiva, con las consiguientes variaciones en las cefalosporinas involucradas y la realización de pruebas cutáneas con diferentes cefalosporinas a lo largo del tiempo, que podría estar produciendo algún sesgo en el resultado.

Conclusiones

PRIMERA. Se encontraron diferentes perfiles de sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a las penicilinas, con pacientes que presentaban una sensibilización extendida a los betalactámicos, pacientes con sensibilización exclusiva a las aminopenicilinas, y otros pacientes con sensibilización selectiva al fármaco implicado. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el reconocimiento antigénico de diferentes estructuras en cada uno de los perfiles. La gran proporción de pacientes que presentan reacciones selectivas con aminopenicilinas puede estar relacionada con la gran frecuencia con las que éstas son prescritas.

SEGUNDA. Se describen tres perfiles de sensibilización en pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a piperacilina tazobactam, donde se pueden diferenciar pacientes con hipersensibilidad extendida a todos los betalactámicos, pacientes con reactividad cruzada entre amoxicilina y piperacilina tazobactam, y un tercer grupo de pacientes con sensibilización selectiva al fármaco, que fue el perfil de sensibilización más frecuente de los tres.

TERCERA. La realización de un estudio de clústeres jerárquico permitió identificar tres perfiles de sensibilización en las reacciones inmediatas a las cefalosporinas. Se encontró un perfil de pacientes con sensibilización mayoritaria y selectiva a la cefazolina; otro perfil de pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas de segunda y tercera generación en el que los pacientes que presentaban reactividad cruzada podrían explicarse por la similitud entre sus cadenas laterales R1, y un tercer perfil de pacientes con sensibilización extendida frente cefalosporinas y penicilinas. Entre estos pacientes, la sensibilización selectiva al fármaco fue la más frecuente.

CUARTA. Durante el período de 25 años de estudio alergológico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos realizados en situación de práctica clínica habitual en el Hospital Universitario de Salamanca se ha observado un cambio de tendencia en cuanto a los perfiles de sensibilización a betalactámicos. Además del aumento de reacciones a la amoxicilina, el ácido clavulánico y las cefalosporinas como fármacos desencadenantes, se observa cómo la bencilpenicilina ha dejado de provocar reacciones en nuestra muestra. Este

cambio puede haber condicionado el aumento de los pacientes con sensibilización selectiva al fármaco en detrimento de los pacientes con reactividad cruzada o extendida. De esta forma encontramos que a partir del segundo período de estudio (1996-2004) las reacciones selectivas frente a la amoxicilina representan más del 40% de las mismas, al igual que se observa un incremento de las reacciones selectivas a cefalosporinas y ácido clavulánico; este cambio en la frecuencia de los fármacos implicados en las reacciones, ha seguido una evolución paralela a los cambios de tendencia en la prescripción, por lo que parece inferirse una relación entre ambos.

Referencias bibliográficas

- [1] Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 780–790.
- [2] Lorenzo-Velázquez B, Lorenzo Fernández P. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Panamericana, 2018.
- [3] Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6: a025247.
- [4] Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* 2019; 51: 72–80.
- [5] Dávila I, Jáuregui, I, Olaguibel, J.M., et al. *Tratado de Alergología*. 2ª Edición. Ergon, 2016.
- [6] Sweetman SC. *Martindale: guía completa de consulta farmacoterapéutica*. Barcelona: Pharma Editores, 2008.
- [7] Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. *Pharm Basel Switz* 2019; 7: E103.
- [8] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios AEMPS. CIMA- Buscador avanzado de medicamentos, <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html> (accessed 3 August 2022).
- [9] Versporten A, Bruyndonckx R, Adriaenssens N, et al. Consumption of cephalosporins in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: ii22–ii29.
- [10] Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Hens N, et al. Consumption of penicillins in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: ii14–ii21.
- [11] PubChem. Penicillin g, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5904> (accessed 18 July 2022).
- [12] Fernandez TD, Mayorga C, Salas M, et al. Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 671–683.
- [13] Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. [Trends in antibiotic consumption in Spain, 1985-2000]. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 561–568.
- [14] International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972; 498: 1–25.
- [15] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl* 2000; 356: 1255–1259.
- [16] Rawlins, M, Thompson, W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions*. England: Oxford, 1991, pp. 18–45.
- [17] Brown EA. Problems of drug allergy. *J Am Med Assoc* 1955; 157: 814–9.
- [18] Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511–1514.
- [19] deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 1895–1906.
- [20] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–437.

- [21] Pawankar R, Canonica, G.W, Holgate, S.T, et al. *WAO White Book on Allergy: update 2013*, World Allergy Organization, <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy> (2013, accessed 19 August 2022).
- [22] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–836.
- [23] Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74: 1457–1471.
- [24] Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*. Oxford, U.K.: Blackwell, 1963.
- [25] Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2105–2114.
- [26] Rodriguez-Pena R, Antunez C, Martin E, et al. Allergic reactions to beta-lactams. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 31–48.
- [27] Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 12–25.
- [28] Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991–1045.
- [29] Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 301–305.
- [30] Lavergne SN, Wang H, Callan HE, et al. ‘Danger’ conditions increase sulfamethoxazole-protein adduct formation in human antigen-presenting cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 372–381.
- [31] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301–305.
- [32] Pichler WJ, Adam J, Daubner B, et al. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin North Am* 2010; 94: 645–664.
- [33] PubChem. Penicillin v, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6869> (accessed 21 July 2022).
- [34] PubChem. Amoxicillin, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33613> (accessed 21 July 2022).
- [35] PubChem. cephalosporin C, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65536> (accessed 18 July 2022).
- [36] Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, et al. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 537–544.
- [37] de Haan P, de Jonge AJ, Verbrugge T, et al. Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 76: 42–46.
- [38] Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35: 445–455.
- [39] Baldo BA, Zhao Z, Pham NH. Structural determinants of antibiotic allergy. *Curr Allergy Rep* 2001; 1: 23–31.
- [40] Batchelor FR, Dewdney JM, Gazzard D. Penicillin allergy: the formation of the penicilloyl determinant. *Nature* 1965; 206: 362–364.
- [41] Mayorga C, Montañez MI, Najera F, et al. The Role of Benzylpenicilloyl Epimers in Specific IgE Recognition. *Front Pharmacol* 2021; 12: 585890.

- [42] Martín-Serrano A, Barbero N, Agundez JA, et al. New Advances in the Study of IgE Drug Recognition. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 6759–6772.
- [43] Bergwerf H. Amoxicillin. *MolView*, <http://molview.org/> (accessed 15 October 2022).
- [44] Bergwerf H. Cephalosporin c. *MolView*, <http://molview.org/> (accessed 15 October 2022).
- [45] Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, et al. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*; 16. Epub ahead of print March 2016. DOI: 10.1007/s11882-016-0594-9.
- [46] Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthetic approach to gain insight into antigenic determinants of cephalosporins: in vitro studies of chemical structure-IgE molecular recognition relationships. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 706–717.
- [47] 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.
- [48] Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1999; 29: 744–749.
- [49] Yuson C, Kumar K, Le A, et al. Immediate cephalosporin allergy. *Intern Med J* 2019; 49: 985–993.
- [50] Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit JMR* 2003; 16: 148–156.
- [51] Bogas G, Mayorga C, Martín-Serrano Á, et al. Penicillin and cephalosporin cross-reactivity: role of side chain and synthetic cefadroxil epitopes. *Clin Transl Allergy* 2020; 10: 57.
- [52] Baldo BA, Pham NH. Allergenic significance of cephalosporin side chains. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1426–1428.
- [53] Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1994; 24: 407–415.
- [54] 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.
- [55] 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1997; 27: 1425–1431.
- [56] Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Tolerability of Cefazolin and Ceftibuten in Patients with IgE-Mediated Aminopenicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1989-1993.e2.
- [57] Blanca M, Perez E, Garcia J, et al. Anaphylaxis to amoxicillin but good tolerance for benzyl penicillin. In vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies. *Allergy* 1988; 43: 508–510.
- [58] 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1990; 20: 475–481.
- [59] 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: 1013–1019.

- [60] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Selective allergic reaction to oral cloxacillin. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1996; 26: 108–111.
- [61] Casimir-Brown RS, Kennard L, Kayode OS, et al. Piperacillin-Tazobactam Hypersensitivity: A Large, Multicenter Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2001–2009.
- [62] Romano A, Di Fonso M, Viola M, et al. Selective hypersensitivity to piperacillin. *Allergy* 2000; 55: 787.
- [63] Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Cuevas M, et al. Selective allergic reactions to clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 748–750.
- [64] Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 502-505.e2.
- [65] Silveira AM, Gaspar Â, Benito-Garcia F, et al. Anaphylaxis to Clavulanic Acid: A 7-Year Survey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 311–313.
- [66] Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020; 75: 1300–1315.
- [67] Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 72-81.e1.
- [68] Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 404–412.
- [69] Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, et al. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020; 75: 273–288.
- [70] 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.
- [71] Sánchez de Vicente J, Gamboa P, García-Lirio E, et al. Tolerance to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 75–76.
- [72] Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994; 49: 108–113.
- [73] 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.
- [74] Picard M, Robitaille G, Karam F, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2722-2738.e5.
- [75] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007; 136: 340–347.
- [76] Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004; 141: 16–22.

- [77] Pipet A, Veyrac G, Wessel F, et al. A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2011; 41: 1602–1608.
- [78] Somech R, Weber EA, Lavi S. Evaluation of immediate allergic reactions to cephalosporins in non-penicillin-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 205–209.
- [79] Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, et al. Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1232–1236.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Romano A, Guéant-Rodríguez RM, Viola M, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2005; 35: 1234–1242.
- [83] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 994–999.
- [84] 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: 685-691.e3.
- [85] Moreno E, Dávila I, Laffond E, et al. Selective immediate hypersensitivity to cefepime. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 52–54.
- [86] Marcos Bravo C, Luna Ortiz I, González Vázquez R. Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other betalactams. *Allergy* 1995; 50: 359–361.
- [87] Sadleir PHM, Clarke RC, Platt PR. Cefalotin as antimicrobial prophylaxis in patients with known intraoperative anaphylaxis to cefazolin. *Br J Anaesth* 2016; 117: 464–469.
- [88] Atanasković-Marković M, Cirković Velicković T, Gavrović-Jankulović M, et al. A case of selective IgE-mediated hypersensitivity to ceftibuten. *Allergy* 2005; 60: 1454.
- [89] Gaig P, San Miguel MM, Enrique E, et al. Selective type-1 hypersensitivity to cefixime. *Allergy* 1999; 54: 901–902.
- [90] Romano A, Di Fonso M, Artesani MC, et al. Selective immediate hypersensitivity to ceftazidime. *Allergy* 2001; 56: 84–85.
- [91] Romano A, Viola M, Guéant-Rodríguez RM, et al. Selective immediate hypersensitivity to cefodizime. *Allergy* 2005; 60: 1545–1546.
- [92] Weber EA. Cefazolin specific side chain hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 849–850.
- [93] Mota I, Gaspar Â, Morais-Almeida M. Perioperative Anaphylaxis Including Kounis Syndrome due to Selective Cefazolin Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 177: 269–273.
- [94] Antúnez C, Martín E, Cornejo-García JA, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3327–3333.
- [95] Guéant JL, Guéant-Rodríguez RM, Viola M, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3335–3345.

- [96] 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.
- [97] Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, et al. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007; 146: 266–269.
- [98] Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 972–976.
- [99] Al-Hasan MN, Acker EC, Kohn JE, et al. Impact of Penicillin Allergy on Empirical Carbapenem Use in Gram-Negative Bloodstream Infections: An Antimicrobial Stewardship Opportunity. *Pharmacotherapy* 2018; 38: 42–50.
- [100] Pérez Pimiento A, Gómez Martínez M, Mínguez Mena A, et al. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 1998; 53: 624–625.
- [101] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961–972.
- [102] Doña I, Labella M, Bogas G, et al. Antibiotic Allergy De-Labeling: A Pathway against Antibiotic Resistance. *Antibiotics* 2022; 11: 1055.
- [103] Catálogo de productos para el diagnóstico de enfermedades alérgicas y autoinmunes. *Thermo Fisher Scientific, Phadia AB, Uppsala, Sweden*, <https://www.thermofisher.com/phadia/es/es/product-catalog.html?solution=ImmunoCAP®ion=ES> (accessed 22 August 2022).
- [104] Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy* 2021; 76: 2420–2432.
- [105] Mayorga C, Fernandez TD, Montañez MI, et al. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74: 2368–2381.
- [106] Broyles AD, Banerji Aleena, Sara B, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: S16–116.
- [107] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–712.
- [108] Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–193.
- [109] 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.
- [110] Yoon S-Y, Park SY, Kim S, et al. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy* 2013; 68: 938–944.
- [111] Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Evaluating Immediate Reactions to Cephalosporins: Time Is of the Essence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1648-1657.e1.
- [112] Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010; 94: 805–820, xii.

- [113] 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.
- [114] Torres MJ, Moreno E, Fernandez-Santamaría R, et al. Diagnostic Approximation to Delabeling Beta-Lactam Allergic Patients. *Curr Treat Options Allergy* 2019; 6: 56–70.
- [115] Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 40–45.
- [116] Trubiano JA. A Risk-Based Approach to Penicillin Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2022; 42: 375–389.
- [117] Siew LQC, Li PH, Watts TJ, et al. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2173-2181.e1.
- [118] Chiriach AM, Wang Y, Schrijvers R, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 139-148.e2.
- [119] Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: The validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1063-1065.e5.
- [120] Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β -Lactam Allergy Delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3697–3704.
- [121] Moreno EM, Moreno V, Laffond E, et al. Usefulness of an Artificial Neural Network in the Prediction of β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2974-2982.e1.
- [122] Rivera-Reigada ML, Moreno E, Sanz C, et al. Atopy Can Be an Interfering Factor in Genetic Association Studies of β -Lactam Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 63–65.
- [123] Guéant JL, Romano A, Cornejo-García JA, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 253–259.
- [124] Nicoletti P, Carr DF, Barrett S, et al. Beta-lactam-induced immediate hypersensitivity reactions: A genome-wide association study of a deeply phenotyped cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1830-1837.e15.
- [125] Pirmohamed M, Ostrov DA, Park BK. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 236–244.
- [126] Li M, Anderson GD, Phillips BR, et al. Interactions of amoxicillin and cefaclor with human renal organic anion and peptide transporters. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2006; 34: 547–555.
- [127] Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995; 50: 777–782.
- [128] Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51.
- [129] Ariza A, Mayorga C, Bogas G, et al. Advances and novel developments in drug hypersensitivity diagnosis. *Allergy* 2020; 75: 3112–3123.
- [130] Brauer R, Ruigómez A, Downey G, et al. Prevalence of antibiotic use: a comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25 Suppl 1: 11–20.

- [131] Voitkevicius D. Rates by country. *European Centre for Disease Prevention and Control*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country> (accessed 29 August 2022).
- [132] Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy* 2019; 74: 1052–1062.
- [133] World Health Organization. WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Definition and general considerations, https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
- [134] Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi25-35.
- [135] Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Consumption of antibiotics in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: ii7–ii13.
- [136] Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 408–412.
- [137] Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742–750.
- [138] Baggs J, Fridkin SK, Pollack LA, et al. Estimating National Trends in Inpatient Antibiotic Use Among US Hospitals From 2006 to 2012. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1639–1648.
- [139] McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214–219.
- [140] Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 476.
- [141] Doña I, Caubet JC, Brockow K, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 16.
- [142] Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019; 321: 188–199.
- [143] Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido FJ, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2016; 71: 1787–1790.
- [144] Vyles D, Macy E. Self-reported beta-lactam intolerance: not a class effect, dangerous to patients, and rarely allergy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 17: 429–435.
- [145] 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: 790–796.
- [146] Sade K, Holtzer I, Levo Y, et al. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2003; 33: 501–506.
- [147] Hermanides J, Lemkes BA, Prins JM, et al. Presumed β -Lactam Allergy and Cross-reactivity in the Operating Theater: A Practical Approach. *Anesthesiology* 2018; 129: 335–342.

- [148] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132: 137–143.
- [149] Gastaminza G, Ruiz-Canela M, Andrés-López B, et al. Quality of Life in Patients with Allergic Reactions to Medications: Influence of a Drug Allergy Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2714–2721.
- [150] Wanat M, Anthierens S, Butler CC, et al. Patient and Primary Care Physician Perceptions of Penicillin Allergy Testing and Subsequent Use of Penicillin-Containing Antibiotics: A Qualitative Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1888-1893.e1.
- [151] Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 143–153; quiz 1 p following 153.
- [152] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–1205.
- [153] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015; 38: 437–453.
- [154] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77–83.
- [155] Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, et al. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 342–347.
- [156] Park CS, Kim T-B, Kim SL, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 919–925.
- [157] Sabato V, Poorten M, Ebo DG. Immediate Reactions to Cephalosporins: It is Time to Standardize the Diagnostic Essence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1658–1659.
- [158] Krishna MT, Vedanthan PK, Vedanthan R, et al. Is spurious penicillin allergy a major public health concern only in high-income countries? *BMJ Glob Health* 2021; 6: e005437.
- [159] Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 252–257.
- [160] Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol* 2015; 69: 445–461.
- [161] Gutierrez D, Weinstock A, Antharam V, et al. Antibiotic-induced gut metabolome and microbiome alterations increase the susceptibility to *Candida albicans* colonization in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol Ecol* 2020; 96: fiz187.
- [162] Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, et al. The Cost of Penicillin Allergy Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1019-1027.e2.
- [163] MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; 9: 722–726.

- [164] Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, et al. A Comprehensive Prospective Study of the Costs Associated With Evaluation of β -Lactam Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31: 52–57.
- [165] Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, et al. Penicillin Allergy Testing Is Cost-Saving: An Economic Evaluation Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021; 72: 924–938.
- [166] Blumenthal KG, Harkness T, Phillips EJ, et al. Patient Characteristics and Concerns about Drug Allergy: A Report from the United States Drug Allergy Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2958–2967.
- [167] Wilson A, Trubiano JA, Chua KYL. Patient perspectives on antibiotic allergy delabeling: Enablers and barriers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3637-3639.e5.
- [168] Penicillin Allergy in Antibiotic Resistance Workgroup. Penicillin Allergy Testing Should Be Performed Routinely in Patients with Self-Reported Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 333–334.
- [169] Campanón-Toro MV, Moreno E, Gallardo-Higueras A, et al. Changes in Sensitization Patterns in the Last 25 Years in 619 Patients with Confirmed Diagnoses of Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactams. *Biomedicines* 2022; 10: 1535.
- [170] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391–397.
- [171] Gallardo A, Moreno EM, Laffond E, et al. Sensitization phenotypes in immediate reactions to piperacillin-tazobactam. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3175–3177.
- [172] Campanón-Toro MV, Moreno EM, Gallardo A, et al. Sensitization phenotypes in immediate hypersensitivity to cephalosporins: A cluster analysis study. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 32: 479–481.
- [173] Sendín-Hernández MP, Ávila-Zarza C, Sanz C, et al. Cluster Analysis Identifies 3 Phenotypes within Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 955-961.e1.
- [174] Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 411–418.
- [175] Christiansen IS, Krøigaard M, Mosbech H, et al. Clinical and diagnostic features of perioperative hypersensitivity to cefuroxime. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2015; 45: 807–814.
- [176] Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2008; 38: 185–190.
- [177] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001–1006.
- [178] Gaspar-Marques J, Finelli E, Martins PC, et al. Piperacillin-tazobactam anaphylaxis: a rare cause of occupational disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018; 50: 89–91.
- [179] Rank MA, Park MA. Anaphylaxis to piperacillin-tazobactam despite a negative penicillin skin test. *Allergy* 2007; 62: 964–965.

[180] Venter C, Maslin K, Zhang H, et al. Use of cluster analysis to characterize patterns of sensitization in childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 644–648.

[181] Li J, Green SL, Krupowicz BA, et al. Cross-reactivity to penicillins in cephalosporin anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2019; 123: e532–e534.

[182] Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Courtney L, et al. Assessment of the Frequency of Dual Allergy to Penicillins and Cefazolin: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2021; 156: e210021.

Anexos

Anexo I: Datos bibliográficos y bibliométricos de los artículos que forman el compendio

Se incluyen los artículos en el orden cronológico de publicación:

Sensitization phenotypes in immediate reactions to piperacillin-tazobactam

Revista: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, in Practice

- Tipo de publicación: Artículo original
- Factor de impacto: 11,022

Clasificación: Alergología Q1: 3/28

Sensitization phenotypes in immediate hypersensitivity to cephalosporins: a cluster analysis study

Revista: Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology

- Tipo de publicación: Artículo original
- Factor de impacto: 8,185

Clasificación: Alergología Q1: 5/28

Changes in sensitization patterns in the last 25 years in 619 patients with confirmed diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to beta-lactams

Revista: Biomedicines

- Tipo de publicación: Artículo original
- Factor de impacto: 5,612

Clasificación: Medicina Q2: 99/238

Anexo II: Texto completo de los artículos del compendio

Se incluye el texto completo de los artículos publicados, manteniendo el formato original de la publicación, en el orden cronológico en el que fueron publicados.

- Sensitization phenotypes in immediate reactions to piperacillin-tazobactam
- Sensitization phenotypes in immediate hypersensitivity to cephalosporins: a cluster analysis study
- Changes in sensitization patterns in the last 25 years in 619 patients with confirmed diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to beta-lactams

PRACTITIONER'S CORNER
SHORT COMMUNICATIONS

Sensitization Phenotypes in Immediate Hypersensitivity to Cephalosporins: A Cluster Analysis Study

Campanón-Toro MV¹, Moreno EM^{1,2,3,4}, Gallardo A¹, Ávila CA^{2,5}, Moreno V⁶, Laffond E^{1,2,3}, Gracia-Bara MT^{1,2}, Muñoz-Bellido FJ^{1,2,3}, Martín C¹, Macías EM^{1,2,3}, Sobrino M^{1,2}, Arriba S^{1,2,3}, Castillo R¹, Dávila I^{1,2,3,4}

¹Allergy Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

²IBSAL (Institute for Biomedical Research of Salamanca), Salamanca, Spain

³Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, Salamanca Medical School, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁴RETIC de Asma, Reacciones adversas y Alérgicas (ARADYAL), Madrid, Spain

⁵Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁶Department of Computer Science and Automation, University of Salamanca, Spain

J Invest Allergol Clin Immunol 2022; Vol. 32(6): 479-481
doi: 10.18176/jiaci.0785

Key words: β -lactam. Cephalosporins. Cluster. Phenotypes. Cross-reactivity.

Palabras clave: Betalactámico. Cefalosporinas. Clúster. Fenotipos. Reactividad cruzada.

Reactions to cephalosporins are increasing owing to the widespread use of these agents [1]. Cephalosporins, particularly cefazolin, are among the most frequent causes of perioperative anaphylaxis [2,3]. Cross-reactivity between cephalosporins and other β -lactams is constantly evolving. In most cases, cross-reactivity can be explained by identical or similar R1 side chains [4,5]. However, other studies concerning cross-reactivity among β -lactams found that the risk of developing a reaction does not depend only on the structural similarities between side chains [6,7], thus indicating the possibility of coexisting sensitivity to other drugs in the family.

Hierarchical cluster analysis has been used to identify phenotypes. We postulate that cluster analysis applied to patients with hypersensitivity to cephalosporins could reveal cephalosporin hypersensitivity phenotypes. Therefore, we applied hierarchical cluster analysis to identify phenotypic subgroups.

We retrospectively analyzed patients aged ≥ 14 years with suspected, immediate allergic reactions to cephalosporin between 1995 and 2019.

Diagnosis of allergy to β -lactams, including cephalosporins, has been based on our departmental protocol since 1995, with readjustments as successive guidelines were published [5,8]. Briefly, patients with suspected immediate hypersensitivity to β -lactams are managed based on a medical history and skin tests (STs). STs are performed with penicillin reagents and cephalosporins at recommended nonirritant concentrations [5]. If STs are negative, the patients undergo controlled drug provocation tests (DPTs). If the clinical history is suggestive and more than 6 months have elapsed between reaction and diagnosis, STs and DPTs are repeated 3 weeks later.

Continuous data were summarized as mean (SD), and categorical data as count (%). The analysis was performed using complete linkage clustering. We included 10 variables: sex, age, time from the reaction to the allergy evaluation, culprit cephalosporin, type of reaction, atopy, positive STs with major/minor penicillin determinants, positive STs with amoxicillin, positive STs with the eliciting cephalosporin, and positive STs with other cephalosporins.

Group comparisons were performed using the Fisher exact test with a post hoc Bonferroni adjustment. Statistical analyses were performed using SPSS software, Version 26 (IBM Corp).

Of 178 patients with suspected immediate allergic reactions to cephalosporins, 85 (47.8%) were diagnosed with immediate allergy (Supplementary Fig. 1). Concerning patients with confirmed diagnosis, the mean age was 47.52 (1.79) years (median, 47.5), and 56.5% were female. Second-generation cephalosporins were the most frequently involved cephalosporins, reaching 44.7% of cases, followed by third-generation cephalosporins in 27.1%, first-generation cephalosporins in 27.1%, and fourth-generation cephalosporins in only 1.2%. Concerning reactions, 52.9% of patients had urticaria/angioedema and 47.1% anaphylaxis.

Of 85 patients diagnosed with immediate hypersensitivity, 67 (78.8%) had positive ST results, and 18 (21.2%) had positive DPT results with the suspected cephalosporin. Of the 67 patients with positive STs, 10 (14.9%) had positive ST results with penicilloyl poly-L-lysine/benzylpenicilloyl-octa-L-lysine, minor determinant, or benzylpenicillin, and 8 (11.9%) had positive ST results with amoxicillin (Supplementary Table 1). Fifty-nine patients (69.4%) had positive STs with the suspected cephalosporin, and exclusively with the culprit cephalosporin in 47 cases (55.3%). In 66 patients, cephalosporins other than the eliciting ones were tested. Eleven patients (16.7%) had positive STs with cephalosporins other than that involved. In 8 of the 11 patients, STs were positive with cephalosporins with identical or similar R1 side chains (Supplementary Table 1).

Cluster analysis identified 3 clusters (Supplementary Fig. 2). The clinical characteristics and diagnoses are shown in the Table.

Table. Clinical Characteristics of Clusters

Characteristics	Cluster A (n=25)	Cluster B (n=54)	Cluster C (n=6)
Females, No. (%)	18 (72.0)	26 (48.1)	4 (66.7)
Mean (SD) age, y	49.92 (16.61)	46.47 (16.40)	39.25 (3.326)
Cephalosporins, No. (%)			
Cefazolin	18 (72.0)	0	0
Cephalexin	1 (4.0)	0	0
Cefadroxil	3 (12.0)	0	0
Cefaclor	3 (12.0)	2 (3.7)	0
Cefonicid	0	4 (7.4)	0
Cephalothin	0	0	1 (16.7)
Cefuroxime	0	28 (51.9)	1 (16.7)
Ceftriaxone	0	11 (20.4)	0
Cefotaxime	0	5 (9.3)	1 (16.7)
Cefixime	0	3 (5.6)	3 (50.0)
Cefepime	0	1 (1.9)	0
Type of reaction, No. (%)			
Urticaria	17 (68.0)	28 (51.9)	0
Anaphylaxis	8 (32.0)	26 (48.1)	6 (100.0)
Mean (SD) time since reaction to study, mo	26.64 (46.28)	7.37 (19.29)	65.67 (144.45)
Atopy, No. (%)	4 (16.0)	6 (11.1)	1 (16.7)
Positive STs with penicillin determinants, No. (%)	2 (8.0)	5 (9.3)	5 (83.3)
Positive STs with AX, No. (%)	3 (12.0)	2 (3.7)	4 (66.7)
Positive STs with the culprit cephalosporin, No. (%)	15 (83.3)	41 (78.8)	3 (10.0)
Positive STs with other cephalosporins, No. (%)	1 (4.0)	8 (13.8)	2 (50.0)

Abbreviation: AX, amoxicillin; ST, skin test.

Cluster A comprised 25 patients, of whom most were female and 18 experienced reactions to cefazolin. Only 2 patients with reactions to cefazolin had positive STs with penicillins. No patients had positive ST results with other cephalosporins. This cluster could comprise a phenotype with selective hypersensitivity to cefazolin.

In cluster B (n=54), sensitization was mainly to second- and third-generation cephalosporins, with 9.3% and 16.7% sensitized to penicillin determinants and other cephalosporins, respectively. This cluster could constitute second and third cephalosporin hypersensitivity phenotypes.

Cluster C was the least frequent (n=6) and was characterized by the longest time from reaction to study ($P=.009$). All patients had experienced anaphylaxis ($P<.0001$). STs with penicillin determinants and amoxicillin were positive in 5 and 4 patients, respectively ($P<.0001$), and 2 of the 4 patients had positive ST results to other cephalosporins. This cluster could be an extended-sensitization hypersensitivity phenotype.

We evaluated 178 patients with a clinical history of immediate reactions to cephalosporin. Reactions were confirmed in 47.7%. This figure is similar to others published elsewhere [4,9].

The negative predictive value of STs with cephalosporins is not well established; therefore, DPTs with the culprit cephalosporin are recommended to confirm or rule out the diagnosis of allergy [5]. In our study, DPTs confirmed immediate hypersensitivity to cephalosporins in 21.2% of patients, which is similar to findings from other studies [4,10].

Cluster analysis has been used to identify asthma phenotypes [11], chronic rhinosinusitis endotypes [12], and sensitization patterns in atopic children [13]. However, no studies have used multivariate analysis to classify drug hypersensitivity. The present study sought to assess whether different clusters can be identified in patients with immediate hypersensitivity to cephalosporins.

Three clusters were identified (Table). Cluster A included all patients with reactions to cefazolin, of whom about 90% were selective reactors. Several studies have confirmed side chain specificity in patients with immediate hypersensitivity to cefazolin [14]. Cluster B included reactions predominantly due to the second-generation cephalosporin cefuroxime and most reactions to third-generation cephalosporins. Selective sensitization to the suspected cephalosporin was predominant. Sensitization to cephalosporins other than the eliciting cephalosporin seemed related to the similarity of the R1 side chain, as previously described [4,5]. Cluster C included patients with anaphylaxis and positive STs with penicillins and other cephalosporins, possibly owing to cross-reactivity or cosensitization [5]. Furthermore, the time from reaction to study in cluster C was longer than in the other clusters, consistent with the results of a study evaluating the evolution of STs in patients with immediate cephalosporin hypersensitivity [15], in whom patients sensitized to penicillins were most likely to maintain positive ST results. Although the number of patients was small, the cluster included patients with severe reactions.

The main limitations of our study are its retrospective nature and the fact that the cephalosporins tested throughout the study period varied. Prospective studies should be carried out with larger samples. We suggest that better characterization of sensitization clusters could aid in clinical diagnosis and risk stratification.

Funding

The authors declare that no funding was received for the present study.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi25-35.
2. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(5):350-6.
3. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:101-5.e1.
4. 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;117:404-10.
5. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75:1300-15.
6. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2004;141:16-22.
7. 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;136:685-91.
8. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58:961-72.
9. Yuson C, Kumar K, Le A, Ahmadie A, Banovic T, Heddle R, et al. Immediate cephalosporin allergy. *Intern Med J.* 2019;49:985-93.
10. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1234-42.
11. Sendin-Hernández MP, Avila-Zarza C, Sanz C, García-Sánchez A, Marcos-Vadillo E, Muñoz-Bellido FJ, et al. Cluster Analysis Identifies 3 Phenotypes within Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:955-61.
12. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.
13. Venter C, Maslin K, Zhang H, Kaushal A, Terry W, Patil VK, et al. Use of cluster analysis to characterize patterns of sensitization in childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:644-8.
14. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagendorens MM, Ebo DG, et al. Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1232-6.
15. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy.* 2014;69(6):806-9.

■ Manuscript received December 29, 2021; accepted for publication January 20, 2022.

Esther Moreno

Allergy Department
University Hospital of Salamanca
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca, Spain
E-mail: emrodilla@usal.es

Tabla 22. Tabla suplementaria con las características de los pacientes del estudio de clústeres

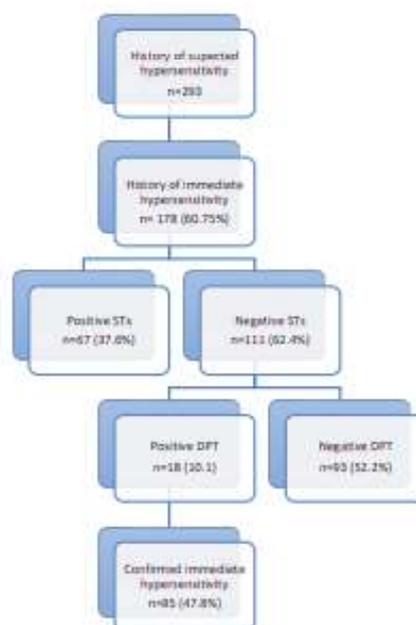
SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1. Clinical characteristics and results of the allergy evaluation

SEX	AGE	CEPHALOSPORIN	LATENCY (min)	REACTION	SKIN TESTS				TOLERATED BETA-LACTAM
					BP-OL/MD/BP	AX	INVOLVED CEPHALOSPORIN	OTHER CEPHALOSPORINS	
1	F	40	Cefazolin	15	Urticaria	(+)	(-)		
2	F	46	Cefazolin	60	Urticaria	(+)	(+)		ND
3	F	50	Cefazolin	10	Anaphylaxis	(+)	(+)		ND
4	F	80	Cefazolin	UK	Anaphylaxis	(+)	(+)		ND
5	F	48	Cefazolin	2	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime
6	F	53	Cefazolin	5	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime AX/cefuroxime
7	F	34	Cefazolin	1	Anaphylaxis	(+)	(-)		(-) Cefuroxime AX/cefuroxime
8	F	78	Cefazolin	1	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime AX/cefuroxime
9	F	62	Cefazolin	15	Urticaria	(+)	(+)		ND
10	M	55	Cefazolin	5	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime
11	F	53	Cefazolin	5	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime AX/cefuroxime
12	F	43	Cefazolin	50	Anaphylaxis	(+)	(+)		(-) Cefuroxime AX/cefuroxime
13	M	35	Cefazolin	15	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime AX/meropenem
14	M	73	Cefazolin	15	Urticaria	(+)	(-)		(-) Cefuroxime AX/meropenem
15	M	51	Cefazolin	5	Anaphylaxis	(+)	(+)		(-) Cefuroxime
16	F	30	Cefazolin	UK	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime AX/cefuroxime
17	F	70	Cefazolin	5	Anaphylaxis	(+)	(+)		(-) Cefuroxime
18	M	70	Cefazolin	1	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime/ceftriaxone AX/cefuroxime/ceftriaxone Cefuroxime
19	M	30	Cephalexin	20	Urticaria	(+)	(+)		(-) Cefuroxime
20	M	69	Cefadroxil	22	Urticaria	(+)	ND		(-) Cefazolin
21	F	40	Cefadroxil	30	Urticaria	(+)	(-)		(-) Cefazolin
22	F	42	Cefadroxil	45	Urticaria	(+)	(-)		(-) Cefazolin
23	F	62	Cephalothin	15	Anaphylaxis	(+)	(+)		(-) Cefuroxime (+) Cefotaxime
24	F	37	Cefaclor	20	Anaphylaxis	(+)	(-)		(+) Cefotaxime/ceftriaxone (-) Cefazolin
25	F	17	Cefaclor	120	Urticaria	(+)	(-)		(-) Cefazolin/cefuroxime/ceftriaxone
26	F	16	Cefaclor	180	Urticaria	(+)	(+)*		(-) Cefuroxime
27	F	15	Cefaclor	30	Anaphylaxis	(+)	(-)		(-) Cefazolin/Cefuroxime AX/meropenem
28	F	46	Cefaclor	30	Urticaria	(+)	ND		(-) Cefuroxime/ceftriaxone
29	M	57	Cefonicid	UK	Anaphylaxis	(+)	(-)		(-) Cefazolin

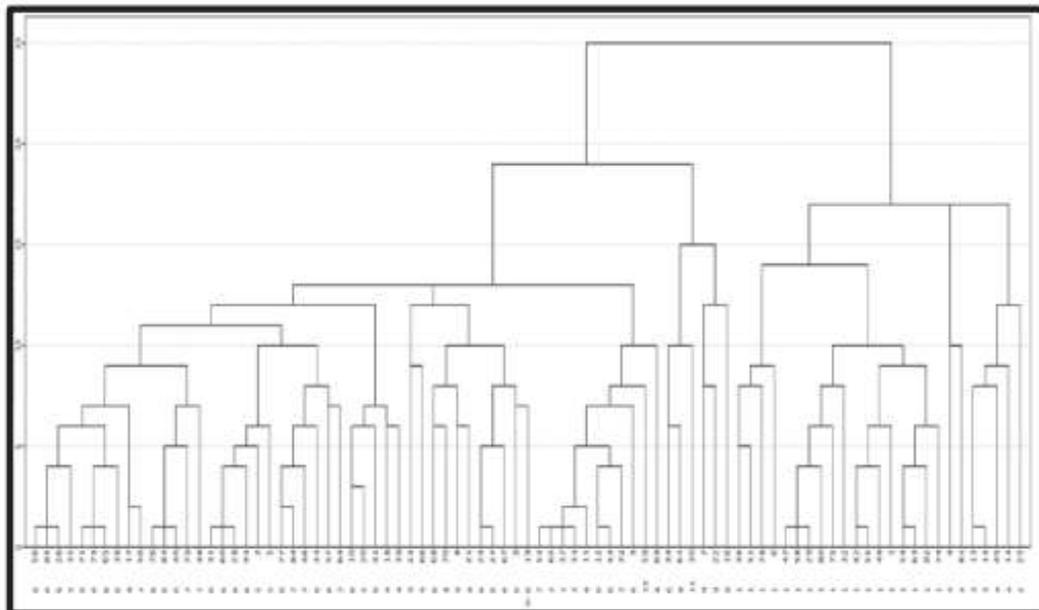
SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary figure 1. Flowchart of the allergy study



STs, skin tests; DPT, drug provocation test

Supplementary figure 2. Cluster dendrogram



Article

Changes in Sensitization Patterns in the Last 25 Years in 619 Patients with Confirmed Diagnoses of Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactams

María del Valle Campanón Toro ^{1,2}, Esther Moreno Rodilla ^{1,3,4,5,4}, Alicia Gallardo Higuera ^{1,3}, Elena Laffond Yges ^{1,3,4,5}, Francisco J. Muñoz Bellido ^{1,3,4}, María Teresa Gracia Bara ^{1,3}, Cristina Martín García ^{1,3}, Vidal Moreno Rodilla ⁶, Eva M. Macías Iglesias ^{1,3}, Sonia Arriba Méndez ^{1,3,4}, Miriam Sobrino García ^{1,3} and Ignacio Dávila ^{1,3,4,5}



Citation: Campanón Toro, M.d.V.; Moreno Rodilla, E.; Gallardo Higuera, A.; Laffond Yges, E.; Muñoz Bellido, F.J.; Gracia Bara, M.T.; Martín García, C.; Moreno Rodilla, V.; Macías Iglesias, E.M.; Arriba Méndez, S.; et al. Changes in Sensitization Patterns in the Last 25 Years in 619 Patients with Confirmed Diagnoses of Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactams. *Biomedicines* 2022, 10, 1535. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071535>

Academic Editors: Shuen-In Hung, Wen-Hung Chung, Bruce Carleton and Elizabeth J. Phillips

Received: 30 April 2022
Accepted: 25 June 2022
Published: 28 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Allergy Service, University Hospital of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; mvallect@gmail.com (M.d.V.C.T.); agallardoh@saludcastillayleon.es (A.G.H.); mlaffond@saludcastillayleon.es (E.L.Y.); fjbellido@saludcastillayleon.es (F.J.M.B.); mtgracia@saludcastillayleon.es (M.T.G.B.); emartingarci@saludcastillayleon.es (C.M.G.); emacias@saludcastillayleon.es (E.M.M.I.); sdearriba@saludcastillayleon.es (S.A.M.); miriamsobrino@saludcastillayleon.es (M.S.G.); idg@usal.es (I.D.)
- ² Allergy Service, Llerena-Zafra Hospital, 06300 Zafra, Spain
- ³ IBSAL (Institute for Biomedical Research of Salamanca), 37007 Salamanca, Spain
- ⁴ Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, Salamanca Medical School, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
- ⁵ RETIC de Asma, Reacciones Adversas y Alérgicas (ARADYAL), 28040 Madrid, Spain
- ⁶ Department of Computer Science and Automatic, University of Salamanca, 37008 Salamanca, Spain; vmoreno@usal.es
- * Correspondence: emrodilla@usal.es

Abstract: Beta-lactam (BL) drugs are the antibiotics most prescribed worldwide due to their broad spectrum of action. They are also the most frequently implied in hypersensitivity reactions with a known specific immunological mechanism. Since the commercialization of benzylpenicillin, allergic reactions have been described; over the years, other new BL drugs provided alternative treatments to penicillin, and amoxicillin is now the most prescribed BL in Europe. Diagnosis of BL allergy is mainly based on skin tests and drug provocation tests, defining different sensitization patterns or phenotypes. In this study, we evaluated 619 patients with a confirmed diagnosis of BL-immEDIATE allergy during the last 25 years, using the same diagnostic procedures with minor adaptations to the successive guidelines. The initial eliciting drug was benzylpenicillin, which changed to amoxicillin with or without clavulanic acid and cephalosporins in recent years. In skin tests, we found a decrease in sensitivity to major and minor penicillin determinants and an increase in sensitivity to amoxicillin and others; this might reflect that the changes in prescription could have influenced the sensitization patterns, thus increasing the incidence of specific reactions to side-chain selective reactions.

Keywords: beta-lactam; drug allergy; skin tests; immediate hypersensitivity reactions; sensitization patterns; drug provocation test

1. Introduction

Beta-lactam (BLs) antibiotics are one of the drugs most frequently prescribed for infections and the most common cause of drug-induced immediate hypersensitivity reactions (HSR) [1,2]. Since the commercialization of benzylpenicillin (BP), it has been widely used; over time, the development of new BLs provided therapeutic alternatives in infections, and amoxicillin (AX) is now the drug most prescribed in Europe [3,4].

BP and ampicillin (AMP) were the first BLs, marketed in the 1950 and 1960s, respectively [5] and the first causing HSRs, as they were the most used antibiotics in Europe and also in the United States until the 1980s [6–8]. From 1975 when it first appeared, AX had

begun to be prescribed due to its easy administration; thus it became the most frequently administered antibiotic, either alone or in combination with clavulanic acid (CLV), and displaced BP as the most widely used [6]. Additionally, a diversity of cephalosporins started to become an alternative treatment in several indications, mainly against resistant microorganisms and changing trends in antibiotics prescriptions [9].

The first published BL allergy studies showed similar sensitization profiles, with a high percentage of positive skin test (STs) results to major and minor BP determinants (Penicilloyl poly-L-lysine (PPL) and minor determinant mixture (MDM)) [10,11]. These patients were commonly sensitized to the BL ring and needed to avoid all BLs. Several years after introducing the new penicillin and cephalosporins to the market, changes in sensitization profiles were detected, and a higher heterogeneity in ST results was found. In addition to sensitization to the BL ring, there were also responses due to similarity in the R1 side chains and selective reactions to different BLs [12–14]. Such different sensitization profiles made it advisable to test a higher number of determinants to achieve an adequate diagnosis and to advise for future treatment. Studies adding AX to STs in diagnosing BL allergy found it the most frequently positive BL [13,15,16], with selective responses in a significant percentage of cases [17,18]. Moreover, testing CLV and different cephalosporins has become essential in diagnosing patients with allergic reactions because of increased ST sensitivity [16,19–21].

Drug prescription trends, and consequently, ST results, and profiles vary among countries [22,23]. Thus, the frequency of use of each drug is related to the frequency of causing HSRs and determines different sensitization profiles or phenotypes [8,18]. Patients with immediate reactions to BLs can be allergic to several antibiotics, a subgroup of drugs with side-chain similarities, or just a single drug. Nonetheless, avoiding all BLs when penicillin or cephalosporin allergy is suspected remains a prevalent practice despite the study results of sensitization profiles. Avoiding all BLs represents a significant public health issue [24–27] with well-documented consequences, including greater use of second-line antibiotics, increasing antibiotic-resistant infections, more adverse effects, more extended hospitalization, hospital re-admissions, and higher costs. An accurate study of reactions and sensitization profiles allows avoidance of allergy reactions due to cross-reactivity or too broad avoidance recommendations, ensuring an optimized use of the medicines [28–31].

Even though new diagnostic methods are gaining importance in the diagnosis of drug HSRs [2,8,27,29,32], not only by the development of different *in vitro* studies but also by predicting models, STs are still one of the most reliable tools to diagnose patients in daily practice [14,29,33,34]. Since the sensitivity and specificity of STs are suboptimal, drug provocation tests (DPTs) are also needed to achieve diagnosis in many cases [28,29]. This study aims to describe the different sensitization profiles in a large group of patients using ST results and DPTs and analyze whether the changing trends in drug prescription have influenced and changed sensitization profiles.

2. Material and Methods

We retrospectively searched our database for all patients older than 14 years who were evaluated in our allergy department at a Spanish public hospital with suspected BL allergy between 1995 and 2020. We collected those with a confirmed diagnosis of immediate hypersensitivity to one or more BL in database performed with SPSS software, version 26 (IBM corporation, Armonk, NY, USA). Patients were included if they suffered an immediate reaction after BL administration, which occurred in the first 6 h after drug administration. Only reactions characterized by urticaria, angioedema (AE), or both, or anaphylaxis were included, the latter being diagnosed according to criteria proposed by Sampson et al. [35]. The study was performed following the requirements expressed in the Declaration of Helsinki and the current Spanish legislation on the conduct of observational studies (Royal Decree 957/2020, 3 November) and the Law 14/2007 on Biomedical Research.

2.1. Allergy Workup

Diagnosis of BL HSRs has been protocolized in our allergy department since 1995 and adapted to successive guidelines [34,36,37]. First, a thorough clinical history was conducted on patients, collecting a detailed description of symptoms and circumstances of the reaction, implied drug, date of reaction or reactions, and other possible similar drugs tolerated after the reaction. A blood sample was drawn when the allergist in charge of the patient so decided. *In vivo* studies began with STs to different reagents (see below in Skin Tests). If STs were negative, patients underwent controlled DPTs. If the clinical history highly suggested HSR and the reaction occurred more than six months before the study, STs and DPTs were repeated after three weeks. Exclusion criteria were pregnancy, beta-blocker drug use, and severe renal, cardiovascular, or respiratory disease. Written informed consent was obtained from all patients before starting the allergy workup. For minor patients, written informed consent was obtained from both the parents and the minor.

2.2. Detection of Total and Specific IgE in Serum

Serum total IgE and specific IgE assays with penicilloyl G, penicilloyl V, ampicilloyl, amoxicilloyl, and cefaclor using ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden, now Thermo Fisher Scientific) were performed when the allergy specialist in charge of the patient so considered. A value of 0.35 kUA/L or greater was considered positive.

2.3. Skin Tests (STs)

All STs were performed as previously described [38], using PPL (Penicilloyl poly-L-lysine) and MDM (minor determinant mixture) (both from Allergopen; Allergopharma-JGKG, Reinbek, Germany) until 2006; and BP-OL (0.04 mg/mL) and MD (minor determinant) (0.5 mg/mL) (both, respectively, Benzylpenicilloyl-octa-L-lysine and benzylpenilloate, from DAP- Diater, Madrid, Spain) were performed afterward. BP 10,000 UI and AX 20 mg/mL were tested as well. After 2006, we also included cefuroxime 2mg/mL and meropenem (1 mg/mL) [29,37]. STs with other cephalosporins with similar and different side chains were performed on several patients. After 2013, as recommended by [37] in the case of cephalosporins, the concentration of 20 mg/mL also was tested if STs with 2 mg/mL were negative. For BL, other than the ones mentioned above, the concentrations used were those referred to in the bibliography.

First, reagents were skin tested by prick (SPT) on the volar forearm and considered positive when a wheal larger than 3 mm diameter with surrounding erythema was present after 20 min. If negative, intradermal tests (IDTs) were performed and considered positive if the initial wheal diameter increased 3 mm or more with surrounding erythema after 20 min. Positive results in one or more reagents were considered diagnostic [29].

2.4. Drug Provocation Tests (DPTs)

If skin tests were negative, patients underwent a DPT with the suspected BL in a single-blind placebo-controlled challenge. Increasing doses (1/8-1/4-1/2-1/2 of a full dose), according to the local protocol DPT, were administered at 45 min intervals [29,30].

2.5. Re-Evaluation of Negative Patients

When STs and DPT with the eliciting BL were negative, and reaction occurred more than six months before the study, the study was repeated three weeks later using the same protocol.

2.6. Statistical Analyses

Clinical data of patients, information about reaction and drug implications, and diagnostic performance results were collected. The normal distribution of the results was checked by the Kolmogorov–Smirnov test, with the result that our sample of patients does not follow a normal distribution. Continuous data were summarized as mean, median, and

standard deviations, and categorical data were expressed in count values (%). The sample was divided into four groups according to quartiles relative to the reaction date.

Statistical analyses and quartiles were performed using SPSS software, version 26 (IBM corporation, Armonk, NY, USA). Correlation comparisons were made with Fisher's exact test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results

Between 1995 and 2020, 619 patients were diagnosed with immediate hypersensitivity to BIs. The sample was divided into four quartiles according to the date of the reaction. The groups were as follows: Q1: 1950–1995 (144 patients); Q2: 1996–2004 (165 patients); Q3: 2005–2011 (144 patients); and Q4: 2012–2020 (163 patients). Characteristics of patients and reactions are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of the patients, drug involved, and results of diagnostic procedures.

Characteristics	Period				Total	Statistical Significance Difference between Groups
	Q1 1950–1995	Q2 1996–2004	Q3 2005–2011	Q4 2012–2020		
Patients, n	144	165	144	163	619	NA
SEX, n (%)						
Men	64 (44.4)	74 (44.8)	62 (43.1)	74 (45.4)	274 (44.3)	n.s.
Women	80 (55.6)	91 (55.2)	82 (56.9)	89 (54.6)	345 (55.7)	n.s.
AGE, n					n = 526	
median ± SD	43.13 ± 16.99	44.12 ± 18.05	46.32 ± 18.34	50.36 ± 17.09	46.57	<0.0001
TIME UNTIL STUDY (months)						
mean ± SD	161.43 ± 148.89	23.82 ± 46.17	7.28 ± 12.57	5.39 ± 7.70	35.5 ± 82.8	<0.0001 [†]
REACTION, n (%)					n = 619	
Urticaria, angioedema or both	99 (68.8)	91 (55.2)	97 (67.4)	79 (48.5)	368 (59.5)	n.s.
Anaphylaxis	45 (31.3)	74 (44.8)	47 (32.6)	84 (51.5)	251 (40.5)	n.s.
IMPLIED DRUG, n (%)					n = 619	
BP	48 (33.3)	5 (3)	2 (1.4)	0	55 (8.9)	<0.0001
AX	66 (45.8)	75 (45.5)	54 (37.5)	48 (29.4)	243 (39.4)	0.007
AX-CLV	7 (4.9)	46 (27.9)	65 (45.1)	70 (42.9)	188 (30.5)	<0.0001
First-G. cephalosporins	6 (4.2)	7 (4.2)	6 (4.2)	9 (5.5)	28 (4.5)	n.s.
Second-G. cephalosporins	5 (3.5)	10 (6.1)	7 (4.9)	18 (11)	40 (6.5)	0.038
Third-G. cephalosporins	0	10 (6.1)	6 (4.2)	12 (7.4)	28 (4.5)	0.002
PPZ-TZB	0	2 (1.2)	1 (0.7)	4 (1.8)	7 (1.1)	n.s.
Cloxacillin	3 (2.1)	10 (6.1)	2 (1.4)	2 (1.2)	17 (2.8)	0.047
Unknown	9 (6.3)	0	1 (0.7)	0	10 (1.6)	<0.0001
DIAGNOSIS, n (%)					n = 619	
sIgE	1 (0.6)	1 (0.6)	7 (4.9)	6 (3.8)	15 (2.4)	0.032
SPT	28 (17.9)	37 (22.2)	17 (11.2)	23 (14.5)	105 (17)	0.051
IDT	84 (53.8)	104 (62.3)	97 (67.4)	101 (63.5)	385 (62.2)	n.s.
DPT	11 (7.6)	11 (6.7)	13 (9.0)	24 (14.7)	59 (9.6)	0.064
Re-SPT	3 (1.9)	6 (3.6)	0	0	9 (1.5)	0.016
Re-IDT	26 (16.8)	5 (3.0)	11 (7.6)	6 (3.8)	43 (6.9)	<0.0001
Re-DPT	0	2 (1.2)	0	0	2 (0.3)	n.s.
SKIN TEST RESULTS, n positive (% from the number of patients in the quartile)						
PPL/MDM/BP	83 (57.6)	50 (30.3)	46 (32.8)	36 (22.1)	215 (34.7)	<0.0001
AX	45 (31.3)	89 (53.9)	73 (52.5)	85/161 (52.8)	292 (47.2)	<0.0001
Others	18 (12.5)	48 (29.1)	35 (24.3)	52 (31.9)	153 (24.7)	n.s.

BP: benzylpenicillin; AX: amoxicillin; CLV: clavulanic acid; G: generation; PPZ-TZB: piperacillin-tazobactam; SPT: skin prick tests; IDT: intradermal test; DPT: drug provocation test; sIgE: positive specific IgE ImmunoCAP; Re-SPT: re-evaluation skin prick tests; Re-IDT: re-evaluation intradermal tests; Re-DPT: re-evaluation drug provocation tests; NA: not applicable; n.s.: not significant. [†]: except from Q3 to Q4.

The mean age was 46.57 years old, with 345 females (55.7%) and 82 patients (13.5%) having atopy antecedents. There were notable differences among quartiles regarding the time between reaction and study, with a global mean of 47.20 ± 99.06 months. Concerning the types of reactions, 366 (59.4%) patients suffered from urticaria and/or AE, and 250 (40.6%) patients had anaphylaxis following BL administration. AX and AX-CLV were the most frequently involved BLs (39.6% and 30.4%, respectively), followed by cephalosporins (15.5%) and BP (8.9%).

It is noticeable how the proportion of reactions due to BP reduced over the years. Thus, it was the second drug most frequently involved in Q1 (33.3%), but its proportion drastically decreased to the last position in Q4 (0). The opposite trend was observed with AX, AX-CLV, and cephalosporins, which were more frequently implied from Q2 onward; AX and AX-CLV were most frequently used eliciting drugs in all groups, representing 70% of the total. Cephalosporins also considerably increased, varying from 7.7% of patients in Q1 to 23.9% in Q4.

Concerning diagnostic procedures, most patients were diagnosed by SPTs (17%) or IDTs (62.2%); DPTs were necessary for 9.6% of patients. In the re-evaluation study, SPTs were positive in 1.5% of total patients, IDTs in 7%, and DPTs in 0.3%. Only 2.4% of patients were diagnosed with a positive specific IgE.

3.1. Skin Tests Results

Regarding STs, penicillin reagents (PPL/MDM/BP) were positive in 215 patients of 612 tested (35.1% of total) and amoxicillin (AX) in 292 patients of 608 tested (48% of total). (Table 2).

When comparing quartiles, significant differences were found. Penicillin reagents were positive in 57.6% of patients in Q1, but the proportion progressively descended. Thus, in Q2, the proportion was 30.3%, and in Q3 and Q4, it was 32.9% and 22.1%, respectively. A significant correlation between quartiles and ST results was found (Fisher's test < 0.001) (Figure 1).

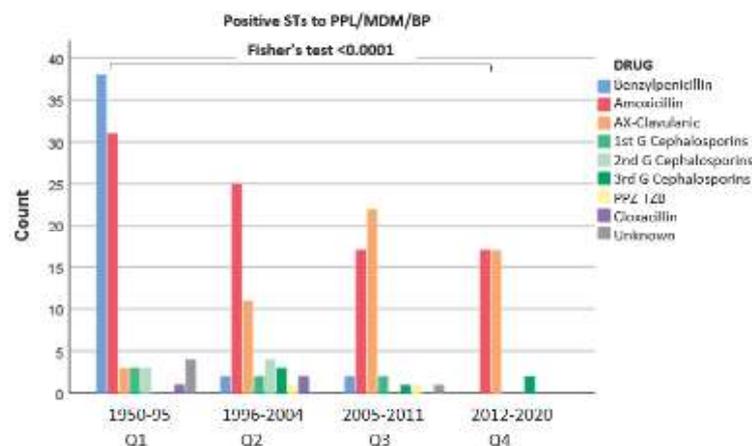


Figure 1. Positive STs with BP reagents related to the eliciting BL.

Table 2. Positive skin test results with the different reagents.

ST Results: n Positive/Performed (%)						
Period Reagent/Drug	Q1 1950–1995	Q2 1996–2004	Q3 2005–2011	Q4 2012–2020	Total	Statistical Significance Difference between Groups
n Patients	144	165	144	163		
PPL/MDM/BE, n positive/tested (%)						
BP	38/48 (79.1)	2/5 (40)	2/2 (100)	0/0	42/55 (76.36)	<0.0001
AX	31/66 (47)	25/75 (33.3)	17/52 (32.1)	17/48 (35.4)	90/241 (37.34)	n.s
AX-CLV	3/7 (42.9)	11/46 (23.9)	22/63 (34.9)	17/70 (24.3)	53/186 (28.49)	<0.0001
1st G Cephalosp.	3/6 (50)	2/7 (28.6)	2/6 (33.3)	0/9	7/28 (25)	n.s
2nd G Cephalosp.	3/5 (60)	4/10 (40)	0/7	0/18	7/40 (17.5)	n.s
3rd G Cephalosp.	0/0	3/10 (30)	1/6 (16.6)	2/12 (16.7)	6/28 (21.43)	n.s
PPZ-TZB	0/0	1/2 (50)	1/1 (100)	0/4	2/7 (28.57)	n.s
CLOX	1/3 (33.3)	2/10 (20)	0/2	0/2	3/17 (17.65)	n.s
Unknown	4/9 (44.4)	0/0	1/1 (100)	0/0	5/10 (50)	n.s
Total	83/144 (57.6)	50/165 (30.3)	46/140 (32.9)	36/163 (22.1)	215/612 (35.13)	
AMOXICILLIN, n positive/tested (%)						
BP	10/48 (20.8)	4/5 (80)	1/2 (50)	0/0	15/55 (27.3)	<0.0001
AX	27/66 (40.9)	56/75 (74.7)	39/52 (75)	38/47 (80.9)	160/240 (66.7)	n.s
AX-CLV	4/7 (57.1)	24/46 (52.2)	32/61 (52.5)	45/69 (65.2)	105/183 (57.4)	<0.0001
1st G Cephalosp.	2/6 (33.3)	1/7 (14.3)	1/6 (16.7)	1/9 (11.1)	5/28 (17.9)	n.s
2nd G Cephalosp.	0/5	1/10 (10)	0/7	0/18	1/40 (2.5)	n.s
3rd G Cephalosp.	0/0	2/10 (20)	0/6	1/12 (8.3)	3/28 (10.7)	n.s
PPZ-TZB	0/0	1/2 (50)	0/1	0/4	1/7 (14.3)	n.s
CLOX	0/3	0/10	0/2	0/2	0/17	n.s
Unknown	2/9 (22.2)	0/0	0/2	0/0	2/17 (11.8)	0.023
Total	45/144 (31.3)	89/165 (53.94)	73/139 (52.52)	85/161 (52.79)	292/608 (48.03)	
OTHER DETERMINANTS, n positive/tested (%)						
BP	3/3 (100)	0/0	0/0	0/0	3/3 (100)	0.001
AX	5/6 (83.3)	9/9 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	24/25 (96)	n.s
AX-CLV	2/2 (100)	10/14 (71.4)	13/14 (92.9)	13/15 (86.7)	38/45 (84.4)	n.s
1st G Cephalosp.	4/4 (100)	3/6 (50)	5/6 (83.3)	7/9 (77.8)	19/25 (76)	n.s
2nd G Cephalosp.	1/4 (25)	10/10 (100)	6/7 (85.7)	16/18 (88.9)	33/39 (84.6)	n.s
3rd G Cephalosp.	0/0	7/9 (77.7)	4/4 (100)	7/11 (63.6)	18/24 (75)	n.s
PPZ-TZB	0/0	0/0	0/0	2/4 (50)	2/4 (50)	n.s
CLOX	3/3 (100)	9/10 (90)	2/2 (100)	2/2 (100)	16/17 (94.1)	0.064
Unknown	NP	NP	NP	NP	NP	
Total	18/22 (81.8)	48/58 (82.8)	35/38 (92.1)	52/64 (81.3)	153/182 (84.1)	

BP: benzylpenicillin; AX: amoxicillin; CLV: clavulanic acid; G: generation; PPZ-TZB: piperacillin-tazobactam; CLOX: cloxacillin; NP: not performed; n.s.: not significant.

For AX ST results, Q1 had 31.3% positive STs, which was significantly lower than the proportion found in other quartiles (53.9% in Q2, 52.5% in Q3, and 52.7% in Q4). Therefore, a significant correlation between quartiles and STs results was found (Fisher's test < 0.001) (Figure 2).

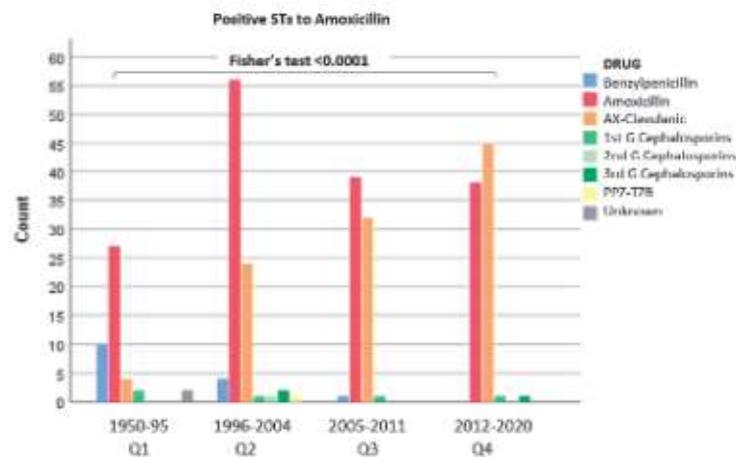


Figure 2. Positive STs with amoxicillin related to the eliciting BL.

Other BLs also were tested in 182 patients (29.4% of patients), yielding positive results in 152 (24.7%). The percentage of positive STs was 12.5% for Q1, whereas Q2, Q3, and Q4 showed similar proportions (29.1%, 24.3%, and 24.7%, respectively). It should be noted that the progressive increase in the number of patients who were tested with other BLs required years to be diagnosed, from 18 in Q1 to 52 in Q4. When comparing Q1 with the rest of the quartiles, a significant difference was found (Fisher's test $p < 0.0001$) (Figure 3).

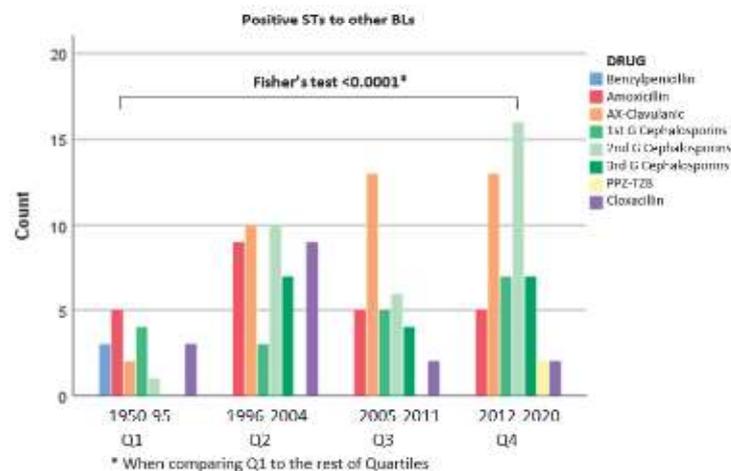


Figure 3. Positive STs to other BLs related to the eliciting BL.

Focusing on AX and AX-CLV, representing 39.6% and 30.4% of total patients, 240 patients had positive STs exclusively to AX (38.7% of total patients). Analyzing the differences by quartiles, in line with the increased frequency of AX as a triggering drug over the years, we found that 34 patients in Q1 (23.6%) had selective positive STs to AX. This percentage increased from Q2 onward, reaching 43.6%, 42.4%, and 43.6% in Q2, Q3, and Q4.

Concerning CLV, 30 patients had positive STs exclusively with CLV, being negative with AX and BP reagents; thus, CLV was the drug involved in 16% of patients who had

reactions with AX-CLV, representing 4.8% of the global sample. Our first patient with hypersensitivity to CLV suffered the reaction in 1994, and since then, the frequency has increased over the years; there were seven patients (4.2%) in Q2, ten patients (6.9%) in Q3, and 12 patients (7.4%) in Q4 that were diagnosed with selective CLV hypersensitivity reactions.

When we correlated positive skin test results to different reagents and antibiotics-implied reactions, we found a statistically significant correlation between positive skin tests with PPL./MDM/BP or AX and reactions related to the administration of BP and amoxicillin, respectively ($p < 0.0001$). Patients presented positive STs to penicillin reagents (PPL./MDM/BP) in 76.3% of patients who suffered reactions with BP and positive STs to AX in 62.6% of patients in which AX or AX/CLV was the implied drug. (Table 3).

Table 3. Patients with positive STs to implied drug.

Suspected Drug	Reagent Tested	TOTAL Patients n (%)
Benzylpenicillin	PPL./MDM/BP	42/55 (76.36)
Amoxicillin	Amoxicillin	160/240 (66.7)
AX-CLV	Amoxicillin	105/183 (57.4)
	CLV	38/45 (84.4)
1st G Cephalosporins	1st G Cephalosp.	19/25 (76)
2nd G Cephalosporins	2nd G Cephalosp.	33/39 (84.6)
3rd G Cephalosporins	3rd G Cephalosp.	18/24 (75)
PPZ-TZB	PPZ-TZB	2/4 (50)
Cloxacillin	CLOX	16/17 (94.1)

BP: benzylpenicillin; AX: amoxicillin; CLV: clavulanic acid; G: generation; PPZ-TZB: piperacillin-tazobactam; CLOX: cloxacillin.

Analyzing exclusively cephalosporin-positive patients, we observed high percentages of positive STs only for the culprit or related cephalosporins: 76% for first-generation cephalosporins, 84.6% for second-generation, and 75% for third-generation (Table 2). Analyzing the whole set of cephalosporins without classifying them by generation, we found that 57.3% of patients had negative STs to AX and BP reagents. This fact was particularly relevant for second-generation cephalosporins, with 72.5% of patients having positive STs just to the involved drug and negative to penicillin and AX reagents.

Finally, in the case of patients with positive STs with cloxacillin, 82.8% of them had positive STs only with cloxacillin, testing negative to the rest of the reagents. In the case of patients allergic to PPZ-TZB, two of seven had positive STs for PPZ-TZB but negative for other reagents (28.6%).

3.2. Results of Drug Provocation Tests

DPTs were necessary to achieve diagnosis in 61 patients (9.8%); 11 patients in Q1 (7.6%), 13 in Q2 (7.9%), 13 in Q3 (9%), and 24 in Q4 (14.7%). There were no significant differences among quartiles ($p = 0.1$), but a tendency to increase was observed. According to the culprit drug, DPTs were more frequently needed in patients with hypersensitivity to AX and AX-CLV (3.55% and 2.26%, respectively, of the total patients). In addition, considering all patients with hypersensitivity to cephalosporins, DPTs were required to diagnose in 3.07% of the total sample, the third in frequency (Table 2).

The reactions registered during DPTs were usually mild. Most patients presented only with skin affection (88.5%), U/AE the most frequent (78.7%), followed by other skin symptoms, such as unspecific rashes or itchy skin. Only four patients suffered anaphylactic reactions during DPTs, which represents 6.5% of patients diagnosed by DPTs and -0.65% of total patients with confirmed hypersensitivity; two patients had cough and urticaria, another one had urticaria and dyspnea, and the last one had hypotension and recovered within hours after routine treatment. None of these patients required intensive treatment or hospitalization due to reactions. There was no difference in the severity of reactions by patients previously referred to the study and those during DPTs.

3.3. Re-Evaluation of Negative Patients

Fifty-four patients (8.7% of 619 patients) were diagnosed during re-evaluation. The largest group belonged to Q1 (17.4%). In quartiles 2, 3, and 4, a positive re-evaluation was less frequently required (8.5%, 6.3%, and 3.7% of their patients, respectively). AX and AX-CLV were the most frequently involved drugs (44.4% and 29.6%, respectively), followed by BP (11.1%). When comparing groups and implied drugs, there were significant differences between Q1 and the rest of the quartiles aggregated as a group (Fisher's test $p < 0.01$).

4. Discussion

This study analyzes an extensive series of 619 patients with a confirmed diagnosis of immediate hypersensitivity to BLs over a twenty-five years period. We found that the sensitization pattern notably changed over the 25 years.

Concerning drugs involved in the reactions, we globally found AX and AX-CLV as the BLs most frequently involved in reactions (69.9% of patients), with cephalosporins in second place (15.5%), followed by BP (8.9%), cloxacillin, and PPZ-TZB. Cloxacillin reactions also were found in 2.8% of the patients.

These frequencies are similar to those of other case series described in European populations [5,12,16].

In 2001, Torres et al. studied 290 patients with confirmed immediate hypersensitivity to penicillin. They compared two five-year periods between 1985 and 1995; in the second lustrum, they observed an increase in AX as a culprit drug (77.7% of cases) and a decrease in the frequency of BP from 6.2 to 1.6% [22]. In our series, BP represented 33.3% of cases in Q1 (1950–95), with a progressive decrease in the following years, reaching 0 in Q4 (years 2012–2020). In a child prospective cohort studied between 1990 and 2009, it was found similar frequencies, with AX in 64.9% of cases and cephalosporins in 21.5% [39]. Schrüfer et al. [40] recently found a higher frequency of cephalosporins, representing 84.3% of cases in a German center.

Comparing the first patients studied in the 1990s with patients evaluated in recent years, changes in BLs involved in HSRs are appreciable. Thus, BPs have been moved from the first position in Q1 to last place in Q4, where no patient had received it. This change is notable from 1995 onward when AX became the most relevant drug, alone or with CLV. These data are related to changes in BL prescription habits. Thus, McCaig et al. [6] compared the antimicrobials prescribed between 1980 and 1992 in the United States and found an increasing trend in prescribing AX and cephalosporins and a decrease in penicillin prescription. Baggs et al. [41] also found the same trend between 2006 and 2012 among hospitalized patients. This change also has been observed in European populations [4,9], although with significant differences among different regions and countries. The latest publication by Bruyndonckx et al. [4] in 2021 lists the frequency of BLs prescribed in European centers sorting by country from 1997 to 2017, updating the previous ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) studies. It highlights the wide use of AX and AX-CLV, representing 34.8% and 45.9% of patients who received penicillin treatment, which was higher than before. AX-CLV represented more than 50% of total penicillin prescriptions in 11 of 30 countries analyzed. They also described a decrease in BP and other narrow-spectrum penicillin from 15.1% to 10.1% in 2017.

The same situation can be observed with cephalosporins, whose variety and use have increased over time and, therefore, have raised their involvement in hypersensitivity reactions. In our study, cephalosporins were the elicited drugs in 7.7% of cases in Q1, but they became 23.9% in Q4; these were mainly second-generation cephalosporins (11%). Versporten et al. [9] described a similar scenario concerning the use of cephalosporins in a European population, updating also the ESAC studies and listing from 1997 to 2017. Cephalosporin prescriptions represented 11.6% of antibiotic use—similar to previous years—but there was low use of first- and fourth-generation cephalosporins, while maintaining second-generation cephalosporins as the most frequently prescribed (73% of total cephalosporins), especially cefuroxime.

One of the purposes of this study was to analyze whether trend changes in prescribed BLs have influenced the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions. In this sense, we have observed that changes in the drugs involved in immediate reactions to BLs have influenced the sensitivity of skin tests. The role in diagnosis played by major and minor determinants of BP has decreased, while that of amoxicillin and, more recently, clavulanic acid and cephalosporins has progressively increased.

Concerning STs results, we observed a decrease over the years in the proportion of patients with positive STs with PPL, MDM, and BP. We detected a decrease from 57.6% of positivity in Q1 to just 22.1% in Q4. In agreement, Blanca et al. [36] described a decrease in the diagnostic sensitivity of PPL, MDM, and BP from 42.1% to 22.1%, compensated by an increase in the sensitivity of AX STs from 26% to 47.5%. Fernandez et al. [5] reported a sensitivity of ST with AX up to 45%. In our group, the positivity of AX STs was 52.8% in the Q4 patients. In the case of cephalosporins, we have previously described different sensitization profiles with different patterns of cross-reactivity and ST results [42]. In order to increase the diagnostic sensitivity of STs, cephalosporins were necessary to be tested for diagnosis, with percentages of positive results around 75% in the latest years. Kahn et al. reviewed cephalosporins ST sensitivity from different studies, finding 72–76% [43].

The change in the proportion of positive results confirms that BP determinants are no longer the most valuable reagents in diagnosing BL hypersensitivity, as proposed by other authors [22,36]. We also found increased sensitivity of STs by adding determinants, especially AX, CLV, and the cephalosporins involved in the reaction, as others have described before [29,37,44]. Currently, there is no commercial MDM and AX available for STs in the United States, making it difficult to standardize studies. STs with cephalosporins also have a limitation for parenteral preparations, mainly in the US [18,43].

These differences in ST results are related to the drugs involved, which vary in prescribing frequency among the groups. The changes in skin testing also reflect the increase in patients with selective reactions, with tolerance to other BLs, as described for AX, CLV, or cephalosporins, and contribute to the increased complexity of the study of BL hypersensitivity reactions [12,45,46]. Performing STs with extended batteries of reagents helped us find selective reactions and search for safe alternatives in our patients.

Despite the specificity of STs, DPT is the gold standard for confirming or excluding the diagnosis, including selective reactions and alternative BL for future use [28]. DPTs were still necessary in 9.8% of our case series, increasing their frequency from 7.6% in Q1 to 14.7% in Q4. Although there were no statistically significant differences among quartiles, the fact reinforces the tendency to increase DPTs because of the decrease in ST sensitivity, which may be due to more available BLs and more different sensitization profiles [5]. Christiansen et al. had a reaction rate of 34.8% when challenging patients with suspected cephalosporins when STs were negative [47], and Bousquet et al. described a similar rate of 30.7% of patients with positive DPTs [48]. Messaad et al. [49] had a lower rate, with 8.4% of patients diagnosed by DPTs, which is closer to ours. These broad differences may be due to the number of performed DPTs and heterogeneity in current practice, as postulated by Romano et al. [29,30]. A total of 6.5% of challenge tests developed an anaphylactic reaction in our patients, but all were mild anaphylaxis. Considering the global sample of 619 patients with confirmed BL hypersensitivity, only 0.65% developed an anaphylactic reaction, which seems to be a safe procedure.

Re-evaluation studies were positive in nearly 9% of patients. These results are similar to those of other groups, with figures varying from 2% to 27.9% [29,50,51]. Differences among quartiles in the number of re-evaluation studies needed, especially when comparing Q1 with the rest, can be related to the extended period between the reaction and the diagnostic study. In Q1, the mean was 161.4 months, while in other groups, means were significantly shorter; the lowest value corresponded to Q4 with 5.39 months (Table 1). These results reinforce the recommended guidelines that patients with old reactions and negative results in a first evaluation should be retested a few weeks later [29,36].

The main limitation of our study is the retrospective nature of the analysis, which might have some heterogeneity in some skin test results; although, it also reflects the constant evolution of allergy tests in beta-lactam hypersensitivity.

5. Conclusions

We present a large case series of patients with confirmed immediate reactions to BLs. We can conclude that changes in the pattern of use of some specific BLs in the frequency of prescribing antibiotics might be associated with changes in the sensitization patterns affecting the usefulness and sensitivity of diagnostic procedures.

The evaluation of the diagnostic studies of BL hypersensitivity is a field in constant evolution, which should be continuously monitored and updated to provide the most accurate diagnoses for patients. All countries should implement this monitoring due to the differences in drug use among regions. That also will contribute to classifying the patients better and using more accurate panels of STs, which also help harmonize study protocols. Better use of antibiotics ultimately results in a direct benefit to patients, thus contributing to improved use of health systems.

Author Contributions: Data curation E.M.R., V.M.R.; Formal analysis, M.d.V.C.T., E.M.R., A.G.H., E.L.Y., F.J.M.B., M.T.G.B., C.M.G., V.M.R.; Investigation, M.d.V.C.T. and E.M.R.; Supervision, E.M.M.L., S.A.M. and I.D.; Conception of the study: all authors; Design of the study, E.M.R. and I.D.; Data collection: M.d.V.C.T., E.M.R., A.G.H., E.L.Y., F.J.M.B., M.T.G.B., C.M.G., E.M.M.L., S.A.M., M.S.G. and I.D.; Analysis and interpretation, M.d.V.C.T., E.M.M.L. and I.D., V.M.R.; Drafting of manuscript and editing, M.d.V.C.T. and E.M.M.L., I.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study did not require ethical approval because it was a retrospective study.

Informed Consent Statement: Informed written consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: We thank the nursing staff of the Allergy Service for their collaboration in performing tests.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Florez, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. Antibióticos Betalactámicos. In *Farmacología Humana*, 4th ed.; Florez, J., Ed.; MASSON: Barcelona, Spain, 2004; pp. 1105–1127.
2. Bogas, G.; Mayorga, C.; Martín-Serrano, Á.; Fernández-Santamaría, R.; Jiménez-Sánchez, I.M.; Ariza, A.; Barrionuevo, E.; Posadas, T.; Salas, M.; Fernández, T.D.; et al. Penicillin and cephalosporin cross-reactivity: Role of side chain and synthetic cefadroxil epitopes. *Clin. Transl. Allergy* **2020**, *10*, 57. [\[CrossRef\]](#)
3. Bousquet, P.J.; Demoly, P.; Romano, A.; Aberer, W.; Bircher, A.; Blanca, M.; Brockow, K.; Pichler, W.; Torres, M.J.; Terreehorst, I.; et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy* **2009**, *64*, 194–203. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Bruyndonckx, R.; Adriaenssens, N.; Hens, N.; Versporten, A.; Monnet, D.L.; Molenberghs, G.; Goossens, H.; Weist, K.; Coenen, S. Consumption of penicillins in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J. Antimicrob. Chemother.* **2021**, *76* (Suppl. 2), ii14–ii21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Fernandez, T.D.; Mayorga, C.; Salas, M.; Barrionuevo, E.; Posadas, T.; Ariza, A.; Laguna, J.J.; Moreno, E.; Torres, M.J.; Doña, I.; et al. Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2017**, *10*, 671–683. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. McCaig, L.F.; Hughes, J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* **1995**, *273*, 214–219. [\[CrossRef\]](#)
7. Blanca, M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* **1995**, *50*, 777–782. [\[CrossRef\]](#)
8. Dona, I.; Barrionuevo, E.; Blanca-Lopez, N.; Torres, M.J.; Fernandez, T.D.; Mayorga, C.; Canto, G.; Blanca, M. Trends in hypersensitivity drug reactions: More drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2014**, *24*, 143–153.

9. Versporten, A.; Bruyndonckx, R.; Adriaenssens, N.; Hens, N.; Monnet, D.L.; Molenberghs, G.; Goossens, H.; Weist, K.; Coenen, S.; ESAC-Net Study Group. Consumption of cephalosporins in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J. Antimicrob. Chemother.* **2021**, *76* (Suppl. 2), ii22–ii29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Green, G.R.; Rosenblum, A.H.; Sweet, L.C. Evaluation of penicillin hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1977**, *60*, 339–345. [[CrossRef](#)]
11. Cadde, J.; Spence, M.; Wheeler, B.; Adkinson, N.F., Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* **1993**, *270*, 2456–2463. [[CrossRef](#)]
12. Silveira, A.M.; Gaspar, A.; Benito-García, F.; Couto, S.; Matias, J.; Chambel, M.; Morais-Almeida, M. Anaphylaxis to Clavulanic Acid: A 7-Year Survey. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2019**, *29*, 311–313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Rodríguez-Pena, R.; Antunez, C.; Martín, E.; Blanca-Lopez, N.; Mayorga, C.; Torres, M.J. Allergic reactions to beta-lactams. *Expert Opin. Drug Saf.* **2006**, *5*, 31–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Romano, A.; Valluzzi, R.L.; Caruso, C.; Zaffiro, A.; Quarantino, D.; Gaeta, F. Evaluating Immediate Reactions to Cephalosporins: Time Is of the Essence. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2021**, *9*, 1648–1657.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Antunez, C.; Martín, E.; Cornejo-García, J.A.; Blanca-Lopez, N.; R-Pena, R.; Mayorga, C.; Torres, M.J.; Blanca, M. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr. Pharm. Des.* **2006**, *12*, 3327–3333. [[CrossRef](#)]
16. Torres, M.J.; Ariza, A.; Mayorga, C.; Dona, I.; Blanca-Lopez, N.; Rondon, C.; Blanca, M. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *125*, 502–505.e2. [[CrossRef](#)]
17. Moreno, E.; Davila, I.; Laffond, E.; Macias, E.; Isidoro, M.; Ruiz, A.; Lorente, F. Selective immediate hypersensitivity to cefepime. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2007**, *17*, 52–54.
18. Zagursky, R.J.; Pichichero, M.E. Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2018**, *6*, 72–81.e1. [[CrossRef](#)]
19. Adkinson, N.F., Jr.; Mendelson, L.M.; Ressler, C.; Keogh, J.C. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2018**, *121*, 537–544. [[CrossRef](#)]
20. Picard, M.; Robitaille, G.; Karam, F.; Daigle, J.M.; Bedard, F.; Biron, E.; Tardif, M.R.; Lacombe-Barrios, J.; Bégin, P. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2019**, *7*, 2722–2738.e5. [[CrossRef](#)]
21. Stone, C.A., Jr.; Trubiano, J.A.; Phillips, E.J. Testing Strategies and Predictors for Evaluating Immediate and Delayed Reactions to Cephalosporins. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2021**, *9*, 435–444.e13. [[CrossRef](#)]
22. Torres, M.J.; Romano, A.; Mayorga, C.; Moya, M.C.; Guzman, A.E.; Reche, M.; Juarez, C.; Blanca, M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: The role of skin testing. *Allergy* **2001**, *56*, 850–856. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Brauer, R.; Ruigomez, A.; Downey, G.; Bate, A.; Garcia Rodriguez, L.A.; Huerta, C.; Gil, M.; De Abajo, F.; Requena, G.; Alvarez, Y.; et al. Prevalence of antibiotic use: A comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2016**, *25* (Suppl. 1), 11–20. [[CrossRef](#)]
24. 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*, 790–796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Giraldi, G.; Montesano, M.; Napoli, C.; Frati, P.; La Russa, R.; Santurro, A.; Scopetti, M.; Orsi, G.B. Healthcare-Associated Infections Due to Multidrug-Resistant Organisms: A Surveillance Study on Extra Hospital Stay and Direct Costs. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2019**, *20*, 643–652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Sobrino-García, M.; Muñoz-Bellido, F.J.; Moreno, E.; Macias, E.; Gracia-Bara, M.T.; Laffond, E.; Lázaro-Sastre, M.; Martín-García, C.; de Arriba-Méndez, S.; Campanón-Toro, M.V.; et al. A Comprehensive Prospective Study of the Costs Associated With Evaluation of B-Lactam Allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2021**, *31*, 52–57. [[CrossRef](#)]
27. Mayorga, C.; Fernández, T.D.; Montañez, M.L.; Moreno, E.; Torres, M.J. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy* **2019**, *74*, 2368–2381. [[CrossRef](#)]
28. Ariza, A.; Mayorga, C.; Bogas, G.; Barrionuevo, E.; Torres, M.J.; Dona, I.; Fernández, T.D. Advances and novel developments in drug hypersensitivity diagnosis. *Allergy* **2020**, *75*, 3112–3123. [[CrossRef](#)]
29. Romano, A.; Atanaskovic-Markovic, M.; Barbaud, A.; Bircher, A.J.; Brockow, K.; Caubet, J.C.; Celik, G.; Cernadas, J.; Chiriac, A.M.; Demoly, P.; et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams—An EAACI position paper. *Allergy* **2020**, *75*, 1300–1315. [[CrossRef](#)]

30. Wurpts, G.; Aberer, W.; Dickel, H.; Brehler, R.; Jakob, T.; Kreft, B.; Mahler, V.; Merk, H.F.; Mülleneisen, N.; Ott, H.; et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergy (AcDA), German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol. Sel.* **2020**, *4*, 11–43.
31. Brockow, K.; Wurpts, G.; Trautmann, A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol. Sel.* **2022**, *6*, 33–41. [[CrossRef](#)]
32. Moreno, E.M.; Moreno, V.; Laffond, E.; Gracia-Bara, M.T.; Muñoz-Bellido, F.J.; Macías, E.M.; Curtó, B.; Campanon, M.V.; de Arriba, S.; Martín, C.; et al. Usefulness of an Artificial Neural Network in the Prediction of beta-Lactam Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2020**, *8*, 2974–2982.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Mayorga, C.; Celik, G.; Rouzaire, P.; Whitaker, P.; Bonadonna, P.; Rodrigues-Cernadas, J.; Vultaggio, A.; Brockow, K.; Caubet, J.C.; Makowska, J.; et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* **2016**, *71*, 1103–1134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Torres, M.J.; Blanca, M.; Fernandez, J.; Romano, A.; Weck, A.; Aberer, W.; Brockow, K.; Fichler, W.J.; Demoly, P.; ENDA; et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* **2003**, *58*, 961–972. [[CrossRef](#)]
35. Sampson, H.A.; Muñoz-Furlong, A.; Campbell, R.L.; Adkinson, N.F., Jr.; Bock, S.A.; Branum, A.; Brown, S.G.A.; Camargo Jr, C.A.; Cydulka, R.; Galli, S.J.; et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *117*, 391–397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Blanca, M.; Romano, A.; Torres, M.J.; Fernandez, J.; Mayorga, C.; Rodriguez, J.; Demoly, P.; Bousquet, P.J.; Merk, H.F.; Sanz, M.L.; et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* **2009**, *64*, 183–193. [[CrossRef](#)]
37. Brockow, K.; Garvey, L.H.; Aberer, W.; Atanaskovic-Markovic, M.; Barbaud, A.; Bilo, M.B.; Bircher, A.; Blanca, M.; Bonadonna, B.; Campi, P.; et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* **2013**, *68*, 702–712. [[CrossRef](#)]
38. Brockow, K.; Romano, A.; Blanca, M.; Ring, J.; Fichler, W.; Demoly, P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* **2002**, *57*, 45–51.
39. Ponvert, C.; Perrin, Y.; Bados-Albiero, A.; Le Bourgeois, M.; Karila, C.; Delacourt, C.; Scheinmann, P.; De Blic, J. Allergy to betalactam antibiotics in children: Results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2011**, *22*, 411–418. [[CrossRef](#)]
40. Schrufer, P.; Brockow, K.; Stoevesandt, J.; Trautmann, A. Predominant patterns of beta-lactam hypersensitivity in a single German Allergy Center: Exanthem induced by aminopenicillins, anaphylaxis by cephalosporins. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **2020**, *16*, 102. [[CrossRef](#)]
41. Baggs, J.; Fridkin, S.K.; Pollack, L.A.; Srinivasan, A.; Jernigan, J.A. Estimating National Trends in Inpatient Antibiotic Use Among US Hospitals From 2006 to 2012. *JAMA Intern. Med.* **2016**, *176*, 1639–1648. [[CrossRef](#)]
42. Campanón-Ibora, M.V.; Moreno, E.M.; Gallardo, A.; Avila, C.A.; Moreno, V.; Laffond, E.; Gracia-Bara, M.T.; Muñoz-Bellido, F.J.; Martín, C.; Macías, E.; et al. Sensitization phenotypes in immediate hypersensitivity to cephalosporins: A cluster analysis study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2022**; in press.
43. Khan, D.A.; Banerji, A.; Bernstein, J.A.; Bilgicer, B.; Blumenthal, K.; Castells, M.; Ein, D.; Lang, D.M.; Philips, E. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2019**, *7*, 2105–2114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Torres, M.J.; Adkinson, N.F., Jr.; Caubet, J.C.; Khan, D.A.; Kidon, M.I.; Mendelson, L.; Rebelo Gomes, E.; Rerkpattanapipat, T.; Zhang, S.; Macy, E. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2019**, *7*, 40–45. [[CrossRef](#)]
45. Antunez, C.; Blanca-Lopez, N.; Torres, M.J.; Mayorga, C.; Perez-Inestrosa, E.; Montañez, M.I.; Fernandez, T.; Blanca, M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *117*, 404–410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Romano, A.; Mayorga, C.; Torres, M.J.; Artesani, M.C.; Suau, R.; Sanchez, F.; Perez, E.; Venuti, A.; Blanca, M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2000**, *106*, 1177–1183. [[CrossRef](#)]
47. Christiansen, I.S.; Kroigaard, M.; Mosbech, H.; Skov, P.S.; Poulsen, L.K.; Garvey, L.H. Clinical and diagnostic features of perioperative hypersensitivity to cefuroxime. *Clin. Exp. Allergy* **2015**, *45*, 807–814. [[CrossRef](#)]
48. Bousquet, P.J.; Pipet, A.; Bousquet-Rouanet, L.; Demoly, P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy* **2008**, *38*, 185–190.
49. Messaad, D.; Sahla, H.; Benahmed, S.; Godard, P.; Bousquet, J.; Demoly, P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann. Intern. Med.* **2004**, *140*, 1001–1006. [[CrossRef](#)]
50. Moreno, E.; Laffond, E.; Muñoz-Bellido, F.; Gracia, M.T.; Macías, E.; Moreno, A.; Dávila, I. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* **2016**, *71*, 1787–1790. [[CrossRef](#)]
51. Broyles, A.D.; Banerji, A.; Barnettler, S.; Biggs, C.M.; Blumenthal, K.; Brennan, P.J.; Breslow, R.G.; Brockow, K.; Buchheit, K.M.; Cahill, K.N.; et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2020**, *8* (Suppl. 9), S16–S116. [[CrossRef](#)]

