



**Universidad de Murcia**

**Departamento de Ciencias**

**Sociosanitarias**

“Reacciones adversas a antibióticos  
betalactámicos en el Área Este de Murcia”

Dña. Carolina Mérida Fernández

2013



*A la memoria de mi padre, Antonio Mérida Morales.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la realización de esta investigación:

Al Dr. Juan Carlos Miralles López, por su inestimable apoyo y disponibilidad desde el inicio de este proyecto.

Al Dr. Domingo Pérez Flores, por su gran ayuda estadística y burocrática.

A todo el personal de la Sección de Alergología del Hospital General Universitario Reina Sofía por facilitar mi trabajo con la recogida de datos.

A mi familia, porque siempre puedo contar con ellos y especialmente a Paco, por su confianza, comprensión y paciencia.



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	12
1.1. Reacciones adversas a medicamentos .....	13
1.1.1. Clasificación .....	13
1.1.1.1. Reacciones tipo A o predecibles .....	13
1.1.1.2. Reacciones tipo B o impredecibles .....	14
1.1.2. Incidencia .....	16
1.1.3. Factores de riesgo.....	18
1.1.3.1. Dependientes del fármaco .....	18
1.1.3.2. Dependientes del tratamiento .....	19
1.1.3.3. Dependientes del paciente.....	20
1.1.3.4. Otros factores.....	21
1.1.4. Morbilidad .....	22
1.1.5. Mortalidad.....	22
1.2. Antibióticos betalactámicos.....	24
1.2.1. Definición.....	24
1.2.2. Estructura química .....	24
1.2.3. Mecanismo de acción.....	25
1.2.4. Clasificación .....	26
1.2.5. Farmacocinética .....	29
1.2.6. Indicaciones .....	34
1.2.7. Efectos adversos.....	42
1.2.8. Formación de determinantes antigénicos .....	45
1.2.9. Reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas .....	47
1.2.10. Reactividad cruzada entre otros betalactámicos .....	48
1.3. Diagnóstico de alergia a antibióticos betalactámicos .....	50
1.3.1. Historia clínica y exploración física .....	50
1.3.2. Pruebas cutáneas .....	51
1.3.3. Tests in Vitro .....	54
1.3.4. Pruebas de exposición controlada .....	56
2. OBJETIVOS.....	59
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	63
3.1. Material .....	65
3.1.1. Población en estudio .....	65
3.1.2. Criterios de inclusión.....	65
3.1.3. Área, personal y material de trabajo .....	65
3.2. Métodos .....	67

---

3.2.1. Historia clínica .....	67
3.2.2. Algoritmo diagnóstico .....	67
3.2.3. Método estadístico .....	70
4. RESULTADOS.....	71
4.1. Variables simples .....	73
4.1.1. Número de pacientes .....	73
4.1.2. Edad .....	74
4.1.3. Sexo .....	74
4.1.4. Antecedentes personales.....	75
4.1.5. Antecedentes familiares alérgicos .....	75
4.1.6. Antecedentes alergológicos .....	76
4.1.7. Fármaco implicado .....	77
4.1.8. Tiempo transcurrido entre la reacción y el momento del estudio .....	78
4.1.9. Vía de administración.....	79
4.1.10. Intervalo transcurrido entre la toma del fármaco y el inicio de la reacción ...	79
4.1.11. Síntomas .....	80
4.1.12. Duración de la reacción.....	81
4.1.13. Segundo fármaco implicado.....	81
4.1.14. Ig E específica.....	81
4.1.15. Prick-test.....	82
4.1.16. Intradermorreacción .....	83
4.1.17. Provocaciones controladas .....	84
4.1.17.1. Provocaciones positivas con amoxicilina .....	86
4.1.17.2. Provocaciones positivas con fármacos empleados .....	87
4.1.18. Reprovocación controlada.....	87
4.1.19. Diagnóstico.....	88
4.1.20. Técnicas diagnósticas .....	90
4.1.21. Otros diagnósticos.....	91
4.2. Variables asociadas .....	92
4.2.1. Características de los pacientes .....	92
4.2.1.1. Edad.....	92
4.2.1.1.1. Edad-Sexo .....	92
4.2.1.1.2. Edad-Fármaco implicado.....	93
4.2.1.1.3. Edad-Tiempo pasado .....	95
4.2.1.1.4. Edad-Vía de administración.....	95
4.2.1.1.5. Edad-Intervalo de aparición.....	96
4.2.1.1.6. Edad-Síntomas .....	96
4.2.1.1.7. Edad-Diagnóstico .....	97
4.2.1.2. Sexo .....	98



---

4.2.1.2.1.	Sexo-Fármaco implicado .....	98
4.2.1.2.2.	Sexo-Tiempo pasado.....	101
4.2.1.2.3.	Sexo-Vía de administración.....	101
4.2.1.2.4.	Sexo-Intervalo de aparición.....	101
4.2.1.2.5.	Sexo-Síntomas .....	102
4.2.1.2.6.	Sexo-Diagnóstico.....	103
4.2.2.	Características de las reacciones .....	104
4.2.2.1.	Fármaco implicado .....	104
4.2.2.1.1.	Fármaco implicado-Tiempo pasado .....	104
4.2.2.1.2.	Fármaco implicado-Vía de administración .....	105
4.2.2.1.3.	Fármaco implicado-Intervalo .....	106
4.2.2.1.4.	Fármaco implicado-Síntomas .....	107
4.2.2.1.5.	Fármaco implicado-Prick-tests .....	109
4.2.2.1.6.	Fármaco implicado-Intradermorreacciones .....	113
4.2.2.1.7.	Fármaco implicado-Provocaciones .....	118
4.2.2.1.8.	Fármaco implicado-Diagnóstico .....	120
4.2.2.1.9.	Fármaco implicado-Otros diagnósticos .....	123
4.2.2.2.	Tiempo pasado.....	123
4.2.2.2.1.	Tiempo pasado-Vía de administración .....	123
4.2.2.2.2.	Tiempo pasado-Síntomas.....	124
4.2.2.2.3.	Tiempo pasado-Diagnóstico .....	125
4.2.2.3.	Vía de administración.....	125
4.2.2.3.1.	Vía de administración-Síntomas.....	125
4.2.2.3.2.	Vía de administración-Intervalo .....	126
4.2.2.4.	Síntomas .....	127
4.2.2.4.1.	Síntomas-Intervalo.....	127
4.2.2.4.2.	Síntomas-Prick-tests.....	127
4.2.2.4.3.	Síntomas-Intradermorreacciones .....	129
4.2.2.4.4.	Síntomas-Provocaciones.....	134
4.2.2.4.5.	Síntomas-Diagnóstico.....	135
4.2.3.	Características de las pruebas diagnósticas.....	137
4.2.3.1.	Diagnóstico-Prick-tests.....	137
4.2.3.2.	Diagnóstico-Intradermorreacciones .....	139
4.2.3.3.	Diagnóstico-Provocaciones.....	144
5.	DISCUSIÓN .....	151
5.1.	Características de la población.....	153
5.1.1.	Edad .....	153
5.1.2.	Sexo .....	155
5.1.3.	Antecedentes patológicos personales .....	156

5.1.4. Antecedentes alérgicos .....	156
5.2. Fármaco implicado .....	157
5.3. Características de las reacciones .....	158
5.3.1. Tiempo transcurrido .....	158
5.3.2. Vía de administración .....	158
5.3.3. Intervalo .....	159
5.3.4. Síntomas .....	159
5.4. Características de las pruebas diagnósticas .....	161
5.4.1. Ig E específica .....	161
5.4.2. Pruebas cutáneas .....	162
5.4.2.1. Prick-tests .....	163
5.4.2.2. Intradermorreacciones .....	163
5.4.3. Provocaciones .....	165
5.4.4. Reprovocaciones .....	166
5.5. Diagnósticos .....	167
6. CONCLUSIONES .....	173
7. BIBLIOGRAFÍA .....	177

# **INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## **1.1. Reacciones adversas a medicamentos**

Desde la antigüedad se conoce que los medicamentos pueden producir reacciones adversas que pueden variar en la intensidad de los síntomas. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el informe técnico 425 <sup>1</sup>, como “cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica”.

Esta definición no incluye los efectos debidos a errores en la dosificación y administración, sobredosis o la ausencia de efecto terapéutico. El 80 % de las RAM son predecibles y explicables por la acción farmacológica frente al 20 % que no lo son.

La diferencia entre las RAM y los efectos tóxicos es que éstos aparecen debido a sobredosificación, mientras que las RAM se producen con la dosis terapéutica.

### **1.1.1. Clasificación**

Una de las clasificaciones más utilizadas es la propuesta por Rawlins y Thompson<sup>2</sup>. Dividen las RAM en dos grupos: Las producidas por el efecto farmacológico normal pero aumentado (tipo A o previsibles), y las producidas por un efecto farmacológico anormal o inesperado (tipo B o imprevisibles).

#### **1.1.1.1. Reacciones tipo A (Augmented) o predecibles**

Suponen el 80 %<sup>3</sup> de las RAM. Son dosis-dependientes y guardan relación con las acciones farmacológicas del medicamento. Suelen afectar a individuos “normales” y, por lo general, son descubiertas antes de la comercialización del fármaco.

Diferentes clasificaciones, entre ellas la de Brown<sup>4</sup>, las subdividen en distintos grupos:

##### ***1.1.1.1.1. Sobredosis:***

Se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de acción; por ejemplo, hipoglucemia producida por insulina.

*1.1.1.1.2. Sobredosis relativa:*

Cuando un fármaco administrado a la dosis habitual, por causas farmacocinéticas, alcanza una concentración superior a la habitual; por ejemplo, la aparición de sordera en pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos en comparación con pacientes con la función renal normal.

*1.1.1.1.3. Efecto colateral:*

Se debe a la acción terapéutica primaria en un blanco secundario de acción; por ejemplo, la somnolencia causada por el uso de antihistamínicos.

*1.1.1.1.4. Efectos secundarios:*

Debidos a una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria del fármaco; por ejemplo, la osteoporosis que producen los corticoides sistémicos.

*1.1.1.1.5. Teratogenicidad:*

Capacidad potencial para producir malformaciones o defectos en la descendencia; por ejemplo, focomelia producida por talidomida.

*1.1.1.1.6. Carcinogénesis:*

Inducción de cáncer; por ejemplo, linfomas secundarios al uso de ciclofosfamida.

1.1.1.2. Reacciones tipo B (Bizarro) o impredecibles

Son infrecuentes, no siempre dosis-dependientes y suelen afectar a individuos predispuestos.

Según el mecanismo de acción, se clasifican en:

*1.1.1.2.1. Idiosincrasia:*

Es una respuesta cualitativamente anormal a un fármaco, distinta de las acciones farmacológicas del mismo, en la que se involucran mecanismos genéticos relacionados con deficiencias metabólicas o enzimáticas<sup>5</sup>. El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa favorece la aparición de anemia hemolítica en pacientes que usan antioxidantes o la precipitación de crisis de porfiria que producen los barbitúricos usados en pacientes con porfiria hepática son dos ejemplos de idiosincrasia.

*1.1.1.2.2. Intolerancia:*

Es el bajo umbral para la acción farmacológica normal de un medicamento. Dosis mínimas pueden producir una respuesta exagerada.

#### 1.1.1.1.2.3. *Hipersensibilidad o reacciones alérgicas:*

Efecto no explicable por acción farmacológica e inducido por respuesta anormal a un fármaco por un mecanismo inmunológico. Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo (contacto previo). Son reacciones no relacionadas con la dosis administrada.

Según los criterios de Gell y Coombs se clasifican en cuatro grupos<sup>6-8</sup>:

##### - *Tipo I (inmediatas o anafilácticas)*

Son reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por la inmunoglobulina E (IgE). Sus manifestaciones clínicas son la anafilaxia, urticaria-angioedema, el broncoespasmo y el shock anafiláctico.

##### - *Tipo II (citotóxicas o citolíticas)*

Son reacciones mediadas por Ig G o Ig M. Sus manifestaciones clínicas son la citopenia y la vasculitis.

##### - *Tipo III (reacciones mediadas por inmunocomplejos Ig G o Ig M).*

Sus manifestaciones clínicas son la vasculitis y la enfermedad del suero.

##### - *Tipo IV (hipersensibilidad celular o retardada)*

Están mediadas por linfocitos. Se subdividen en<sup>7</sup>:

-Tipo IV a: Mediada por linfocitos Th1 (Interferon  $\gamma$ ) con activación de monocitos. Su manifestación clínica es el eccema.

-Tipo IV b: Mediada por linfocitos Th2 (Interleuquinas 4 y 5) con inflamación eosinofílica. Su clínica habitual es el exantema maculopapuloso y el exantema bulloso.

-Tipo IV c: Mediadas por células T citotóxicas. Sus manifestaciones clínicas incluyen el exantema maculopapuloso y el exantema pustuloso y el eccema.

-Tipo IV d: Mediadas por células T (interleuquina 8) con reclutamiento y activación de neutrófilos. Su clínica típica es el exantema pustular.

#### 1.1.1.2.4. *Pseudoalergia o reacción anafilactoide:*

Imita una reacción alérgica pero no está producida por un mecanismo inmunológico sino por la liberación de histamina desde los mastocitos y basófilos. Por ejemplo, muchos contrastes usados en técnicas de radiodiagnóstico producen dicha liberación no inmunológica.

En la tabla 1 podemos ver resumidas las diferencias entre las reacciones tipo A y tipo B<sup>9</sup>:

Características	RAM tipo A	RAM tipo B
Incidencia	Alta	Baja
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Farmacológicamente Previsibles	Sí	No
Dosis-dependiente	Sí	No
Tratamiento	Ajuste de dosis	Suspensión
Mortalidad	Baja	Alta

Tabla 1. Diferencias entre los tipos de RAM.

La clasificación según el intervalo de aparición de la reacción medicamentosa es de gran utilidad clínica, ya que permite orientar el posible mecanismo fisiopatológico y la severidad de la reacción. Esta clasificación<sup>10</sup>, subdivide las RAM en inmediatas, aceleradas y tardías.

-Inmediatas: Aparecen en los primeros 60 minutos tras la administración del fármaco. Están mediadas por Ig E. Las manifestaciones clínicas incluyen la anafilaxia, urticaria/angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico.

-Aceleradas: Se presentan entre 1 y 72 horas tras administrar el fármaco. El mecanismo de producción no está aclarado. Su manifestación clínica suele ser la urticaria/angioedema.

-Tardías: Aparecen a partir de las 72 horas tras administrar el fármaco. Están mediadas por células T y sus manifestaciones clínicas son muy variadas (erupciones exantemáticas, enfermedad del suero, nefritis, anemia, neutropenia, fiebre, eritrodermia, vasculitis, exantema fijo, necrosis tóxica....)

Posteriormente se ha modificado esta clasificación para dividir las entre reacciones inmediatas (las que se producen en los primeros 60 minutos tras la administración del medicamento) y no inmediatas (las que se producen transcurridos 60 minutos tras la administración del fármaco; estas últimas, abarcan las aceleradas y tardías).

### 1.1.2. Incidencia

Se han realizado numerosos estudios para calcular la incidencia de RAM, pero su utilidad es limitada ya que no todos los pacientes que las sufren acuden a un servicio médico.

Los programas de farmacovigilancia contribuyen a registrar las reacciones pero, según afirma Alfonso Moreno, catedrático de Farmacología Clínica de la Universidad Complutense de Madrid, solo se comunican la mitad de casos<sup>11</sup>. Las RAM se comunican



mediante la llamada tarjeta amarilla al centro de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma, quién transmite la información al Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV), perteneciente a la Agencia Española del Medicamento (AEM).

Los estudios de Gomes y cols<sup>9</sup> y de Lazarou y cols<sup>12</sup> estiman que las RAM se presentan en el 6,7-20 % de los pacientes hospitalizados y en el 25 % de los ambulatorios. Fiszenson-Albala y cols<sup>13</sup> consideran en su estudio, que de todas las RAM, del 6-10 %, son producidas por mecanismo inmune. Refieren además, que de estas, la primera causa son los antibióticos, y dentro de ellos, los betalactámicos los más frecuentes.

Los betalactámicos son los antibióticos más utilizados en la actualidad y, según las estadísticas, son el grupo farmacológico responsable de la mayor parte de las RAM, seguidos muy de cerca por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>14,15,16</sup>.

La incidencia real de las RAM en la población general no se conoce con exactitud, debido entre otras razones, como se ha comentado, a que no se notifican todas las que se producen. Según los datos del estudio Alergológica 2005<sup>17</sup>, en el que colaboraron 337 alergólogos de todo el país, de los 4991 pacientes encuestados en su primera visita a una consulta de alergología, el 14.7 % consultó por haber tenido una RAM. Esta cifra solo es superada en frecuencia por los síntomas de rinitis y/o conjuntivitis (55,5 %) y de asma (28 %). En el mismo estudio realizado en 1992 (Alergológica 1992)<sup>18</sup>, la frecuencia de las RAM alcanzaba el 12,63 %.

Al desglosar los datos por comunidades, la frecuencia de visitas al alergólogo motivadas por una RAM en la Región de Murcia ocupa un 10,1 %.

Este aumento en la frecuencia puede estar provocado por diferentes factores, entre ellos, el más importante es el aumento de consumo de medicamentos. El consumo de antibióticos betalactámicos ha aumentado en los últimos años, tanto por prescripción médica como por automedicación. En un estudio publicado en el año 2001<sup>19</sup>, España figuraba como el segundo país más consumidor de antibióticos de Europa, después de Francia. Además no sólo se observaron diferencias cuantitativas muy marcadas (el más consumidor, Francia, utilizaba 3 veces más antibióticos que el menos consumidor, Holanda), sino también cualitativas, ya que los países menos consumidores utilizan más los antibióticos de espectro bacteriano reducido en contraste con los países más consumidores como Francia y España, en los que no sólo se utilizan más antibióticos, sino que éstos son de espectro más amplio. Asimismo, según un estudio europeo posterior comparativo<sup>20</sup>, España se encuentra entre los países de Europa con mayor grado de automedicación de antibióticos y de acopio de los mismos en el hogar.

En Atención Primaria, el 22 % de los pacientes son diagnosticados de una enfermedad infecciosa y dos terceras partes, reciben tratamiento antibiótico<sup>21</sup>. El 90 % de la prescripción de antibióticos se realiza en las consultas de Atención primaria y hasta un 36 % de dichas prescripciones, se consideran inadecuadas<sup>22,23</sup>.

Del estudio Alergológica 2005<sup>17</sup> se obtiene que los pacientes que sufren una RAM tienen una edad media de 41 años +/- 19 años, así como una mayor prevalencia en el sexo femenino (doble frecuencia) y en pacientes mayores de 14 años.

El origen de derivación de esos pacientes se distribuye de la siguiente manera: 62 % de Atención Primaria, 25 % de Pediatría, 13 % de Urgencias, 9 % de Anestesia y 1 % de otras especialidades.

La distribución por diferentes fármacos deja en primer lugar a los antibióticos betalactámicos (47 %) seguidos por los AINEs (29 %).

Dentro de los betalactámicos, la amoxicilina es el más implicado (29 %), seguido por la penicilina 13 %.

En el estudio de Ponvert y cols<sup>24</sup> realizado en 2011, observaron que, en su población, la amoxicilina (sola o asociada a ácido clavulánico) era el betalactámico implicado con mayor frecuencia. Le seguían en frecuencia las cefalosporinas de tercera generación.

Debido al tema de estudio de esta tesis, a partir de ahora, nos centraremos en las reacciones de tipo alérgico.

### **1.1.3. Factores de riesgo**

La aparición de RAM de tipo alérgico está influenciada por diferentes factores que dependen del fármaco, del paciente y de otros factores asociados.

#### **1.1.3.1. Dependientes del fármaco**

Para que un fármaco pueda producir una reacción alérgica debe tener ciertas características<sup>25,26</sup>:

##### *1.1.3.1.1. Inmunogenicidad*

Capacidad para producir una respuesta inmune, que se manifiesta por la producción de inmunoglobulinas específicas o linfocitos sensibilizados. Los principales factores que determinan la capacidad inmunogénica de un fármaco se resumen en las siguientes:

-*Alto peso molecular* (superior a 5000 daltons según afirma De Weck<sup>27,28</sup>). La mayoría de moléculas con menor peso molecular se comportan como haptenos, y precisan la unión a una proteína transportadora para poder producir una respuesta inmunitaria.

-*Estructura química y metabolismo*. La mayoría de los fármacos no son capaces de formar conjugados estables cuando se incuban con proteínas *in vitro*. La demostración de anticuerpos específicos frente a estructuras modificadas de los medicamentos, en pacientes alérgicos a los mismos (por ejemplo, frente al grupo peniciloil en la sensibilización a penicilina), demuestra la importancia de la degradación metabólica y de la formación de conjugados *in vivo*, en la inducción de hipersensibilidad a los fármacos.

#### 1.1.3.1.2. *Antigenicidad*

Capacidad para reaccionar y unirse a inmunoglobulinas específicas y a receptores celulares.

#### 1.1.3.1.3. *Alergenicidad*

Capacidad de inducir distintos tipos de reacción alérgica y lesiones tisulares en individuos previamente sensibilizados, que poseen inmunoglobulinas específicas y/o linfocitos sensibilizados a dicho antígeno.

### 1.1.3.2. Dependientes del tratamiento

#### 1.1.3.2.1. *Vía de administración*

No se ha demostrado, pero se piensa que la administración tópica de fármacos se asocia a una mayor incidencia de sensibilización<sup>29,30</sup>, en relación con el uso oral o inyectable. Entre éstas, parece que la vía parenteral es más inmunógena.

#### 1.1.3.2.2. *Dosis, duración y número de tratamientos previos*

Existe mayor probabilidad de sensibilización a un fármaco si se emplea a altas dosis y durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, con la penicilina se ha comprobado que su uso a dosis moderadas, durante poco tiempo y con intervalos libres, induce sensibilización con mayor frecuencia.

También existe un mayor riesgo de sensibilización a un fármaco con el incremento de la dosis diaria, o cuando existe una alteración en la excreción del mismo (insuficiencia renal, hepática...).

#### 1.1.3.2.3. Impurezas presentes en el medicamento

Las primeras penicilinas utilizadas contenían una alta proporción de macromoléculas contaminantes. Al mejorar la purificación, se redujo significativamente el número de sensibilizaciones.

Así mismo, los aditivos utilizados pueden actuar como sensibilizantes o como *carriers*, favoreciendo la formación de conjugados inmunogénicos.

#### 1.1.3.2.4. Polimedición

Diversos estudios demuestran que la polimedición aumenta el riesgo de reacciones alérgicas<sup>31</sup> y de interacciones que puedan favorecerlas. Este riesgo es más evidente en los ancianos<sup>32</sup> que suelen precisar el uso continuado de distintos fármacos por su patología crónica. En un estudio en el que se siguió a 9900 pacientes, expuestos a 83200 fármacos, se observaron 3600 RAM, de las cuales 234 (6,9 %) fueron atribuidas a interacciones medicamentosas<sup>33</sup>.

#### 1.1.3.3. Dependientes del paciente

Se cree que son los pacientes, más que los propios fármacos, los que determinan la incidencia de sensibilización a los mismos. Existen diferentes factores asociados:

##### 1.1.3.3.1. Edad

Las RAM son más frecuentes en la edad adulta que en la población infantil<sup>34,35</sup>.

##### 1.1.3.3.2. Sexo

Existen diferentes estudios que demuestran la predisposición femenina<sup>36,37</sup> en la incidencia de RAM. Barranco y cols<sup>5</sup> reportaron un 65-70 % en mujeres frente al 30-35 % de hombres. No obstante, estas diferencias se ven influenciadas por el grupo de edad estudiado<sup>38,39,40</sup>, el tipo de reacción<sup>12</sup> y el medicamento implicado<sup>41</sup>. Thong determinó que las mujeres hospitalizadas presentaban reacciones alérgicas medicamentosas con mayor frecuencia<sup>42</sup>.

En estas diferencias pueden influir diferentes factores, como el hecho de que en la mayoría de estudios predominan las mujeres, la mayor asistencia de la mujer a las consultas médicas y, por lo tanto, la mayor posibilidad de que se les prescriban medicamentos.

#### 1.1.3.3.3. Raza

Parece que algunas etnias tienen más riesgo de desarrollar alergia a fármacos. Easterbrook demostró esto en los caucásicos con el abacavir<sup>43</sup>. Los africanos y asiáticos desarrollan tos por el uso de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECAs)<sup>44</sup>, con mayor frecuencia.

#### 1.1.3.3.4. Factores genéticos

Hay controversia sobre si existen factores genéticos que condicionen la sensibilización a medicamentos.

Hay estudios que aseguran que la interacción de determinantes de atopia (Ig E total, Ig E específica para alergenitos relevantes y el polimorfismo de IL-4RA), contribuyen a la alta prevalencia de alergia a betalactámicos<sup>45,46</sup>.

#### 1.1.3.3.5. Atopia

Parece que no se considera factor de riesgo para padecer reacciones alérgicas a medicamentos<sup>47,48,49,50</sup>, aunque algunos estudios sí lo consideran<sup>51</sup>.

#### 1.1.3.3.6. Enfermedades subyacentes

Cuando existen enfermedades que alteran el metabolismo y la excreción de los medicamentos (insuficiencias hepática y renal), se puede potenciar la toxicidad de los mismos. En teoría, las reacciones de hipersensibilidad tendrían que ser menos frecuentes en pacientes con alteraciones del sistema inmune; sin embargo, la práctica demuestra que no es así, ya que en la hipogammaglobulinemia se producen con frecuencia exantemas medicamentosos y en la sarcoidosis (hipersensibilidad celular), dichos exantemas son poco frecuentes. En los pacientes con monocucleosis infecciosa y leucemia linfocítica crónica, hay mayor incidencia de rash durante el tratamiento con ampicilina, aunque no hay evidencia de que estas reacciones sean secundarias a un mecanismo inmunológico<sup>52</sup>.

#### 1.1.3.4. Otros factores

Existen otros factores implicados en el aumento de incidencia de RAM:

- La aparición de nuevos medicamentos.
- El mayor uso y el abuso indiscriminado de medicamentos. Este factor se ve muy influenciado por las campañas publicitarias de los medios de comunicación, por Internet...

-La venta de medicamentos sin prescripción facultativa favorece el mayor consumo de los mismos.

-La automedicación influye en el aumento de las RAM. Se estima que la misma en Murcia es de un 10% mientras que en el conjunto nacional ocupa el 14 %<sup>53</sup>.

#### **1.1.4. Morbilidad**

Las RAM suponen un aumento de morbilidad que lleva asociado un alto coste socioeconómico mal evaluado. En la población general no hospitalizada existen pocos datos epidemiológicos sobre las RAM.

Los antibióticos son los medicamentos más frecuentemente implicados (40-70 %), seguidos por los AINEs<sup>17</sup>.

En un estudio prospectivo realizado en pacientes que usaban Penicilina G im mensualmente, se observó una incidencia de 3,2 % reacciones adversas, 0,2 % de anafilaxia y 1 caso de fallecimiento<sup>54</sup>. En otro estudio de cohorte<sup>55</sup>, realizado en pacientes que recibieron penicilina en dos ocasiones con un intervalo de 60 días, se observó un 0,18 % de reacciones en el primer ciclo, frente al 1,8 % del segundo ciclo.

En general, la prevalencia de reacciones en pacientes hospitalizados oscila entre el 3 y 15%<sup>56,57,58,59</sup>. Esta prevalencia disminuye al incluir solo las reacciones con mecanismo inmunológico y al considerar solo a la población infantil<sup>60,61</sup>.

Un meta-análisis<sup>27</sup> sobre 33 estudios prospectivos de Estados Unidos entre 1966 y 1996, objetivó que el 15,1 % de los pacientes hospitalizados presentaron una RAM, de las cuales 6,7 % fueron severas.

Los datos epidemiológicos para las reacciones alérgicas son imprecisos. De manera global afectan al 10-20 % de los pacientes hospitalizados y hasta un 7 % de los pacientes ambulatorios. Estas reacciones son la causa de un 8% de las hospitalizaciones. Todos estos datos sobre reacciones alérgicas deben interpretarse con cautela ya que, frecuentemente, se infradiagnostican, no se comunican adecuadamente o se usa el término de alergia de manera indiscriminada. Además, estos datos no se obtienen de la población general, sino de enfermos hospitalizados o que acuden a urgencias.

#### **1.1.5. Mortalidad**

Las RAM pueden comprometer la vida del paciente. En 1994, Lazarou<sup>12</sup> señaló una mortalidad por RAM del 0,32 % en pacientes hospitalizados (106000 muertes en 1994) lo que representa la cuarta causa de mortalidad en los Estados Unidos de América. En Inglaterra, Pirmohamed<sup>42</sup> observó una mortalidad global del 0,15 %.

En España, las estadísticas de mortalidad por RAM son escasas. En un meta-análisis realizado por Puche<sup>62</sup>, se abarcaron 52977 pacientes y se obtuvo una tasa de RAM grave del 12 %, con un porcentaje de defunción del 0,1 %.

## **1.2. Antibióticos betalactámicos.**

### **1.2.1. Definición**

Los antibióticos betalactámicos son un amplio grupo de antibióticos, cuya característica compartida es contener en su estructura molecular un anillo común de cuatro carbonos denominado anillo beta-lactámico. Actualmente son el grupo de antibióticos más usado, tanto en Atención Primaria como en hospitales.

La alergia a los fármacos  $\beta$ -lactámicos es la más frecuente alergia medicamentosa, representando alrededor del 30% de éstas (1) seguida por la alergia a antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares y otros.

Este grupo de antimicrobianos es el más utilizado en la práctica clínica por tener un buen espectro antibacteriano y una baja toxicidad. En la actualidad, hay más de cincuenta  $\beta$ -lactámicos comercializados en casi todos los países del mundo.

La alergia a  $\beta$ -lactámicos está claramente producida por distintos mecanismos inmunológicos<sup>63,64</sup>, destacando la hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, lo que tiene relevancia en el tipo de estudio realizado a los pacientes que presentan clínica relacionada.

Están indicados para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos susceptibles. Tradicionalmente, éstos incluían las bacterias Gram positivas, pero el desarrollo de antibióticos de espectro ampliado, activos contra varios microorganismos Gram negativos, ha aumentado la utilidad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

### **1.2.2. Estructura química**

La estructura química general de estos fármacos corresponde a un anillo betalactámico<sup>65,66</sup> unido a un segundo anillo que varía en cada grupo:

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

Los monobactámicos poseen sólo el anillo betalactámico.

Todos los betalactámicos poseen al menos una cadena lateral que justifica las diferencias dentro de cada grupo. Las cefalosporinas y los carbapenems tienen dos cadenas laterales (Figura 1).



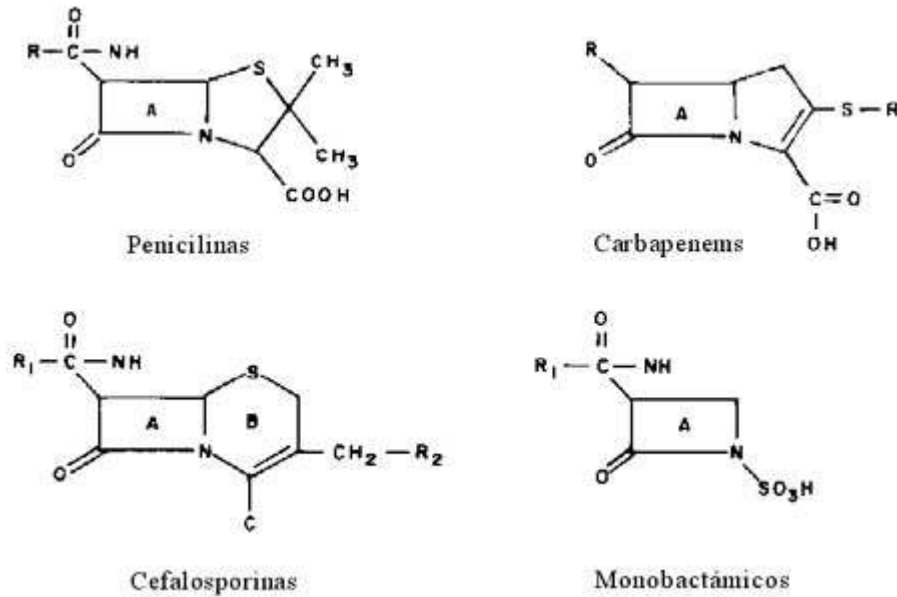


Figura 1. Estructura química de betalactámicos.

Algunos fármacos pueden tener reactividad cruzada elevada debido a las cadenas laterales<sup>1,64</sup> un ejemplo lo representan amoxicilina y cefadroxilo.

Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Amoxicilina	Cefadroxilo		
Ampicilina	Cefalexina		
Piperacilina	Cefoperazona		
Aztreonam	Ceftazidima		
Bencil penicilina	Cefalotina	Cefamandol	Cefaloridina

Tabla 2. Fármacos betalactámicos que comparten cadenas laterales

### 1.2.3. Mecanismo de acción

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son bactericidas, ya que actúan inhibiendo la biosíntesis de los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. Dicha pared es una estructura fundamental de la que sólo carecen las formas L-bacterianas y los Mycoplasmas. Se trata del elemento obligado más extenso y forma una cubierta rígida que se encuentra separada de la membrana plasmática por el espacio periplásmico. Según su composición y estructura, cuenta con una serie de propiedades tintoriales que permite clasificar a las bacterias (tinción de Gram...).

La composición de la pared celular es diferente según se trate de bacterias Gram positivas, Gram negativas o ácido-alcohol-resistentes; sin embargo, tiene un elemento,

común a todas ellas, que forma el auténtico esqueleto, el peptidoglucano. Éste, está constituido por largas cadenas de glúcidos (-glucano), formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos (péptido-) que se unen entre sí para formar una malla.

En las bacterias Gram positivas, el peptidoglucano es el componente fundamental y más abundante de la pared celular. Entrelazándose con éste se encuentran los ácidos teicoicos, formando un armazón que impide la penetración de ciertos antibióticos.

Las bacterias Gram negativas tienen en su pared celular una menor proporción de peptidoglucano y éste se encuentra en la capa más profunda de la pared. La barrera de peptidoglucanos es fundamental para la integridad estructural de la pared celular.

El paso final de la síntesis de los peptidoglucanos, la transpeptidación, se facilita por unas transpeptidasas conocidas como "penicillin binding proteins" (PBPs, proteínas de anclaje de penicilinas). Los  $\beta$ -lactámicos son análogos de la D-alanil-D-alanina, el aminoácido terminal de las subunidades peptídicas precursoras de la barrera peptidoglucánica. La similitud estructural que existe entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la D-alanil-D-alanina facilita su anclaje al sitio activo de las PBPs. El núcleo  $\beta$ -lactámico de la molécula se une irreversiblemente al PBP. Esta unión irreversible evita el paso final (la transpeptidación) de la formación de la barrera de peptidoglucanos, interrumpiendo la síntesis de la pared celular. De este modo, dicha pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular.

Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared bacteriana.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano.

#### **1.2.4. Clasificación**

##### 1.2.4.1. Penicilinas

Todas las penicilinas presentan un anillo estructural común, denominado ácido 6 amino-penicilánico.

##### *1.2.4.1.1. Penicilinas de espectro estrecho*

+ Sensibles a betalactamasa (naturales):

- Penicilina G o bencilpenicilina: Existen tres formas:

Penicilina G acuosa

Penicilina G procaína

Penicilina G benzatina

- Penicilina V o fenoximetilpenicilina
- + Resistentes a betalactamasa (antiestafilocócicas)
  - Cloxacilina
  - Metilcilina
  - Dicloxacilina
  - Nafcilina
  - Oxacilina

1.2.4.1.2. *Penicilinas de espectro amplio*

- + Aminopenicilinas
  - Ampicilina
  - Amoxicilina
  - Bacampicilina
- + Carboxipenicilinas
  - Carbenicilina
  - Ticarcilina
- + Ureidopenicilinas
  - Piperacilina
  - Mezlocilina
  - Azlocilina
- + Combinaciones de penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasa
  - Amoxicilina-clavulánico
  - Ampicilina-sulbactam
  - Piperacilina-tazobactam
  - Ticarcilina-clavulánico

Los inhibidores de betalactamasa no tienen actividad antimicrobiana per se, aunque amplían el espectro de las penicilinas frente a determinadas especies. Su propósito único es prevenir la inactivación de los antibióticos beta-lactámicos por beta-lactamasas, ya que se unen irreversiblemente a éstas y no tiene afinidad por PBP's. Las beta-lactamasas son enzimas, producidas por las bacterias, que les da la habilidad de ser resistentes a la acción de los antibióticos beta-lactámicos (mecanismo de resistencia bacteriana).

#### 1.2.4.2. Cefalosporinas

##### *1.2.4.2.1. De primera generación*

- Cefadroxilo
- Cefazolina
- Cefalexina
- Cefalotina
- Cefapirina
- Cefradina
- Cefprozilo

##### *1.2.4.2.2. De segunda generación*

- Cefonicid
- Cefamandol
- Cefoxitina
- Cefaclor
- Loracarbef
- Cefuroxima
- Cefotetán
- Cefixima
- Cefmetazol
- Cefminox
- Ceforanida
- Cefotiam
- Cefoxitín

##### *1.2.4.2.3. De tercera generación*

##### *+ De espectro ampliado*

- Ceftriaxona
- Cefotaxima
- Ceftibuteno
- Cefditoren
- Cefixima
- Cefdinir
- Cefatamet pivoxilo
- Cefozidima

- Cefoperazona
- Cefpodoxima proxetilo
- Ceftizoxima
- Cefpiramida
- Cefsudodina

+ *De amplio espectro y actividad antipseudomónica*

- Ceftazidima.

#### 1.2.4.2.4. *De cuarta generación*

- Cefepima
- Cefpiroma

#### 1.2.4.2.5. *De quinta generación*

- Ceftarolina

#### 1.2.4.3. Carbapenem

- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem

#### 1.2.4.4. Monobactam

- Aztreonam

### **1.2.5. Farmacocinética**

#### 1.2.5.1. Absorción.

Las sustancias nativas se absorben poco por vía digestiva (debido a la destrucción por los jugos gástricos), mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos es mejor (amoxicilina, cloxacilina, cefalosporinas orales).

La penicilina se absorbe rápidamente tanto con la administración intramuscular como subcutánea. Los niveles sanguíneos seguidos de la administración parenteral son elevados pero transitorios.

Mediante la administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas.

Las penicilinas procaína y benzatina se depositan a nivel muscular y se reabsorben lentamente; la administración intramuscular de ceftriaxona consigue concentraciones plasmáticas elevadas, con niveles terapéuticos durante 24 horas.

#### 1.2.5.2. Distribución

En la sangre circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico. Sólo la fracción libre es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular.

La unión a proteínas séricas de las penicilinas es variable, en un rango que va desde el 15% para las aminopenicilinas, hasta el 97% para la dicloxacilina.

Poseen una amplia distribución corporal, con valores séricos y tisulares adecuados, incluyendo líquido pleural, pericárdico, peritoneal, bilis y líquido sinovial; cuando existe inflamación del líquido cefalorraquídeo (meningitis), la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta hasta el 10-30 %, siendo especialmente elevada para la cloxacilina y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Se distribuyen bien por todos los tejidos, atraviesan la placenta pero no afectan al feto.

Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25-50 % de las concentraciones plasmáticas.

#### 1.2.5.3. Vida media

La vida media plasmática de los betalactámicos es muy variada y oscila entre los 30 minutos de las penicilinas naturales y las 4 horas y 30 minutos del cefonicid.

Algunos betalactámicos tienen una vida media muy corta y para alargarla se les asocia una sustancia que inhibe la secreción renal (por ejemplo, probenecid), o una sustancia que retrasa la absorción (por ejemplo, procaína y benzatina).

#### 1.2.5.4. Metabolismo-eliminación

El metabolismo de la mayoría de betalactámicos es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal.

Algunos fármacos (oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina) tienen rutas de aclaramiento diferentes a la vía renal por lo que no es necesario modificar las dosis en caso de fallo renal. En algunos preparados (ceftriaxona, cefoperazona), predomina la excreción por vía biliar.

Muy pocos sufren metabolismo, como la desacetilización (cefotaxima, cefalotina) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales (imipenem).

En la Tabla 3 se resumen las principales características de la farmacocinética de los antibióticos betalactámicos.

Antibiótico	Dosis	Concentración pico de dosis	Semi-vida (horas)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar (%)
<i>Penicilinas naturales</i>						
Bencilpenicilina	2 mU	20 µg/ml	0,5	50-60	70	Sí
Penicilina V	250 mg	3 µg/ml	0,5	75-85	20-40	Sí
Penicilina procaina	30000 U	0,9 µg/ml				
Penicilina benzatina	1,2 mU	0,09 µg/ml				
<i>Penicilinas resistentes a penicilinasas</i>						
Cloxacilina oral	500 mg	7,5-14 µg/ml	0,5	95	80	Sí
<i>Aminopenicilinas</i>						
Ampicilina IV	1 g	40 µg/ml	1-1,3	20	70	Sí
Amoxicilina oral	1 g	7,5 µg/ml	1-1,3	20	70	Sí
<i>Penicilinas de amplio espectro</i>						
Ticarcilina	3,5 g	210 µg/ml	1,2	45	80	Sí
Piperacilina	4 g	240 µg/ml	1	16	60-90	Sí
<i>Cefalosporinas de primera generación</i>						
Cefazolina	1 g	180 mg/l	1,8	80	95	Sí
Cefalotina	1 g	50 mg/l	0,7	70	70	Sí
<i>Cefalosporinas de segunda generación</i>						
Cefamandol	1 g	90 mg/l	0,8-1	75	> 90	Sí
Cefuroxima oral	0,5 g	7 mg/l	1,4	40	90	Sí
Cefoxitina	1 g	110 mg/l	0,8	70	85	Sí
Cefonicid	2 g	260 mg/l	4,5	98	95	Sí



Antibiótico	Dosis	Concentración pico de dosis	Semi-vida (horas)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar (%)
Cefmetazol	2 g	140 mg/l	1-1,5	85	75	Sí
Cefotetán	0,75 g	40-130 mg/l	1,7	90	95	No
<i>Cefalosporinas de tercera generación</i>						
Cefoperazona	1 g	74-152 mg/l	2,1	87	30	Sí
Cefotaxima	1 g	80 mg/l	1	40	80	Sí
Ceftazidima	1 g	80 mg/l	1,8	20	85	Sí
Ceftizoxima	1 g	80 mg/l	1,8	30	90	Sí
Ceftriaxona	1 g	150 mg/l	8	90	50	Sí
<i>Cefalosporinas de cuarta generación</i>						
Cefepime	2 g	130 mg/l	2	< 20	85	No
<i>Carbapenems</i>						
Imipenem	1 g	70 mg/l	1	10	75	Sí
Meropenem	1 g	55 mg/l	1	< 20	70	Sí
<i>Monobactams</i>						
Aztreonam	1 g	100 mg/l	1,7	60	70	Sí

Tabla 3 (parte 1 y 2). Propiedades farmacocinéticas de los principales betalactámicos<sup>67</sup>

### 1.2.6. Indicaciones

El espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque éstos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas probablemente unido a una lenta penetración por las características de la pared.

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos y gramnegativos y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios.

La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas, las penicilinas antiestafilocócicas y las penicilinas anti-*Pseudomonas*.

Los inhibidores de betalactamasas son moléculas con una elevada afinidad frente a las betalactamasas (mayor que la de los antimicrobianos a los que se asocian), a las que se unen irreversiblemente protegiendo de su acción a los betalactámicos. Todos poseen una baja actividad antibacteriana, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii* y a otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Su aportación fundamental es que restauran al betalactámico con el que se asocian, su actividad inicial sobre organismos que se han hecho resistentes por producción de betalactamasas (*S. aureus*, Enterobacteriaceae, *Bacteroides* spp.), y amplían el espectro a bacterias que no eran sensibles intrínsecamente por producción natural de estas enzimas (*Klebsiella pneumoniae*).

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos gramnegativos, con notables excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*.

Los carbapenémicos son los betalactámicos de más amplio espectro. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, algunas especies de *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, y son poco activos frente a *Clostridium difficile*. Ertapenem es poco activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

En las tablas 4, 5 y 6<sup>67</sup> se resumen las características sobre el uso de los principales betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactams y combinaciones betalactámico/inhibidor de betalactamasas).

Tabla 4. Características y aplicaciones de las penicilinas.

Antibiótico	Vía de administración	Dosificación más habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Bencilpenicilina	IV	1-4 MU/6 h	Grampositivos, anaerobios, algunos gramnegativos	1. Infecciones invasivas por estreptococos betahemolíticos 2. Neumonía, artritis, bacteriemia por neumococo 3. Endocarditis estreptocócicas 4. Tétanos, gangrena gaseosa, botulismo 5. Sífilis, borreliosis 6. Leptospirosis 7. Actinomycosis
Bencilpenicilina procaína	IM	0,6 MU/24 h		1. Sífilis primaria o secundaria 2. Celulitis estreptocócica, impétigo, erisipela
Bencilpenicilina benzatina	IM	0,6-1,2 MU/1-3 semanas		1. Sífilis primaria, secundaria o terciaria sin afectación del sistema nervioso central 2. Profilaxis de la fiebre reumática
Cloxacilina	Oral, IV	Oral 0,5 g/6 h IV: 250 mg/6 h-2 g /4 h	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> penicilin-resistentes. Estreptococos	1. Infecciones estafilocócicas sistémicas y locales
Amoxicilina	Oral, IV	40 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 250 mg-1 gr /6-8 h (adultos)	Igual que bencilpenicilina; ampliando el espectro a cocos gramnegativos, <i>Haemophilus influenzae</i> y enterobacterias ( <i>Escherichia coli</i> ,	1. Faringoamigdalitis estreptocócica 2. Infecciones otorrinolaringológicas (otitis media aguda, sinusitis) 3. Neumonía neumocócica de bajo riesgo

Antibiótico	Vía de administración	Dosificación más habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Ampicilina	Oral, IV	50-100 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 0,5-2 g/ 6-8 h (adultos)	<i>Salmonella, Shigella, Proteus</i> )	4. Infecciones por <i>Listeria monocytogenes</i> (ampicilina) 5. Infección urinaria por enterococo 6. Endocarditis, meningitis por enterococos (ampicilina, asociada a aminoglucósidos) 7. Profilaxis endocarditis
Ticarcilina	IV	300-400 mg/kg/día en 4-6 dosis (niños) 3 g/4-6 h (adultos)	Igual que las aminopenicilinas ampliando el espectro a bacilos gramnegativos y algunos aerobios resistentes a ampicilina, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> . Ticarcilina no es activa frente a <i>Klebsiella</i>	1. Infecciones documentadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y en ocasiones otros bacilos gramnegativos no fermentadores, como <i>Acinetobacter</i> spp. (asociadas a aminoglucósido)
Piperacilina	IV	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 1-3 g/6 h (adultos)		

Tabla 4 (parte 1 y 2). Características y aplicaciones de las penicilinas.

Antibiótico	Vía de administración	Dosificación más habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Cefalexina	Oral	25-50 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 0,5-1 g/6-8 h	Cocos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos de la comunidad	1. Infecciones de piel y tejidos blandos (impétigo, forunculosis, celulitis) 2. Faringitis estreptocócica (alternativa)
Cefazolina	Parenteral (IM, IV)	25-100 mg/kg/día en 2-3 dosis (niños) 0,5-2/6-8 h (adultos)	Cocos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos de la comunidad	1. Infecciones sistémicas por <i>Staphylococcus aureus</i> y/o <i>Streptococcus pyogenes</i> en alérgicos a la penicilina (exceptuando anafilaxia y reacciones graves) 2. Profilaxis quirúrgica
Cefuroxima	Oral (cefuroxima axetilo) Parenteral (IM, IV)	Oral: 250-500 mg/8-12 h (adultos) 30-40 mg/kg/día en 2-3 dosis (niños) Parenteral: 0,75-3 g/8 h (adultos) 100-150 mg/kg/día en 3 dosis (niños)	Respecto a cefalosporinas de primera generación, espectro similar pero más activa contra bacilos gramnegativos. Cefuroxima es más activa que cefaclor sobre <i>H. influenzae</i> y <i>S. aureus</i>	1. Infecciones del tracto respiratorio (sinusitis, otitis media aguda, epiglotitis, exacerbación de la EPOC) 2. Infecciones urinarias 3. Profilaxis quirúrgica
Cefonicid	Parenteral (IM, IV)	20-50 mg/kg/día en dosis única (niños) 0,5-2 g/24 h (adultos)		
Cefoxitina	Parenteral (IM, IV)	80-160 mg/kg/día en 4-6 dosis (niños) 1-2 g/6-8 h (adultos)	Similar al de las otras cefalosporinas de segunda generación, pero también activa frente a anaerobios	1. Infecciones intraabdominales aunque la elevada tasa de resistencias a <i>Bacteroides fragilis</i> contraindica su utilización empírica

Antibiótico	Vía de administración	Dosificación más habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Cefotaxima	IV	100-150 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 0,5-2 g/6-8 h (adultos)*	Respecto a cefalosporinas de segunda generación, más activa frente bacilos gramnegativos. Excelente actividad frente neumococo.	1. Neumonía comunitaria grave 2. Meningitis bacteriana de la comunidad, absceso cerebral 3. Sepsis de la comunidad (casos concretos) 4. Infección gonocócica 5. Peritonitis primaria 6. Enfermedad de Lyme 7. Endocarditis por <i>Streptococcus viridans</i> no complicada
Ceftriaxona	Parenteral (IV, IM)	50-100 mg/kg/día en 1-2 dosis (niños) 1-2 g/24 h (adultos)	Regular actividad frente estafilococos	
Ceftazidima	IV	100-150 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 1-2 g/8-12 h (adultos)	Discreta actividad sobre grampositivos. Excelente cobertura de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1. Infecciones documentadas por <i>P. aeruginosa</i>
Cefepima	Parenteral	100-150 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 1-2 g/12 h (adultos)	Excelente cobertura de grampositivos y gramnegativos (incluyendo <i>P. aeruginosa</i> ) Más activo que otras cefalosporinas frente a <i>Enterobacter</i>	1. Neumonía grave de la comunidad con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> 2. Tratamiento empírico de la sepsis nosocomial 3. Tratamiento empírico de la neutropenia febril
*En meningitis, dosis de 300 mg/kg/día IV en 4-6 dosis. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica				

Tabla 5 (parte 1 y 2). Características y aplicaciones de las principales cefalosporinas.

Antibiótico	Vía de administración	Dosificación más habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Imipenem	IV	40-60 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 0,5-1 g/6-8 h (adultos)	Excelente actividad frente grampositivos, gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios	<ol style="list-style-type: none"> <li>Síndrome febril en paciente neutropénico</li> <li>Meningitis por bacilos gramnegativos (sólo meropenem)</li> <li>Infecciones nosocomiales por organismos multirresistentes</li> <li>Infecciones graves polimicrobianas</li> <li>Infecciones por <i>Acinetobacter</i> spp.</li> </ol>
Meropenem	IV	40-80 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 0,5-1 g/6-8 h (adultos)		
Aztreonam	IV	100-150 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 1-2 g/6-8 h (adultos)	Gramnegativos incluyendo <i>P. aeruginosa</i> pero no cubre grampositivos ni anaerobios	<ol style="list-style-type: none"> <li>Sepsis documentadas por bacilos gramnegativos (especialmente en pacientes con riesgo de deterioro de la función renal)</li> <li>Sepsis nosocomial, asociada a vancomicina</li> <li>Casos seleccionados de alergia a los betalactámicos</li> <li>Infecciones del tracto urinario por bacilos gramnegativos</li> </ol>
Amoxicilina-ácido clavulánico	Oral, IV	Oral: 40-80 mg/kg/día (amoxi), 10 mg/kg/día (clav) en 3 dosis (niños) 500/125 o 875/125 mg/8 h (adultos) IV: 100 mg/kg/día en 4 dosis (niños)	Respecto a amoxicilina, amplía el espectro contra bacterias productoras de betalactamasas, cubriendo cocos grampositivos y gramnegativos, bacilos gramnegativos y anaerobios	<ol style="list-style-type: none"> <li>Otitis media (niños)</li> <li>Reagudización EPOC y neumonía bacteriana EPOC</li> <li>Infecciones de boca y dientes</li> <li>Infecciones del aparato urinario</li> <li>Infecciones intraabdominales y ginecológicas</li> <li>Profilaxis en cirugía</li> <li>Sepsis de la comunidad sin foco aparente</li> </ol>



Antibiótico	Vía de administración	Dosificación más habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
		500/100 mg o 1000-2000/200 mg /6-8 h (adultos)		
Ampicilina-sulbactam	Oral, IV	Oral (sultamicilina): 50 mg/kg/día (ampi) en 2-3 dosis (niños) 375-750 mg*/ 8 h (adultos) IV: 150 mg/kg/día (ampi) en 3-4 dosis (niños) 1-2 g (ampi) 0,5-1 g (sulb) / 6 h (adultos)		
Piperacilina-tazobactam	IV	300/37,5 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 4/0,5 g/6-8 h (adultos)	Similar a amoxicilina-ácido clavulánico pero mayor espectro contra bacilos gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i>	1. Infecciones intraabdominales nosocomiales (peritonitis secundarias) 2. Colangitis (tras instrumentación) 3. Infecciones graves de piel y tejidos blandos 4. Síndrome febril en paciente neutropénico 5. Neumonía y sepsis nosocomial
<p>*Por vía oral se emplea en forma de éster de sulbactam con ampicilina (sultamicilina). A nivel intestinal se hidroliza y se liberan los 2 componentes en proporción equimolecular. Por vía parenteral se emplea la asociación en proporción 2:1. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</p>				

Tabla 6 (parte 1 y 2). Características y aplicaciones de carbapenems, monobactams y combinaciones betalactámico/inhibidor de betalactamasas.

### 1.2.7. Efectos adversos

Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente de poca importancia clínica, ya que estos fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales.

Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miositis.

Pueden causar acciones adversas por disbacteriosis, con colonización y superinfección por bacterias endógenas resistentes u hongos, pudiendo manifestarse por trastornos digestivos o vaginales. Las disbacteriosis están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y la piel, colonizadas por flora normal.

Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclónicas si se utilizan dosis elevadas, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. En este sentido, el imipenem posee una mayor capacidad irritativa sobre el sistema nervioso central que el resto de betalactámicos.

#### 1.2.7.1. Reacciones alérgicas

Desde el punto de vista del tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el inicio de la reacción, podemos clasificarlas en<sup>68</sup>:

##### *1.2.7.1.1. Inmediatas*

Ocurren en los primeros 60 minutos tras la administración del fármaco. Suelen estar mediadas por anticuerpos Ig E específicos de la superficie de los mastocitos y basófilos, que al interactuar con el conjugado hapteno-transportador, inducen la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios. La clínica más frecuente consiste en urticaria/angioedema, anafilaxia, hipotensión, edema laríngeo o shock anafiláctico.

La incidencia de anafilaxia varía entre 1 a 4 episodios por cada 10000 administraciones de penicilinas<sup>69,70,71</sup>.

Son factores de riesgo asociados con mayor incidencia de este tipo de reacciones inmediatas, los siguientes:

-Edad: Es más frecuente entre los 20-49 años<sup>69</sup>.

-Frecuencia de administración del medicamento: Es más frecuente cuanto más se usen los betalactámicos<sup>72</sup>.

-Vía de administración: Las reacciones inmediatas, y en particular la anafilaxia, es más frecuente cuando se usa la vía parenteral. La mayoría de muertes por shock anafiláctico tras el uso de un betalactámico, ocurren cuando se ha usado la vía intravenosa o intramuscular<sup>69</sup>.

-Síndrome de alergia a múltiples fármacos: No se ha demostrado todavía, pero parece haber una mayor predisposición a desarrollar una reacción alérgica con penicilinas, en los pacientes que ya han tenido reacciones alérgicas con otros fármacos. Se sospecha que puedan influir factores genéticos, así como factores asociados a los diferentes grados de exposición a los distintos fármacos<sup>73,74,75,76,77,78</sup>.

-Factores genéticos: Parece que puedan estar implicados en el desarrollo de alergia a diferentes antibióticos. En China se ha observado un particular genotipo asociado a la presencia de reacciones alérgicas a penicilinas Ig E mediadas<sup>78</sup>.

-Otras enfermedades alérgicas: No parece que exista una asociación clara entre la presencia de atopia y el desarrollo de alergia a betalactámicos, aunque algunos estudios recientes lo ponen en duda<sup>69,79,80,81,82,83</sup>. Parece que los pacientes sensibilizados a betalactámicos que padecen asma, tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas de mayor gravedad<sup>69</sup>.

#### 1.2.7.1.2. No inmediatas

Abarcan las antiguamente catalogadas como aceleradas (1-72 horas) y tardías (más de 72 horas). Suelen estar mediadas por Linfocitos T<sup>84,85</sup>. Puede haber una mayor predisposición a este tipo de reacciones en niños debido a la presencia de una infección vírica concomitante<sup>86</sup>. Más del 50% de los pacientes que presentan un exantema máculo-papular, en el curso de una viriasis donde se han administrado aminopenicilinas, tienen un estudio posterior negativo<sup>63,64,65</sup>, incluyendo pruebas de provocación con el fármaco implicado. La clínica es muy variada: exantema máculo-papuloso, urticaria, dermatitis exfoliativa, enfermedad del suero (fiebre, erupción cutánea, generalmente urticaria, adenopatías, artritis y ocasionalmente glomerulonefritis), síndrome de Stevens-Johnson, anemia, trombocitopenia y neutropenia.

#### *Alteraciones cutáneas*

Una gran variedad de erupciones cutáneas pueden aparecer en relación con el uso de betalactámicos, siendo la más común el exantema morbiliforme. El eritema multiforme es una erupción caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas e histología típicas. Cuando a lo anterior se asocia alteración de mucosas, se modifica la terminología hacia síndrome de Stevens-Johnson. La dermatitis exfoliativa es una

alteración severa que cursa con eritema generalizado con intensa descamación. La necrolisis tóxica epidérmica se caracteriza por eritema generalizado y desprendimiento de la epidermis. Para su diagnóstico es característico el signo de Nikolsky (desprendimiento de la piel tras presionarla suavemente). Podemos observar vasculitis que suelen afectar a las vénulas de la piel y que se caracterizan por púrpura palpable. También se han observado reacciones de fotosensibilidad. El dolor y la inflamación en el sitio de la inyección son comunes en los antibióticos betalactámicos administrados parenteralmente.

#### *Alteraciones neurológicas*

Entre todos los betalactámicos, las penicilinas son las que causan encefalopatía con mayor frecuencia. Suele presentar alteraciones del nivel de conciencia (somnolencia, estupor o coma), hiperreflexia generalizada y mioclonías. Suele ocurrir cuando se usan altas dosis de penicilinas (más de 20 millones de unidades/día) y, especialmente, cuando se asocia fallo renal o cuando existen alteraciones neurológicas previas.

#### *Alteraciones pulmonares*

Los betalactámicos, ocasionalmente, pueden producir eosinofilia periférica asociada a infiltrados pulmonares, fiebre y disnea. Menos frecuente es la aparición de lupus inducido por fármacos (serositis como pleuritis/pericarditis, fiebre y neumonía).

#### *Alteraciones gastro-intestinales*

La diarrea es una complicación frecuente de la terapia antibiótica por vía oral, destacando el papel de la amoxicilina y la ampicilina. La ampicilina también suele implicarse en la aparición de Colitis por el *Clostridium difficile*

#### *Alteraciones hepatobiliares*

La ceftriaxona puede causar pseudocolelitiasis, especialmente en niños. Oxacilina puede causar hepatitis colestásica.

#### *Alteraciones renales*

Es posible observar glomerulonefritis en relación con vasculitis o con la enfermedad del suero. Las cefalosporinas pueden aumentar la toxicidad renal de los aminoglucósidos. Cualquier betalactámico, especialmente la meticilina, puede causar nefritis intersticial: fallo renal, sedimento urinario patológico (piuria, hematuria y/o proteinuria), fiebre, eosinofilia periférica y erupción cutánea. Las penicilinas antipseudomonas, especialmente ticarcilina, pueden causar hipernatremia y alcalosis hipocaliémica.

### *Alteraciones hematológicas*

Los antibióticos betalactámicos se han asociado con la destrucción inmunológica de polimorfonucleares (neutropenia, fiebre, eosinofilia y erupción cutánea). También se ha observado anemia hemolítica en casos de tratamientos prolongados y con altas dosis. La trombocitopenia autoinmune suele normalizar el recuento plaquetario a las 2 semanas de cesar el tratamiento antibiótico. Los betalactámicos, como cualquier antibiótico de amplio espectro, pueden alterar la flora intestinal generando déficit de vitamina K.

#### **1.2.8. Formación de determinantes antigénicos**

Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos, son la causa más frecuente de reacciones a fármacos en las que media un mecanismo inmunológico específico<sup>68,87</sup>. De todos ellos, las penicilinas son el grupo más implicado y mejor estudiado, debido a su alto consumo y a la estabilidad química de los conjugados formados.

En los últimos años, se ha mejorado la producción de betalactámicos disminuyendo su alergenicidad e inmunogenicidad, no obstante, el número de reacciones alérgicas no ha disminuido de forma paralela. Esto es debido al mayor uso de los mismos, a la variación en la prescripción (antiguamente se usaba más bencilpenicilina y actualmente la amoxicilina ocupa ese lugar prioritario) y a la variedad en la estructura química de los betalactámicos, consecuencia del aumento del espectro antibiótico, lo cual implica la aparición de nuevos determinantes antigénicos<sup>88,89</sup>.

Los antibióticos betalactámicos son inmunológicamente haptenos. Al tener baja masa molecular, necesitan unirse a moléculas transportadoras para adquirir capacidad inmunógena. La unión del antibiótico a grupos amino de proteínas autólogas, induce en las mismas una modificación conformacional que hace que el propio sistema inmune las reconozca como proteínas extrañas<sup>90</sup>. El conjugado hapteno-proteína es procesado por las células presentadoras de antígenos, induciendo una respuesta por las células T.

La apertura del anillo betalactámico, común a toda la familia, genera el determinante *peniciloil* o *bencilpeniciloil (BPO)*, o *determinante mayor* de las penicilinas, que recibe esta denominación por representar el 95% de las formas hapténicas que se combinan irreversiblemente con proteínas<sup>64,65</sup>, y que son finalmente responsables de la mayor parte (75%) de las reacciones de hipersensibilidad inmediata por este tipo de fármacos<sup>64</sup>, particularmente las reacciones urticariales.

La penicilina es también degradada a otros determinantes antigénicos, que representan el 5% de los metabolitos, por lo cual reciben el nombre de *determinantes*

menores<sup>63,64,65,91</sup>. Entre estos últimos podemos mencionar el ácido peniciloico, penicilinato, penicilanil, penamaldato, penaldato, d-penicilamida y penicoil.

Los determinantes menores están asociados principalmente a reacciones anafilácticas, y de ahí la importancia de estudiarlos. Actualmente se dispone comercialmente de ambos tipos de determinantes para test cutáneos: BPO acoplado a polilisina (peniciloil polilisina-PPL) y mezcla de determinantes menores (MDM). La mezcla de esos determinantes menores (MDM) consiste en bencilpenicilina, su producto de hidrólisis alcalina (bencilpeniciloato) y su producto de hidrólisis ácida (bencilpeniloato).

Por lo tanto, el resto de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (25%), se consideran causadas primordialmente por una respuesta inmunológica contra los determinantes menores y, en algunos casos, contra las cadenas laterales de los fármacos involucrados. Se ha implicado a la cadena lateral de las aminopenicilinas en reacciones alérgicas y se han demostrado anticuerpos dirigidos contra éstas<sup>6</sup>. En todo caso, la sensibilización a cadenas laterales origina reacciones alérgicas a uno o a pocos fármacos de este grupo (los que compartan cadenas laterales) (Figura 2).

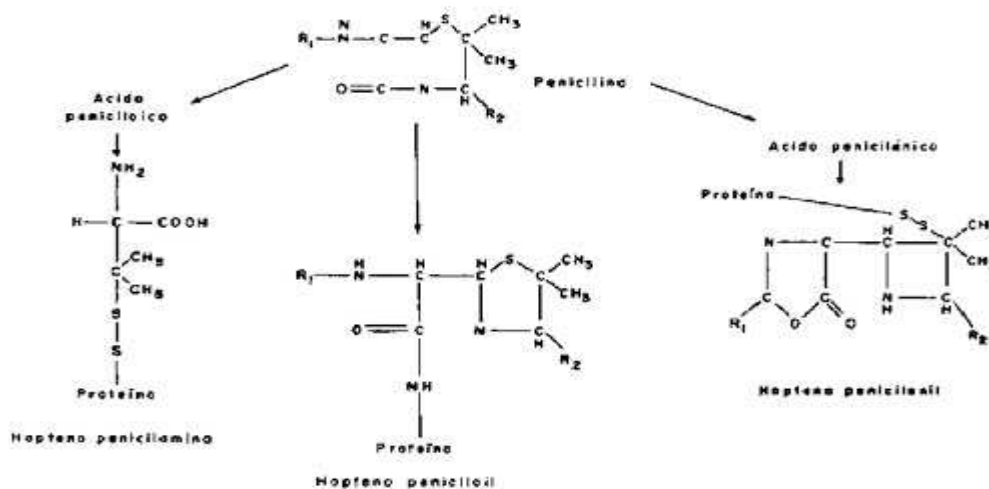


Figura 2. Determinantes hapténicos derivados de penicilina.

A partir de estudios de inhibición, los patrones de reconocimiento de anticuerpos de las penicilinas, los agrupan en:

- Anticuerpos selectivos frente a la cadena lateral de amoxicilina (responsables de las reacciones a amoxicilina o ampicilina con tolerancia de penicilina)<sup>92,93</sup>.
- Anticuerpos que reconocen selectivamente la cadena lateral de amoxicilina pero que necesitan la región nuclear de la molécula para el reconocimiento óptimo.

-Anticuerpos que reconocen la cadena lateral de amoxicilina con reactividad cruzada con la de otras penicilinas y cefalosporinas.

-Anticuerpos que reconocen la porción nuclear del antibiótico (responsables de la reactividad cruzada entre los diferentes betalactámicos).

En los Estados Unidos de América, el estudio al respecto más amplio incluye a 5006 pacientes en los que se observó que sólo el 0,14 % eran alérgicos selectivamente a aminopenicilinas. En el Sudeste de Europa, más de un tercio de los pacientes estudiados por reacciones adversas con betalactámicos, son alérgicos selectivamente a las aminopenicilinas (probablemente esto se deba a que en algunos países europeos la amoxicilina no precisa prescripción médica y su uso está más extendido)<sup>4,94</sup>.

Los determinantes antigénicos de las cefalosporinas están mucho menos estudiados. Son más inestables y experimentan un metabolismo más intenso que las penicilinas, dando origen a nuevos antígenos<sup>95,96</sup>. De igual manera que las penicilinas, se presupone un determinante cefalosporil producido por el ataque nucleofílico al anillo betalactámico de la molécula de cefalosporina, por el grupo amino de las proteínas plasmáticas o de las membranas celulares<sup>97,98</sup>. El conjugado obtenido por esta vía es inestable y sufre una fragmentación múltiple en la porción dihidrotiazina. Esto da lugar a la formación de muchos productos de degradación. A esta complejidad se añade la cantidad de cefalosporinas que existen con distinta estructura química. Todo esto complica el aislamiento y caracterización de posibles determinantes antigénicos de las cefalosporinas. Las cadenas laterales también son inmunogénicas y, al igual que en el caso de las aminopenicilinas, pueden ser responsables de monosensibilizaciones o de sensibilizaciones cruzadas entre fármacos que comparten la misma cadena lateral.

Se han demostrado anticuerpos selectivos frente a una porción de la cadena lateral, anticuerpos selectivos frente a la cadena lateral completa, anticuerpos selectivos frente a la cadena lateral y parte del anillo betalactámico y anticuerpos selectivos frente a la molécula entera de cefalosporina. La hipótesis más aceptada es que la parte responsable de la especificidad de las cefalosporinas radica en la cadena lateral y en parte de la molécula del anillo betalactámico.

### **1.2.9. Reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas**

Todos los  $\beta$ -lactámicos tienen la posibilidad de despertar reacciones inmunológicas cruzadas entre sí. Sin duda, y en relación a la frecuencia de su utilización, las más estudiadas son las reacciones cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de primera generación es alta<sup>1,65,91</sup>. Algunos autores han reportado cifras que alcanzan el 50%<sup>99</sup>. El conjunto de cefalosporinas tiene una reactividad cruzada con las penicilinas que oscila entre 0,3 % y 23,9 %. La reactividad cruzada entre diferentes generaciones de cefalosporinas oscila entre 0 % y 68,8 % encontrando la más alta entre la primera y segunda generación<sup>100</sup>.

Se observa con mayor frecuencia la presencia de tests cutáneos positivos, tanto a penicilinas como a cefalosporinas, en niños con anafilaxia inducida por betalactámicos, en comparación a niños alérgicos que reportan otras reacciones<sup>37</sup>. Ello sugiere que la anafilaxia es un factor de riesgo mayor de sensibilización a determinantes antigénicos de reactividad cruzada de  $\beta$ -lactámicos. Esto mismo también se ha demostrado en adultos<sup>15,101,102,103</sup>.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de segunda y tercera generación es progresivamente menor, existiendo series donde se acerca a 0%. En promedio, se considera que la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es del 10%<sup>1</sup>, mientras que la reactividad aislada a cefalosporinas de tercera generación es del orden de 2%<sup>104</sup>.

La reactividad clínica cruzada entre alérgicos a penicilina y cefalosporinas con distinta cadena lateral se puede cifrar en torno al 10%, en tanto que la reactividad clínica entre pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas con la misma cadena lateral se puede duplicar e incluso alcanzar cifras entre 10 y 38%<sup>104</sup>.

#### **1.2.10. Reactividad cruzada entre otros betalactámicos**

Los carbapenems tienen un alto grado de reactividad cruzada con el resto de los betalactámicos, y son fármacos a evitar en caso de alergia a penicilinas<sup>78,105</sup>. Es muy probable que su reactividad cruzada esté dada por una respuesta dirigida contra determinantes menores, varios de ellos no bien conocidos y, por lo tanto, no disponibles para su uso en las pruebas cutáneas. Por esta razón, la conducta más apropiada es evitar su utilización en un paciente alérgico a penicilinas, aunque las pruebas cutáneas con el fármaco original resulten negativas, salvo casos en los que no haya alternativa terapéutica adecuada.

Respecto a los monobactámicos, a pesar de que los determinantes antigénicos generados son análogos a los del resto de los betalactámicos, se han descrito reacciones selectivas a aztreonam por una parte, y por otra, pacientes alérgicos a betalactámicos no monobactámicos que toleran la administración de aztreonam<sup>79,80,106</sup>. Dado que aztreonam



y ceftazidima comparten la misma cadena lateral, se han descrito casos de reactividad cruzada entre ambos<sup>79,80,107</sup> .

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

Para poder llegar a un diagnóstico correcto, seguiremos el protocolo establecido por las European Network for Drug Allergy (ENDA) y por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

#### **1.3.1. Historia clínica<sup>97,108,109</sup> y exploración física**

La anamnesis debe ser especialmente cuidadosa ya que mediante la misma podemos establecer el grado de sospecha de reacción alérgica o de otro tipo.

Son necesarios los datos concernientes a los siguientes puntos:

-Fecha de la reacción.

Intentar obtener este dato con la mayor exactitud posible ya que la sensibilidad de los métodos diagnósticos en las reacciones inmediatas disminuye con el tiempo.

-Tipo de síntomas.

Esta información define el tipo de reacción. Debería detallarse al máximo el tipo de síntomas; en caso de reacción cutánea, puede ayudar la visualización de fotografías si el paciente las hubiera realizado. A veces es difícil diferenciar, en las primeras fases, la urticaria de la anafilaxia, porque con frecuencia los síntomas se solapan. Existen estudios que indican que la anafilaxia y reacciones más severas se asocian con positividad en las pruebas cutáneas con los determinantes menores, mientras que las urticarias lo hacen con el PPL<sup>111,112,113</sup>.

-Nombre, vía de administración y dosis de la medicación que estaba utilizando.

Si el paciente es incapaz de recordar estos datos, se le debe instar a acudir a su médico de atención primaria para recuperar esta información. Ocasionalmente, el paciente guarda la caja del medicamento con lo que sería suficiente.

En multitud de ocasiones, existe una polimedicación que puede complicar el diagnóstico.

También es de utilidad saber si los medicamentos supuestamente implicados los había usado previamente y si había tenido algún tipo de reacción. De la misma manera hay que averiguar si ha vuelto a tomar esos medicamentos y si los ha tolerado o no.

-La cronología de los síntomas.

Es fundamental obtener, con la mayor precisión posible, los datos concernientes al intervalo transcurrido entre la última toma del antibiótico y la aparición de los síntomas, ya que este dato ayuda a clasificar las reacciones en inmediatas y no inmediatas.

También debe reflejarse en la historia clínica la duración de los síntomas y el tratamiento que precisó para la resolución. Incidir en la respuesta a la supresión del fármaco, si ésta se hubiera producido.

-Otros datos: Edad, sexo, historia de atopia, alergia a otros medicamentos, tratamiento habitual e historia familiar de atopia.

En muchas ocasiones, es difícil realizar una buena historia clínica porque los pacientes no recuerdan bien los datos necesarios debido a que ha transcurrido mucho tiempo desde la reacción hasta el momento del estudio. Este dato justifica la necesidad de otros métodos diagnósticos.

### 1.3.2. Pruebas cutáneas<sup>114,115,116</sup>

Durante los últimos 15-20 años ha habido un cambio en el patrón de uso de antibióticos betalactámicos. Ha decrecido el uso de penicilinas y cefalosporinas de primera generación a la vez que ha aumentado el de amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación<sup>117,118,119</sup>. Estos cambios conllevan modificaciones en la respuesta inmune, principalmente debidos a las diferencias en los determinantes de la cadena lateral entre varios betalactámicos, lo que ha derivado en un cambio en los determinantes antigénicos usados para el diagnóstico<sup>19</sup>.

Previamente a la realización de estos tests hay que asegurarse de que el paciente no está tomando algunos medicamentos que pueden interferir en el resultado. Se deberían suspender los antihistamínicos 7-10 días antes y los corticoides sistémicos 3 semanas antes de la realización de estas pruebas. Se aconseja espaciar la realización de estos tests de cualquier enfermedad infecciosa, fiebre o reacción inflamatoria.

Los haptenos disponibles actualmente son el PPL (Benzilpeniciloil poli-L-lisina) y MDM (Mezcla determinantes menores: formada por BP y ácido bencilpeniciloico)<sup>110,120,121,122</sup>. Al aparecer reacciones selectivas fue necesario añadir otros determinantes (Amoxicilina y Ampicilina), que se obtienen de los preparados comerciales para uso intravenoso.

Es complicado conocer con certeza la sensibilidad y especificidad de estas pruebas ya que, en ocasiones, no se pueden comparar los resultados con el gold-estándar que es la provocación controlada, por motivos éticos. En un estudio de 290 pacientes<sup>123</sup>, la sensibilidad de los test cutáneos en pacientes con historia de urticaria y/o anafilaxia fue del 22 % para PPL, 21 % para MDM, 43 % para amoxicilina, 33 % para ampicilina y 70 % usando los cuatro haptenos<sup>124</sup>; la especificidad fue del 97 %. En este

estudio, el 30 % de los pacientes realmente alérgicos no pudieron ser diagnosticados por pruebas cutáneas.

En el caso de reacciones tipo I, la sensibilidad de los tests cutáneos decrece con el tiempo<sup>125</sup>. Incluso se ha observado la negativización de los mismos, en pacientes diagnosticados de alergia a betalactámicos, mediante pruebas cutáneas positivas que han sido repetidas al año del diagnóstico<sup>126,127</sup>. También hubo pacientes que toleraron penicilinas de nuevo<sup>126</sup>.

En un estudio prospectivo de pacientes alérgicos a penicilina y con pruebas cutáneas positivas<sup>128</sup>, encontraron que tras cinco años de seguimiento, sólo un 40 % de los pacientes con pruebas cutáneas positivas a PPL y/o MDM seguían teniendo pruebas cutáneas positivas, mientras que el 100 % de los pacientes con reacciones selectivas a amoxicilina tenían pruebas negativas. No se puede conocer si esos pacientes con pruebas cutáneas negativas tolerarían el fármaco de forma indefinida, ni el porcentaje de pacientes cuyas pruebas cutáneas se positivizarían tras uno o más contactos con penicilinas.

En la tabla 7 aparecen las concentraciones y técnicas validadas<sup>108</sup>.

Cada determinante debe ser preparado el día de su utilización y desechar el material sobrante. Concentraciones mayores de las especificadas pueden ser irritativas y causar falsos positivos.

Si la reacción ha sido severa, para evitar riesgos, se recomienda comenzar con concentraciones más bajas (diluidas hasta 1000 veces) para ir aumentándolas progresivamente.

Los pacientes deben estar vigilados, ya que durante la realización de las pruebas cutáneas, especialmente en las intradérmicas, pueden aparecer reacciones sistémicas. Los síntomas típicos son prurito, habones con o sin angioedema, hiperemia conjuntival, eritema cutáneo o afonía. Suelen aparecer de manera inmediata tras la realización de la prueba. Actualmente, el porcentaje se ha reducido del 11 % al 3 %<sup>129</sup>, sobre todo, debido a la realización previa de pruebas intraepidérmicas y al uso de diluciones seriadas para las intradérmicas. Las lecturas de los test se realizan transcurridos 15-20 minutos.

Cuando la sospecha clínica sugiere un mecanismo Ig E mediado, se realizan los prick-test y si estos son negativos, la intradermoreacción.

Hapteno	Dosis	Unidades
BPO-PPL	$5 \times 10^{-5}$	mmol/L
MDM	$2 \times 10^{-2}$	mmol/L
Penicilina	20000-25000	U/mL
Amoxicilina	20	mg/mL
Ampicilina	20	mg/mL
Cefalosporinas	$1-2^{/3}$	mg/mL
BPO-PPL: Benzilpeniciloil poli-L-lisina; MDM: Mezcla determinantes menores		

Tabla 7. Máximas concentraciones aceptadas para tests cutáneos en pacientes con sospecha de reacción alérgica por antibióticos betalactámicos.

Hay tres tipos de pruebas cutáneas:

#### 1.3.2.1. Prick test o prueba intraepidérmica.

Consiste en la punción subcutánea de una gota de cada determinante antigénico. Se considera como prueba positiva una pápula mayor de 3 mm acompañado de eritema<sup>129</sup>. Siempre hay que realizar un control negativo (suero fisiológico) y uno positivo (histamina).

#### 1.3.2.2. Prueba intradérmica.

Consiste en la inoculación intradérmica de 0,02-0,05 ml de la solución de cada hapteno, con la consiguiente aparición de una pápula que se deja marcada. Un incremento de 3 mm de esa pápula inicial es considerado una prueba positiva<sup>129</sup>. También son necesarios controles positivos y negativos.

Cuando se desconocen los datos cronológicos de la reacción o se sospecha reacción no inmediata, se debería realizar una lectura tardía a las 24-48 horas. Además, se le debe indicar al paciente que si aparece alguna positivización transcurrido este tiempo, debe acudir de nuevo a la consulta para otra valoración.

La especificidad de la lectura retardada de intradermorreacciones ha llegado a ser del 100 % y 98 % respectivamente<sup>130</sup>.

### 1.3.2.3. Pruebas epicutáneas

Se realizan cuando la reacción no ha sido inmediata junto con la lectura tardía de las intradermoreacciones<sup>131</sup>. Su sensibilidad parece ser inferior, sin embargo su especificidad es mayor que la de la lectura retardada de las intradermoreacciones<sup>4,132,133</sup>. Se pueden realizar empapando el parche con la solución del hapteno a las mismas concentraciones usadas para las pruebas intradérmicas o mezclando el fármaco en polvo con vaselina al 5 %<sup>133</sup>. Se pueden realizar con bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y cualquier otro betalactámico sospechoso siguiendo las recomendaciones de Brockow et al<sup>112</sup>. Se procede a la oclusión durante 48 horas y se realiza la lectura a las 48 y 72 horas. Los resultados se valoran de la siguiente manera:

- Eritema débil se considera respuesta dudosa.
- Eritema y edema discretos se consideran una reacción positiva débil y se puntualiza con “+”.
- Eritema, infiltración, pápula y vesículas se consideran una reacción positiva fuerte y se puntualiza con “++”.
- Eritema intenso, infiltración, pápula y vesículas coalescentes se consideran una respuesta extremadamente positiva y se puntualiza con “+++”.

En todas las pruebas positivas se podría realizar una biopsia cutánea que confirme el infiltrado inmunológico, aunque en la práctica, apenas se hace.

### **1.3.3. Tests *in Vitro***<sup>97,108,109</sup>

La ventaja que tienen sobre las pruebas cutáneas es la ausencia de riesgo para el paciente. Además son útiles en pacientes con enfermedades cutáneas que dificulten la realización de las pruebas cutáneas. En general, estos métodos son más caros y menos sensibles que las pruebas cutáneas.

#### 1.3.3.1. Cuantificación de anticuerpos Ig E específicos.

El método más utilizado es la determinación de Ig E específica mediante inmunoanálisis: ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, enzimoimmunoanálisis o Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), RIA (radioinmunoanálisis) o FEIA (fluoroimmunoanálisis). De ellos, el más validado es el RIA, especialmente el RAST (Radio Allergo Sorbent Test) y el FEIA mediante el método CAP-System<sup>99,111,134,135,136</sup>. Cualquiera de ellos tiene como fundamento detectar complejos hapteno-molécula transportadora-anticuerpo. Las determinaciones disponibles actualmente son Penicilina G, Penicilina V, Ampicilina, Amoxicilina y Cefaclor. El FEIA es

el método disponible en la mayoría de laboratorios de España y consiste en comparar la fluorescencia de las muestras de los pacientes con estándares. El rango oscila desde 0 a 100 kU/L y de manera consensuada, se ha tomado como punto de corte para los resultados positivos el valor de 0,35 kU/L.

Su utilidad aumenta en el caso de reacciones inmediatas, de tal manera que algunos autores lo omiten si la reacción ha sido retardada.

Si se objetiva un resultado positivo, se considerará al paciente alérgico o se realizarán pruebas cutáneas para confirmar el diagnóstico y discernir si puede tratarse de una reacción selectiva para poder realizar el test de exposición controlada.

Existen estudios que comparan las pruebas cutáneas con la determinación de Ig E específica y que concluyen que ambos métodos no son totalmente equivalentes<sup>113,124</sup>. No existe equivalente de PPL ni de MDM en RAST o CAP.

En un estudio<sup>116</sup> de 58 pacientes con reacciones inmediatas tras el uso de betalactámicos y pruebas cutáneas positivas, 22 pacientes obtuvieron, al menos, una determinación de Ig E específica positiva.

Los pacientes con pruebas cutáneas exclusivamente positivas con Amoxicilina suelen tener el inmunoanálisis positivo exclusivamente con Amoxicilina<sup>113,124</sup>.

La sensibilidad y especificidad del Sistema CAP de Pharmacy oscila según los estudios valorados. Van Houte y Bartels encuentran una sensibilidad de 37,9 % y una especificidad de 86,7 %<sup>137</sup>. En el estudio de Pastorello y cols<sup>138</sup> se alcanza una sensibilidad de 95,5 % y especificidad de 98,1 %).

Todos estos datos indican la menor sensibilidad de este test con respecto a las pruebas cutáneas. A pesar de esto, se sigue realizando ya que podemos obtener pruebas cutáneas negativas con test *in Vitro* positivo. En un estudio<sup>123</sup>, 38 de 290 (13,1%) pacientes con reacciones inmediatas tras el uso de betalactámicos, presentaron este patrón descrito.

#### 1.3.3.2. Estudio de activación de basófilos mediante citometría de flujo.

Este método mide el marcador CD63 de los basófilos circulantes mediante citometría de flujo. Ese marcador aparece tras la incubación de los basófilos con el fármaco y otros alérgenos *in Vitro*<sup>138,139</sup>.

La sensibilidad y especificidad fue del 50 % y del 93,3 % respectivamente en el estudio de Sanz y cols<sup>115</sup>. Estos prometedores resultados parece que han sido confirmados por otros grupos afiliados a ENDA, aunque están pendientes de validación.

### 1.3.3.3. Test de transformación de linfocitos (LTT)

Este test es útil, fundamentalmente, para las reacciones que implican respuesta celular, aunque también se ha usado para algunos casos de anafilaxia<sup>140</sup>. En un estudio de 78 pacientes con reacciones inmediatas tras el uso de alguna penicilina<sup>115</sup>, la sensibilidad del LTT fue del 74 %, mayor que la de los test cutáneos (62 %), y la especificidad fue del 85 %.

No obstante, este test no tiene tan extendido su uso debido a que precisa personal con amplia experiencia en técnicas celulares, así como un equipo muy costoso.

### **1.3.4. Pruebas de exposición controlada**<sup>97,108, 141,142</sup>

Debido a que ni las pruebas cutáneas ni los test in vitro alcanzan la sensibilidad deseada, es necesario, en la mayoría de los casos, recurrir a la prueba de exposición controlada<sup>129,143</sup>. Es considerado el gold-estándar del diagnóstico de la alergia a la mayoría de medicamentos.

En el caso de los betalactámicos, sólo se debe realizar si los tests cutáneos e in vitro son negativos y si la reacción no ha sido muy severa.

Es imprescindible llevarla a cabo en un hospital, bajo una estricta supervisión médica por facultativos bien entrenados en la materia, y con facilidades para la asistencia en una unidad de cuidados intensivos si el caso lo precisara<sup>141</sup>.

Antes de realizar esta exposición hay que valorar el riesgo-beneficio. Podemos considerar pacientes de alto riesgo aquellos con enfermedades de base, edad elevada y toma de medicación concomitante y los que han presentado una reacción severa (shock anafiláctico).

La provocación controlada puede realizarse por la misma vía de administración en la que el paciente tuvo la reacción, pero, si es posible, se aconseja usar la vía oral. Se administran dosis progresivamente crecientes del antibiótico con un intervalo de 60 minutos hasta alcanzar la dosis terapéutica. Cuando se trata de reacciones no inmediatas, se prolonga el estudio durante los días necesarios según el intervalo de la reacción. En el caso de las reacciones inmediatas, sólo se aconseja alcanzar esa dosis terapéutica en el primer día cuando haya una urgencia terapéutica.

Existe una asociación entre la dosis a la que el paciente reacciona y el tipo de reacción, de manera que en las reacciones no inmediatas, se precisan dosis más altas para producir la reacción<sup>143</sup>.

Si ha transcurrido más de año desde la reacción inicial, tras la finalización del protocolo de provocación, y si éste ha sido negativo, a las 3-4 semanas hay que realizar



una re-exposición controlada siguiendo el mismo procedimiento, para excluir una posible re-sensibilización tras la pérdida de la sensibilización inicial. De hecho, se han descrito casos de re-sensibilización en el 1% a 16 % de pacientes con provocación negativa y que han realizado algún nuevo ciclo de tratamiento con betalactámicos<sup>115,144,145,146</sup>.

En el caso de confirmar una alergia a algún betalactámico (mediante tests cutáneos, in vitro o provocación controlada), existe la posibilidad de realizar una provocación con otro antibiótico betalactámico que no tenga reactividad cruzada con el primero para poder ofrecer alternativas terapéuticas. Esto debe realizarse cuando el beneficio supere el potencial riesgo. Previamente a la provocación controlada, deben realizarse tests cutáneos con el fármaco con el que se va a realizar la provocación. En un estudio<sup>147</sup> realizado en 128 pacientes con alergia a penicilina bien documentada, se realizaron pruebas cutáneas con cefalosporinas. El 11% obtuvo tests cutáneos positivos y el resto (101) negativos y de estos, el 100 % toleró la provocación con ceftriaxona y cefuroxima.

En el caso de reacciones no inmediatas, el test de exposición controlada solo se realizará en el caso de exantemas maculopapulosos y urticarias, estando contraindicado en casos más graves como exantemas descamativos, DRESS (Drug Rush, Eosinophilia, Systemic Symptoms) y otros<sup>148</sup>.



## **OBJETIVOS**



## **2. OBJETIVOS**

Dada la magnitud y prospectiva de este creciente problema de salud, hemos decidido estudiarlo en la Región de Murcia, donde no hay datos publicados de alergia a los antibióticos betalactámicos.

El objetivo de esta investigación es conocer los datos reales y las características de las RAM debidas al uso de antibióticos betalactámicos en la Región de Murcia, a través de los pacientes atendidos en la Sección de Alergología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, durante el período que abarca desde Enero de 2001 hasta Diciembre de 2010.

Estos datos podrán ayudar a desarrollar medidas de prevención oportunas para disminuir la incidencia, así como servir de base para formular nuevas hipótesis que puedan aclarar los factores implicados en la aparición de este problema de salud.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**





## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### **3.1. MATERIAL**

#### **3.1.1. Población en estudio**

Fueron seleccionados todos los pacientes que acudieron, entre Enero de 2001 y Diciembre de 2010, a la Sección de Alergología del Hospital Universitario Reina Sofía, refiriendo alguna reacción adversa compatible con etiología alérgica y relacionada con algún antibiótico betalactámico.

El área atendida por este hospital es el área VII (Murcia/Este) y ha ido variando a lo largo del período estudiado:

- Desde Enero de 2001 y hasta Diciembre de 2004, incluía las poblaciones de Beniel, Vistabella, Beniaján, Alquerías e Infante, con un total de 92.306 habitantes.
- En Enero de 2005, se incluyeron también Puente Tocinos, Monteagudo y Santomera, siendo entonces la población atendida de 150.222 habitantes.
- En Mayo de 2006 se incluyó el Barrio del Carmen, alcanzando 186.002 habitantes.
- En Abril de 2009 se incluyeron Floridablanca, Llano de brujas y Santiago el Mayor, siendo actualmente la población cubierta de 196.424 habitantes.

#### **3.1.2. Criterios de inclusión**

Los pacientes incluidos, independientemente del sexo y de la edad, debían haber presentado una reacción adversa, compatible con etiología alérgica, en relación con el uso de cualquier antibiótico betalactámico y firmar el consentimiento informado para la realización del estudio.

#### **3.1.3. Área, personal y material de trabajo**

El área de trabajo consta de parte de las dependencias de la Sección de Alergología, que incluyen 3 despachos médicos de 15 m<sup>2</sup> cada uno y un área de provocaciones de 15 m<sup>2</sup>.

El personal implicado en el estudio consta de tres médicos especialistas en alergología, y dos enfermeras adiestradas en las técnicas propias de la especialidad y con experiencia en las técnicas de exposición controladas.

El material necesario incluye los medicamentos a utilizar durante el estudio así como un completo equipo de reanimación cardio-pulmonar básica. Así mismo, es necesario contar con la disponibilidad permanente de la Unidad de Cuidados Intensivos dotada con el material necesario para una reanimación cardio-pulmonar avanzada.

Para la determinación de Ig E específica para betalactámicos (Penicilina G, Penicilina V, Amoxicilina, Cefalosporinas) se ha utilizado un aparato marca InmunoCAP-250 (ThermoFisher scientific) y la metodología es un ensayo de ELISA de fluorescencia, también conocido como fluoroinmunoensayo.

Para las pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción, se han utilizado los reactivos PPL (Peniciloil polilisina) y MDM (Mezcla de determinantes menores) de Laboratorio Diater®, así como Penicilina G, Amoxicilina y, en caso de ser otro antibiótico betalactámico el sospechoso, ese mismo antibiótico, suministrado por la farmacia del Hospital.

## **3.2. MÉTODOS**

### **3.2.1 Historia clínica**

Durante la anamnesis, se recogen sistemáticamente los siguientes datos:

- Datos demográficos (sexo y edad).
- Antecedentes personales no alérgicos
- Antecedentes personales de atopia (respiratorios, cutáneos o alimentarios).

Con respecto a la reacción adversa en relación con el antibiótico betalactámico se recogieron los datos siguientes:

- Tiempo transcurrido entre la reacción adversa y el momento del estudio
- Nombre y dosis del fármaco/s empleado
- Vía de administración
- Intervalo de aparición de la reacción adversa tras la toma del medicamento
- Síntomas de la reacción adversa
- Duración de los síntomas
- Tratamiento usado para aliviar esos síntomas
- Antibióticos tolerados posteriormente

### **3.2.2 Algoritmo diagnóstico**

El algoritmo diagnóstico (Figura 3) seguido en la Sección de Alergología del Hospital Universitario Reina Sofía durante el tiempo del estudio consistía en obtener la mayor información posible mediante la anamnesis y si esta era compatible con la posible etiología alérgica, se realizaban test *in Vitro* (Ig E específica (penicilina G, penicilina V, ampicilina, amoxicilina y cefaclor). Si estos eran negativos, se realizaban los prick-tests con PPL, MDM, penicilina, amoxicilina y el fármaco implicado (si era diferente de penicilina y amoxicilina). Si obteníamos un resultado positivo, se catalogaba al paciente de alérgico y si el resultado era negativo, se proseguía el estudio con las intradermorreacciones (PPL, MDM, penicilina, amoxicilina y el fármaco implicado (si era diferente de penicilina y amoxicilina). Si alguna resultaba positiva, se diagnosticaba de alergia a betalactámicos y si el resultado era negativo, se procedía al test de exposición controlada con el fármaco responsable de la reacción. Si el paciente presentaba reacción, se catalogaba de alérgico y si lo toleraba, se excluía la alergia a betalactámicos (si la reacción había ocurrido hacía menos de dos años) o se repetía la exposición controlada con el fármaco implicado a los 30 días aproximadamente. Si el paciente lo volvía a

tolerar, se excluía la alergia a betalactámicos y si presentaba reacción, se diagnosticaba de alergia a los mismos.

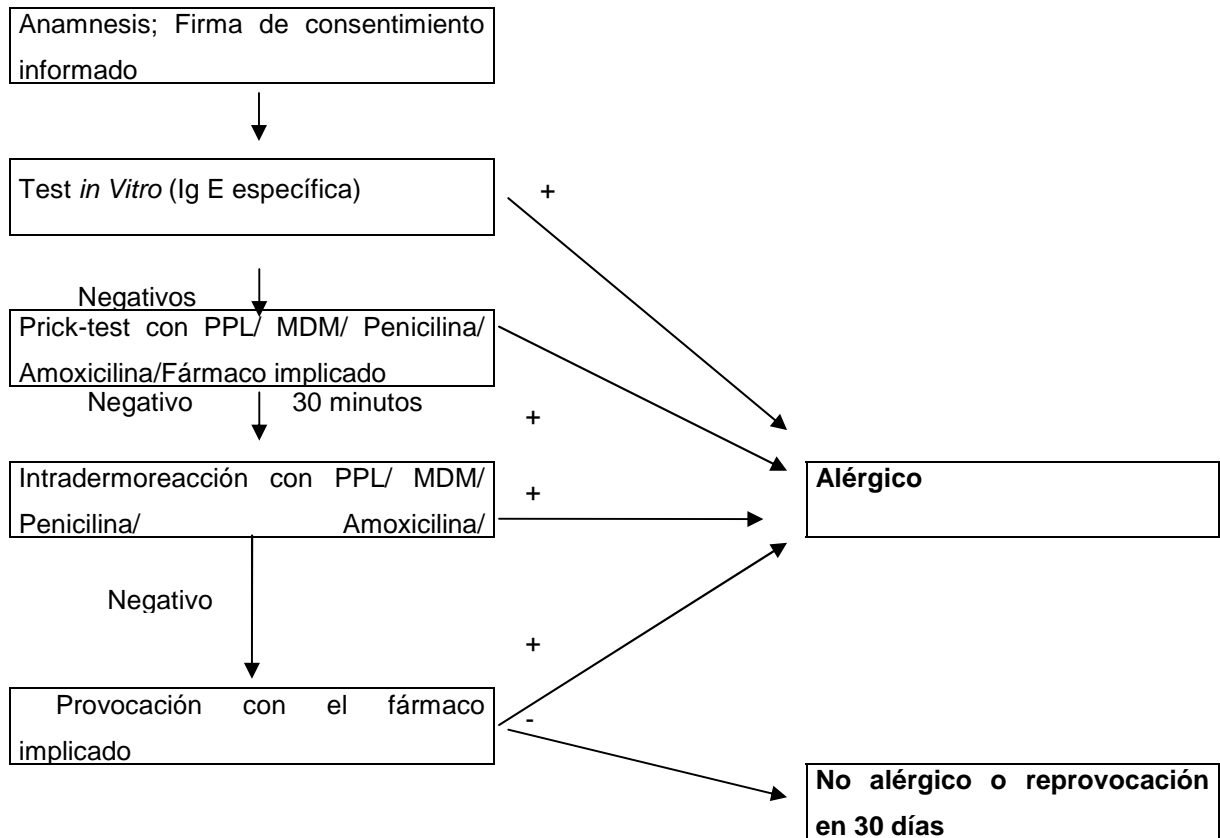


Figura 3. Algoritmo diagnóstico seguido en el estudio.

Los prick-test y las intradermoreacciones (inoculación intradérmica de 0,02-0,05 ml) con los determinantes antigénicos de los betalactámicos se realizan con las siguientes concentraciones:

Hapteno	Prick	Intradermo	Unidades
BPO-PPL	0,04 mg/ml	0,04 mg/ml	mmol/L
MDM	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml	mmol/L
Amoxicilina	100 mg/ml	10 mg/ml	mg/mL
Meropenem	50 mg/ml	5 mg/ml	mg/ml
Cefalosporinas	20 mg/ml	2 mg/ml	mg/ml
BPO-PPL: Benzilpeniciloil poli-L-lisina; MDM: Mezcla determinantes menores			

Tabla 8. Concentraciones de extractos para prick e intradermoreacción.

La prueba de exposición controlada se realiza solo en aquellos pacientes en los que la IgE específica y las pruebas cutáneas sean negativas, de acuerdo con el algoritmo anteriormente expuesto. Consiste en administrar, mediante un método simple ciego, dosis progresivamente crecientes del antibiótico sospechoso, con un intervalo que se establece en función del que el paciente haya mencionado al describir la reacción adversa.

Si el paciente tolera el medicamento implicado, cuando hayan transcurrido más de 2-3 años desde que sucedió la reacción, habría que repetir la exposición controlada a los 15-30 días, con el fin de descartar falsos negativos, por niveles iniciales muy bajos de IgE específica en paciente alérgicos, que se puedan incrementar durante el proceso de estudio.

Si durante la exposición controlada aparecieran síntomas susceptibles de etiología alérgica, se administraría el tratamiento pertinente según criterio médico para aliviar al paciente y se le mantendría en observación hasta la resolución del cuadro.

Los criterios de exclusión para realizar el test de exposición controlada son los siguientes:

- Anamnesis de reacción adversa en relación con el uso de cualquier antibiótico betalactámico con compromiso vital documentado. En este caso habría que valorar seriamente el riesgo/beneficio y solo se realizaría el estudio en caso de necesidad vital para el paciente.
- Existencia de cualquier patología de base que contraindique la realización de la prueba o el uso de la medicación necesaria para tratar una posible reacción.
- Inestabilidad clínica del paciente en las dos semanas previas a la realización de la provocación medicamentosa. En este caso, se postpondría el estudio hasta que el paciente se encuentre estable.

Previamente a la realización de la prueba de provocación, se requiere un período mínimo de suspensión de los siguientes medicamentos:

- Antihistamínicos durante 3 días con excepción del ketotifeno que precisa 7 días.
- Corticoides sistémicos durante 7 días.
- Fármacos beta-bloqueantes durante 3 días.

### 3.2.3. Método estadístico

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows, en la Unidad de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Después de una depuración de los mismos buscando los valores que estaban fuera de rango y las incoherencias entre variables, se obtuvo una distribución de frecuencias, resumiendo los valores de las variables cuantitativas de los distintos grupos mediante media, mediana y desviación estándar.

Para variables de tipo continuo como, por ejemplo, la edad, dado que su distribución no se aleja de la normalidad, las comparaciones entre grupos de individuos se realizaron con el **test "t de Student" combinada** o con el **test de Behrens-Fisher**, según hubiera o no homogeneidad de varianzas entre las dos muestras. Por otra parte, para las variables de tipo discreto, como el número de episodios, número de síntomas, número de provocaciones positivas, etc..., se usó el **test no paramétrico de Mann-Whitney** cuando se trataba de compararlas entre dos grupos, o el **test no paramétrico de Kruskal-Wallis** cuando se comparaban entre más de dos grupos<sup>1</sup>.

Para el estudio de la relación entre diversas variables cualitativas, como el sexo, tipo de fármaco implicado, síntomas, etc., y para la comparación de proporciones entre los diversos grupos, se realizó un análisis de tablas de contingencia mediante el **test Chi-cuadrado** de Pearson<sup>2</sup>, realizando a continuación el subsiguiente **análisis de residuos**, mediante el que valoramos si el porcentaje de un resultado en algún grupo difería de manera significativa, respecto al porcentaje global de ese resultado en la muestra<sup>3</sup>.

En todos los casos se consideró una diferencia entre grupos o una relación entre variables como estadísticamente significativa cuando el nivel de significación P era menor de 0.05.

# **RESULTADOS**





## 4. RESULTADOS

Los resultados se han dividido en dos grupos:

- Variables simples
- Variables agrupadas

### 4.1. Variables simples

#### 4.1.1. Número de pacientes

Se recogieron un total de 435 pacientes que refirieron reacciones que cumplían los criterios de inclusión. El número de pacientes varía cada año de la siguiente manera:

Año	Nº de pacientes
2001	29
2002	26
2003	30
2004	26
2005	26
2006	59
2007	50
2008	61
2009	70
2010	58
Total	435

Tabla 9. Número de pacientes incluidos en el estudio.

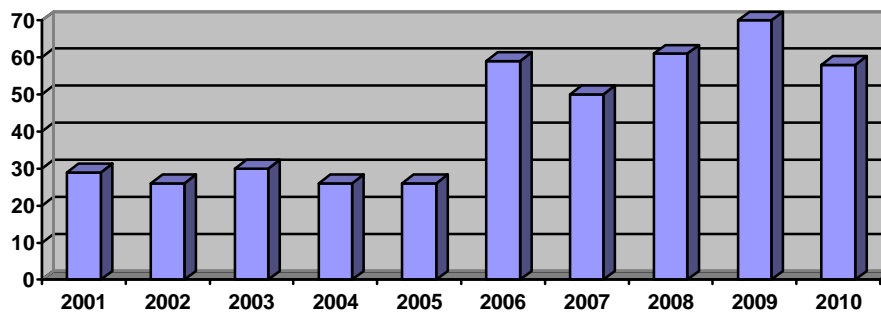


Figura 4. Número de pacientes recogidos/año del estudio.

Como podemos ver en la Tabla 9 y en la Figura 4, el número de pacientes se mantuvo estable entre los años 2001 y 2005. Posteriormente se observa un aumento a partir de 2006, que coincide con la incorporación de nuevas zonas geográficas al área de salud que abarca el hospital.

#### 4.1.2. Edad

La mayoría (60,92 %) de los pacientes estudiados tienen entre 11 y 40 años, encontrando el mayor pico en el rango que abarca de los 31 a los 40 años (25,52 %) (Tabla 10; Figura 5). La edad media fue de 38 años.

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
< 10 años	5	1,15 %
11-20 años	86	19,77 %
21-30 años	68	15,63 %
31-40 años	111	25,52 %
41-50 años	57	13,10 %
51-60 años	54	12,41 %
61-70 años	30	6,9 %
71-80 años	21	4,83 %
> 81 años	3	0,69 %
Total	435	100 %

Tabla 10. Distribución por edad.

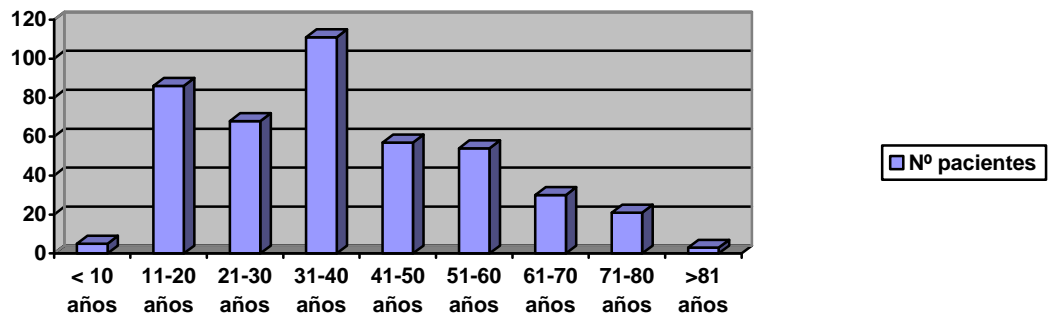


Figura 5. Número de pacientes recogidos/grupos de edad.

#### 4.1.3. Sexo

Hemos estudiado un mayor número de mujeres (63,45 %) que de varones (Tabla 11; Figura 6).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	276	63,45 %
Varón	159	36,55 %
Total	435	100 %

Tabla 11. Distribución por sexo.

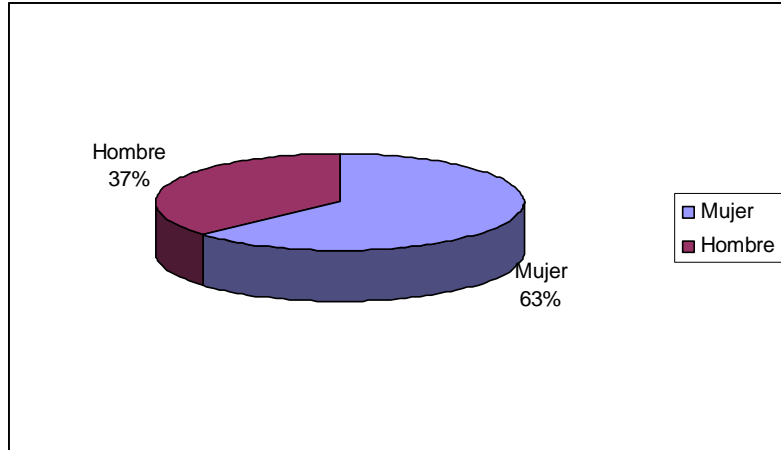


Figura 6. Distribución de pacientes por sexo.

#### 4.1.4. Antecedentes personales

Como podemos observar en la tabla 12, entre los antecedentes personales más frecuentes se encuentra la hipertensión arterial (HTA), con un 8,04 %, seguida por otras patologías (6,44%), dislipemia (4,83 %) y diabetes mellitus (DM).

Antecedentes personales	Frecuencia	Porcentaje
HTA	35	8,04 %
DLP	21	4,83 %
DM	15	3,45 %
Otros	28	6,44 %
Total	99	22,76 %

Tabla 12. Antecedentes personales.

#### 4.1.5. Antecedentes familiares alérgicos

Objetivamos que solo el 22,3 % de los pacientes refiere antecedentes familiares de atopía (Tabla 13).

	Frecuencia	Porcentaje
Antecedentes familiares alérgicos	97	22,30 %

Tabla 13. Antecedentes familiares alérgicos.

#### 4.1.6. Antecedentes alérgicos

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 126 (28,96 %) referían síntomas de cualquier otra patología alérgica diferente de la alergia medicamentosa. La más frecuente fue la sintomatología respiratoria (rinitis y/o asma) con un 25,74 % (Tabla 14; Figuras 7 y 8).

	Frecuencia	Porcentaje
Respiratoria	112	25,74 %
Alimentaria	9	2,07 %
Himenópteros	3	0,69 %
Anisakis	1	0,23 %
Cutánea	1	0,23 %
Total	126	28,96 %

Tabla 14. Antecedentes alérgicos.

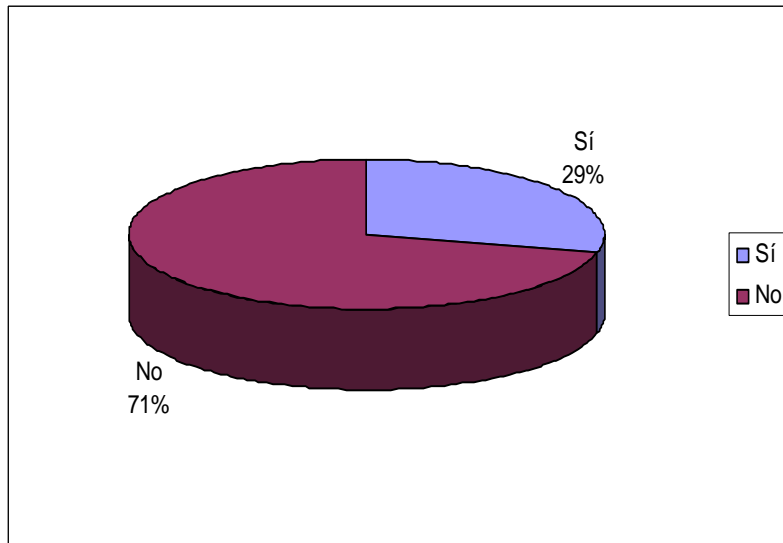


Figura 7. Antecedentes alérgicos

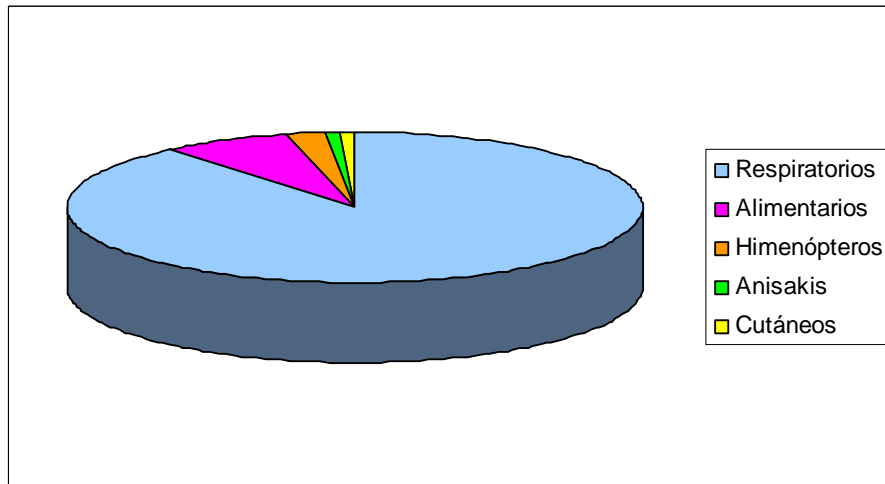


Figura 8. Antecedentes alérgicos desglosados.

#### 4.1.7. Fármaco implicado

Observamos que hay un total de 445 reacciones diferentes que se han producido en 435 pacientes. Esto se explica porque hay pacientes que han tenido más de una reacción con diferentes betalactámicos.

La mayoría (81,79 %) de las reacciones adversas fueron referidas en relación a tres medicamentos: amoxicilina-clavulánico, penicilina y amoxicilina (Tabla 15; Figura 9).

Las cefalosporinas en su conjunto suman un 7,85 %, siendo la más frecuente la cefixima (2,02 %).

Encontramos un porcentaje (7,19 %) no despreciable de pacientes que no saben o no recuerdan cuál fue el medicamento implicado.

	Frecuencia	Porcentaje
Amoxicilina-ácido clavulánico	130	29,21 %
Penicilina	124	27,86 %
Amoxicilina	110	24,72 %
Cefuroxima	12	2,69 %
Cefixima	9	2,02%
Ceftriaxona	7	1,57 %
Cefaclor	7	1,57 %
Ampicilina	4	0,91 %
Meropenem	2	0,45 %
Cefadroxilo	2	0,45 %
Cefonicida	2	0,45 %
Cefazolina	2	0,45 %
Cefditoren	1	0,22 %
Cloxacilina	1	0,22 %
No lo sabe	32	7,19 %
Total	445	100%

Tabla 15. Fármaco implicado.

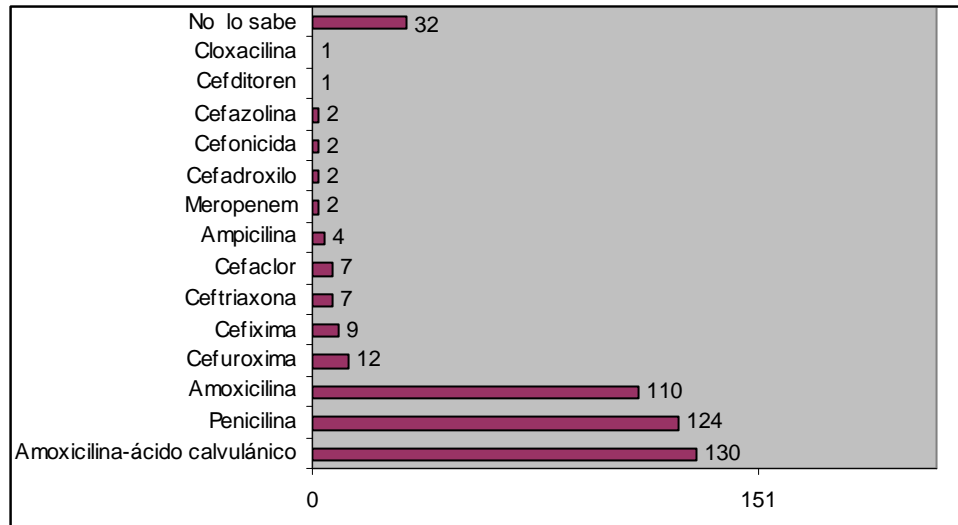


Figura 9. Fármaco implicado en la reacción adversa.

#### 4.1.8. Tiempo transcurrido entre la reacción y el momento del estudio

Casi la mitad (46,3 %) de las reacciones se estudian transcurrido más de 1 año. Lo más frecuente (43,60 %) es que hayan pasado más de dos años. Hay un porcentaje alto (35,73 %) que no recuerda el tiempo transcurrido (Tabla 16; Figura 10).

	Frecuencia	Porcentaje
< 1 mes	30	6,74 %
1 mes-1 año	50	11,23 %
1-2 años	12	2,70 %
> 2 años	194	43,60 %
No sabe	159	35,73 %
Total	445	100%

Tabla 16. Tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio.

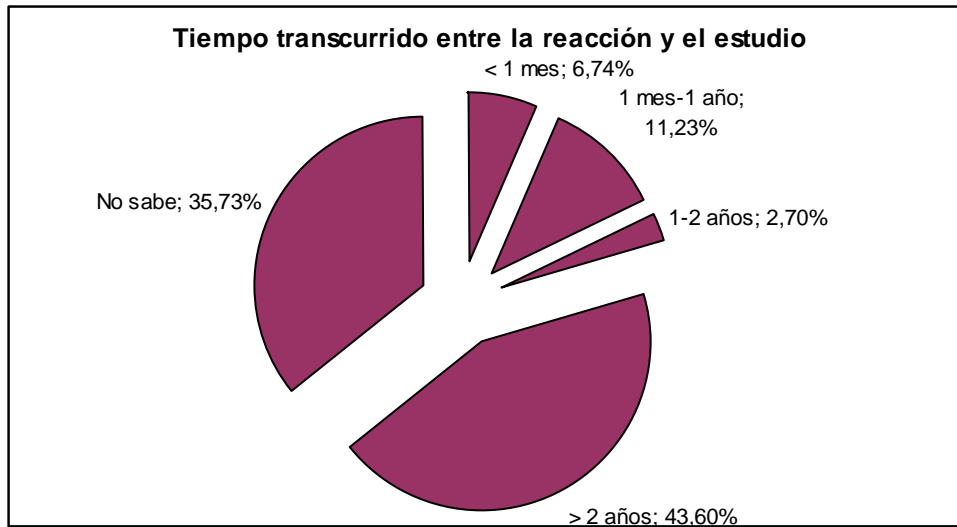


Figura 10. Tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio.

#### 4.1.9. Vía de administración

Como podemos ver en la tabla 17, la vía de administración más frecuente es la oral (65,17%) seguida de la intramuscular (22,02 %), siendo la vía intravenosa utilizada solo en el 3.60% de las reacciones. En 41 casos (9,21 %) no recuerdan la vía de administración.

	Frecuencia	Porcentaje
Oral	290	65,17 %
Intramuscular	98	22,02 %
Intravenoso	16	3,60 %
No sabe	41	9,21 %
Total	445	100 %

Tabla 17. Vía de administración.

#### 4.1.10. Intervalo transcurrido entre la toma del fármaco y el inicio de la reacción

La mayoría (69,44 %) de los pacientes no recuerdan el intervalo transcurrido entre la toma del medicamento y el inicio de la reacción. Entre los que sí lo recuerdan el 15,73 % se catalogarían como reacciones inmediatas (< 60 minutos) y el 14,83 % en no inmediatas (> 60 minutos) (Tabla 18).

	Frecuencia	Porcentaje
< 60 minutos	70	15,73 %
1 hora-24 horas	64	14,38 %
> 24 horas	2	0,45 %
No sabe	309	69,44 %
Total	445	100%

Tabla 18. Intervalo entre la medicación y el inicio de la reacción.

#### 4.1.11. Síntomas

El 70,79 % de las reacciones se presentó mediante sintomatología cutánea, siendo la más frecuente la aparición de urticaria-angioedema, seguido por el exantema generalizado (Tabla 19; Figura 11).

Tras los síntomas cutáneos, encontramos, por orden de frecuencia los inespecíficos (mareo, palpitaciones, malestar general, nerviosismo...) con un 9,66 %, seguidos de la anafilaxia (5,39 %), síncope (3,59%) y síntomas respiratorios (0,45%).

En 45 reacciones (10,11 %), no saben precisar qué síntomas presentaron.

	Frecuencia	Porcentaje del total de reacciones
Urticaria-angioedema	174	39,10 %
Exantema generalizado	73	16,40 %
Exantema localizado	25	5,62 %
Picor cutáneo	12	2,70 %
Otros síntomas cutáneos	31	6,97 %
Inespecíficos	43	9,66 %
Anafilaxia	24	5,39 %
Síncope	16	3,59 %
Respiratorios	2	0,45 %
No precisa	45	10,11 %
Total	445	100 %

Tabla 19. Síntomas.

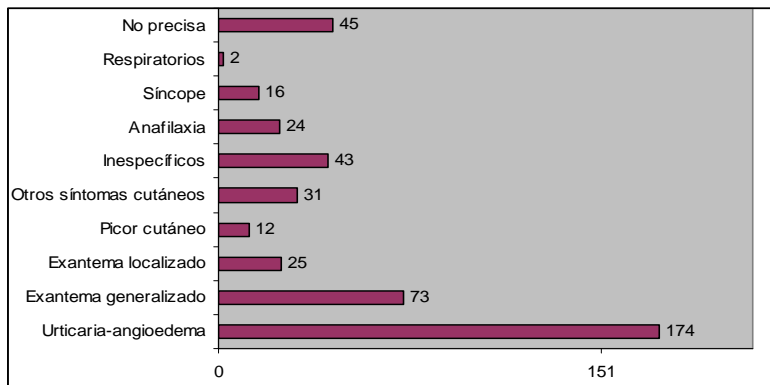


Figura 11. Síntomas de la reacción adversa.



#### 4.1.12. Duración de la reacción

La mayoría (88,54 %) de los pacientes no recuerda la duración de la reacción. En el resto de pacientes, la resolución se alcanza con mayor frecuencia en más de 48 horas (Tabla 20).

	Frecuencia	Porcentaje
< 24 horas	16	3,60 %
24-48 horas	9	2,02 %
>48 horas	26	5,84 %
No recuerda	394	88,54 %
Total	445	100 %

Tabla 20. Duración de la reacción.

#### 4.1.13. Segundo fármaco implicado

En aquellos pacientes (10) que han tenido otra reacción con un segundo antibiótico betalactámicos, el implicado con mayor frecuencia (30 %) es el ceclor, seguido por la Amoxicilina-clavulánico (20 %). El resto se implica en el mismo número de casos (10 %) (Tabla 21).

	Frecuencia	Porcentaje
Ceclor	3	30 %
Amoxicilina-ácido clavulánico	2	20 %
Amoxicilina	1	10 %
Ampicilina	1	10%
Ceftriaxona	1	10%
Curoxima	1	10 %
No recuerda	1	10 %
Total	10	100 %

Tabla 21. Segundo fármaco implicado.

#### 4.1.14. Ig E específica

Se realizaron 1209 determinaciones de Ig E específica: penicilina G (250), penicilina V (250), Amoxicilina (248), Ampicilina (237) y Cefaclor (224). De todas ellas, sólo se encontró un positivo a Cefaclor (este paciente refería una reacción inmediata tras el uso de Cefuroxima) (Tabla 22).

Del total de los pacientes, no se les determinó la Ig E específica a la Penicilina G a 185 pacientes, la penicilina V a 185 pacientes, la Amoxicilina a 187 pacientes, la Ampicilina a 198 pacientes y el Cefaclor a 211 pacientes.

	Positivo		Negativo		Total	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Penicilina G	0	0 %	250	100 %	250	100 %
Penicilina V	0	0 %	250	100 %	250	100 %
Amoxicilina	0	0 %	248	100 %	248	100 %
Ampicilina	0	0 %	237	100 %	237	100 %
Cefaclor	1	0,45 %	223	99,55 %	224	100 %
Total	1	0,08 %	1208	99,92 %	1209	100 %

Tabla 22. Ig E específica.

#### 4.1.15. Prick-test:

Se realizaron un total de 1660 prick-tests. Todos con PPL, MDM, Penicilina G y Amoxicilina y en 28 casos se usaron además otros betalactámicos.

Los otros betalactámicos usados fueron los siguientes: Cefuroxima (8), ceftriaxona (6), cefixima (5), meropenem (2), cefonicid (2), cefaclor (2), amoxicilina-clavulánico (1), cefazolina (1) y cefadrina (1). Ninguno fue positivo.

De todos los prick-tests realizados fueron positivos 5 (0,31 %) correspondiendo a tres pacientes. Esos 5 positivos se distribuyen de la siguiente manera:

-2 pacientes con prick-tests positivos para PPL y para MDM. Estos pacientes tuvieron la reacción con amoxicilina.

-1 positivo para Penicilina G. Este paciente tuvo la reacción con penicilina.

No se realizaron los prick-tests habituales (PPL, MDM, penicilina G y amoxicilina) a 27 pacientes. No se realizaron prick-tests con otros betalactámicos a 407 pacientes (Tabla 23).

	Positivo		Negativo		Total	
	Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes	
PPL	2 40%	0,49%	406 24,5%	99,51%	408 24,6%	100%
MDM	2 40%	0,49%	406 24,5%	99,51%	408 24,6%	100%
Penicilina G	1 20%	0,25	407 24,6%	99,75%	408 24,6%	100%
Amoxicilina	0 0%	0	408 24,7%	100%	408 24,6%	100%
Otros betalactámicos	0 0%	0	28 1,7%	100%	28 1,7%	100%
Total	5 100%	0,31	1655 100%	99,69%	1660 100%	100%

Tabla 23. Prick-tests.

#### 4.1.16. Intradermorreacción

Se realizaron 1635 intradermorreacciones. Se encontraron 38 positivas (corresponden a 25 pacientes):

- 9 a PPL
- 11 a MDM
- 2 a Penicilina G
- 12 a Amoxicilina
- 4 a Ceftriaxona.

Los otros betalactámicos usados fueron cefuroxima (10), cefixima (5), meropenem (2), cefonicid (2), cefaclor (2), amoxicilina-clavulánico (1), cefazolina (1) y cefadrina (1). Los resultados se exponen en la tabla 24.

	Positivo		Negativo		Total	
	Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes	
PPL	9 23,68%	2,24%	393 24,61%	97,76%	402 24,58%	100%
MDM	11 28,95%	2,74%	391 24,48%	97,26%	402 24,58%	100%
Penicilina G	2 5,26%	0,5%	399 24,98%	99,5%	401 24,52%	100%
Amoxicilina	12 31,58%	2,98%	390 24,42%	97,01%	402 24,58%	100%
Ceftriaxona	4 10,53%	100%	0 0%	0%	4 0,24%	100%
Otros betalactámicos	0 0%	0%	24 1,5%	100%	24 1,47%	100%
Total	38 100%	2,32%	1597 100%	97,67%	1635 100%	100%

Tabla 24. Intradermo-reacción.

#### 4.1.17. Provocaciones

Se realizaron 439 provocaciones (Tabla 25; Figura 12) de las cuales fueron positivas 23 que se distribuyeron de la siguiente manera:

- 15 con amoxicilina
- 3 con cefuroxima
- 2 con amoxicilina-clavulánico
- 1 con cefixima
- 1 con ceftriaxona
- 1 con cefadrina

	Positivo		Negativo		Total	
	Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes	
Penicilina G	0	0%	97	100%	97	100%
	0%		23,31%		22,09%	
Amoxicilina	15	7,21%	193	92,79%	208	100%
	63,6%		46,39%		47,38%	
Cefuroxima	3	20%	12	80%	15	100%
	13,6%		2,88%		3,42%	
Amoxicilina-clavulánico	2	2,2%	89	97,8%	91	100%
	9,1%		21,39%		20,73%	
Cefixima	1	12,5%	7	87,5%	8	100%
	4,5%		1,68%		1,82%	
Ceftriaxona	1	50%	1	50%	2	100%
	4,5%		0,24%		0,46%	
Cefadrina	1	100%	0	0%	1	100%
	4,5%		0%		0,22%	
Otros betalactámicos	0	0%	17	100%	17	100%
	0%		4,08%		3,87%	
Total	23	5,24%	416	94,76%	439	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 25. Provocaciones.

Dentro de los otros betalactámicos, usamos los siguientes: Cefuroxima, cefaclor, cefadroxilo, cefonicida, meropenem, cefazolina, ampicilina, cloxacilina y fenoximetilpenicilina.

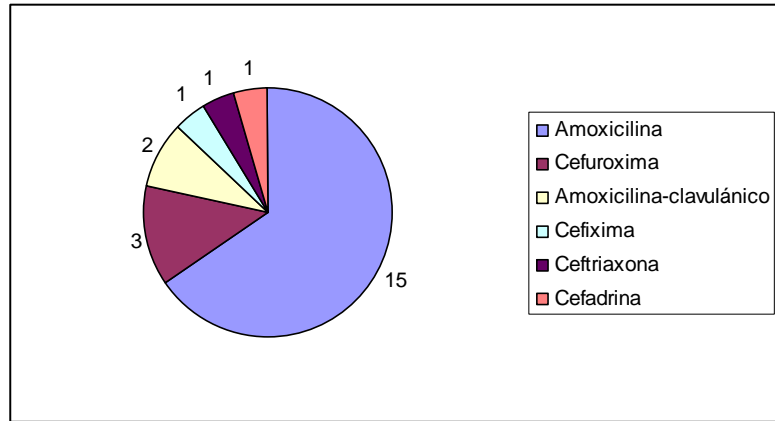


Figura 12. Provocaciones realizadas.

#### 4.1.17.1. Provocaciones positivas con Amoxicilina

Centrándonos en las 15 provocaciones controladas con amoxicilina que han sido positivas, analizamos varios factores:

##### 4.1.17.1.1. Intervalo

Casi la mitad (46,67 %) se produjeron en la primera hora y la gran mayoría en las primeras 24 horas (Tabla 26).

	Frecuencia	Porcentaje
Primera hora	7	46,67 %
1 hora-24 horas	4	26,67 %
Más de 24 horas	1	6,67 %
No consta	3	20 %
Total	15	100%

Tabla 26. Intervalo de las provocaciones positivas con amoxicilina.

##### 4.1.17.1.2. Síntomas

Más de la mitad de los pacientes (60 %), presentaron urticaria/angioedema. Le siguen en frecuencia la aparición de exantema localizado (20 %) y el picor cutáneo (13,33 %) (Tabla 27).

	Frecuencia	Porcentaje
Urticaria/angioedema	9	60 %
Exantema localizado	3	20 %
Picor cutáneo	2	13,33 %
Exantema generalizado	1	6,67 %
Total	15	100%

Tabla 27. Síntomas de las provocaciones positivas con amoxicilina.

4.1.17.2. Provocaciones positivas con otros fármacos implicados:

Al referirnos a las 8 provocaciones positivas con betalactámicos diferentes de la amoxicilina y de la penicilina, encontramos los siguientes datos:

*4.1.17.2.1. Intervalo*

El 75 % de las reacciones ocurrieron en la primera hora, y el total, dentro de las primeras 24 horas (Tabla 28).

	Frecuencia	Porcentaje
Primera hora	6	75 %
1 hora-24 horas	1	12,5 %
Más de 24 horas	0	0 %
No especificado	1	12,5 %
Total	8	100%

Tabla 28. Intervalo de las provocaciones positivas con otros fármacos implicados.

*4.1.17.2.2. Síntomas*

La mayoría (62,5 %) de la clínica presentada consistió en urticaria/angioedema (Tabla 29). De estos pacientes (5), 2 tuvieron los síntomas con amoxicilina-clavulánico, 1 con cefuroxima, 1 con cefixima y 1 con ceftriaxona.

El paciente que tuvo síntomas respiratorios había sido provocado con cefuroxima; el que tuvo picor cutáneo con cefadrina y el que presentó sintomatología inespecífica con cefuroxima.

	Frecuencia	Porcentaje
Urticaria/angioedema	5	62,5 %
Respiratorios	1	12,5 %
Picor cutáneo	1	12,5 %
Inespecíficos	1	12,5 %
Total	8	100 %

Tabla 29. Síntomas de las provocaciones positivas con otros fármacos implicados.

**4.1.18. Reprovocación**

Se realizaron 398 reprovocaciones de las cuales fueron positivas 3 (2 con amoxi-clavulánico y 1 con amoxicilina) (Tabla 30).

Las 2 reprovocaciones positivas con Amoxicilina-clavulánico ocurrieron entre 1-24 horas después de la reprovocación presentando exantema y urticaria. Esos pacientes se estudiaron por presentar exantema y urticaria respectivamente tras tomar Amoxicilina-clavulánico.

Dentro de los otros betalactámicos usados se incluyen los siguientes: Cefuroxima (8), cefixima (7), cefaclor (5), cefazolina (2), cefadroxilo (2), meropenem (2), ampicilina (1), cloxacilina (1), cefonicida (1), ceftriaxona (1) y fenoximetilpenicilina (1).

	Positivo		Negativo		Total	
	Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes		Frecuencia-Porcentajes	
Penicilina G	0 0%	0%	93 23,54%	100%	93 23,37%	100%
Amoxicilina	1 33,33%	0,55%	181 45,82%	99,45%	182 45,73%	100%
Amoxicilina-clavulánico	2 66,66%	2,17%	90 22,78%	97,83%	92 23,12%	100%
Otros betalactámicos	0 0%	0%	31 7,84%	100%	31 7,79%	100%
Total	3 100%	0,75%	395 100%	99,25%	398 100%	100%

Tabla 30. Reprovocación.

#### 4.1.19. Diagnóstico

En la siguiente tabla 31 y figura 13 se observan los diagnósticos emitidos tras completar el estudio. Se comprobó tolerancia de betalactámicos en 340 casos (78,16 %) y se objetivaron 41 abandonos (9,42 %) a mitad de estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Alergia a betalactámicos	54	12,41 %
Comprobada tolerancia a betalactámicos	340	78,16 %
Incompletos por abandono	41	9,43 %
Total	435	100 %

Tabla 31. Diagnóstico general.



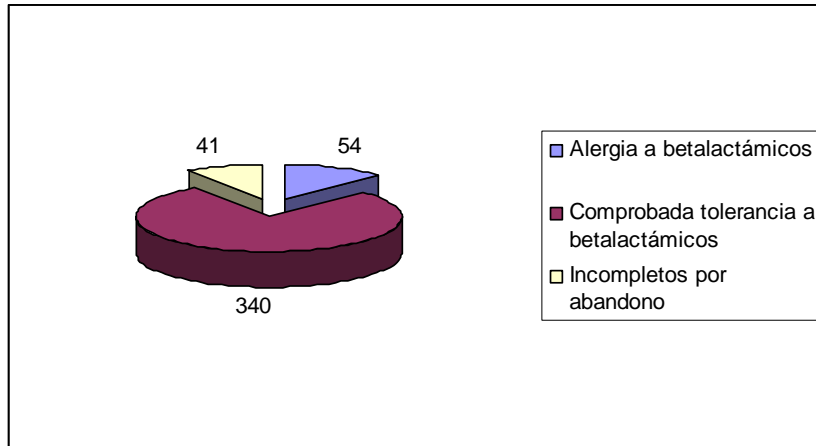


Figura 13. Diagnósticos.

Se diagnosticó algún tipo de alergia a los antibióticos betalactámicos en 54 casos (12,42 %), y de éstos el diagnóstico más frecuente (44,44 %) fue el de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas seguido por el de exantema general por sensibilización a penicilinas (16,67 %) (Tabla 32; Figura 14).

	Frecuencia	Porcentaje
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	24	44,44 %
Exantema general por sensibilización a penicilinas	9	16,67 %
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	6	11,11 %
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	3	5,56 %
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	7	12,96 %
Exantema general por sensibilización a cefalosporinas	1	1,85 %
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	5,56 %
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	1,85 %
Total	54	100 %

Tabla 32. Diagnóstico específico.

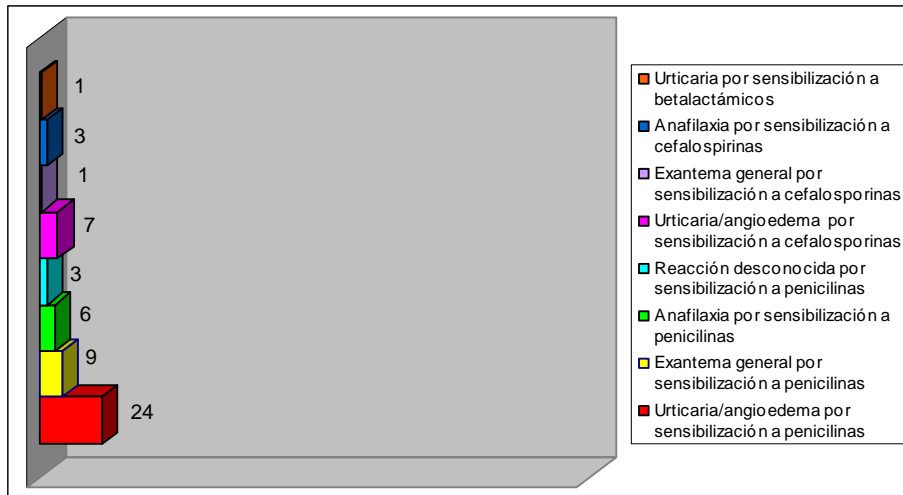


Figura 14. Diagnósticos específicos.

#### 4.1.20. Técnicas diagnósticas

La mayoría de los diagnósticos, cuando se encontró algún tipo de alergia a los antibióticos betalactámicos, se realizó mediante la realización de las intradermo-reacciones (46,29 %), seguido por las provocaciones (42,59 %) (Tabla 33; Figura 15).

	Frecuencia	Porcentaje
Ig E positiva	1	1,85 %
Prick-test positivos	3	5,56 %
Intradermo-reacción positivas	25	46,29 %
Provocación positiva	23	42,59 %
Reprovocación positiva	3	5,56 %
Total	54	100 %

Tabla 33. Técnicas diagnósticas.

Podemos observar una discordancia entre los pacientes que tienen alguna prueba diagnóstica positiva (55) y los 54 pacientes diagnosticados de algún tipo de alergia a betalactámicos. Esto se debe a que un paciente tuvo una reacción inespecífica con cefuroxima. La Ig E específica a cefaclor fue positiva; pruebas cutáneas (prick-tests e intradermo-reacciones) negativas y provocación con Amoxicilina positiva. Por lo tanto este paciente tuvo una Ig E positiva y una provocación positiva. Se le diagnosticó de urticaria por sensibilización a betalactámicos.

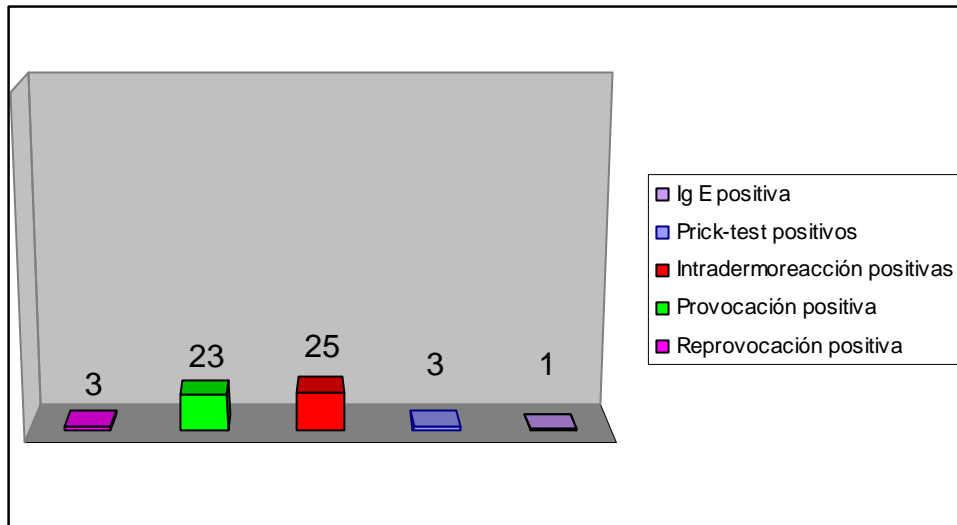


Figura 15. Técnicas diagnósticas.

#### 4.1.21. Otros diagnósticos

Entre todos los pacientes estudiados, había algunos que además referían haber tenido reacciones adversas con otros medicamentos diferentes de los antibióticos betalactámicos. Como puede verse en la tabla 34., se diagnosticó de alergia/intolerancia a AINEs a 47 (10,8 %) pacientes y de alergia a otros antibióticos a 14 (3,22 %) pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje del total de pacientes (435)
Alergia/intolerancia a AINEs	47	10,80 %
Alergia a otros antibióticos	14	3,22 %
Alergia a otros fármacos	9	2,07 %
Total	70	16,09 %

Tabla 34. Otros diagnósticos.

## **4.2 Variables asociadas**

Los datos asociados son presentados a continuación en diferentes apartados:

- Características de los pacientes (edad y sexo),
- Características de las reacciones (medicamento implicado, tiempo pasado, vía de administración, y síntomas de presentación) y
- Características de las pruebas diagnósticas (prick-tests, intradermo-reacciones y provocaciones).

### **4.2.1 Características de los pacientes**

En este apartado, valoramos la relación de diferentes variables con la edad y con el sexo de los pacientes.

#### **4.2.1.1 Edad**

Se ha agrupado a los pacientes en grupos de edad (< 15 años, 16-30 años, 31-50-años, 51-70 años y > 70 años). Estos grupos de edad se relacionan con el sexo de los pacientes, el fármaco implicado en la reacción, el intervalo de tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción hasta el momento del estudio, la vía de administración, el tiempo que transcurre entre la administración del fármaco y el inicio de la reacción, los síntomas que refiere el paciente y el diagnóstico emitido.

##### **4.2.1.1.1 Edad-Sexo**

En la relación entre la edad y el sexo observamos que hasta los 30 años hay una preponderancia del sexo masculino, siendo significativa ( $p < 0,02$ ) la diferencia en el grupo comprendido entre los 15 y los 30 años, mientras que a partir de 30 años hay más casos del sexo femenino (Tabla 35).

SEXO	EDAD (años)										Total	
	<15		16-30		31-50		51-70		>70			
Masculino	16	10,1%	<b>53</b>	<b>33,3%</b>	56	35,2%	26	16,4%	8	5%	159	100%
	44,4%		<b>45,7%</b>		32,6%		30,6%		30,8%		36,6%	
Femenino	20	7,2%	63	22,8%	116	42%	59	21,4%	18	6,5%	276	100%
	55,6%		54,3%		67,4%		69,4%		69,2%		63,4%	
Total	36	8,3%	116	26,7%	172	39,5%	85	19,5%	26	6%	435	100%
	100%		100%		100%		100%		100%			

Tabla 35. Relación edad-sexo.

#### 4.2.1.1.2 Edad-Fármaco implicado

En la comparación de la edad con el fármaco implicado (Tabla 36), podemos observar que las reacciones con Penicilina se dieron sobre todo en pacientes de más de 50 años, alcanzando las diferencias significación estadística en el grupo de 51-70 años ( $p < 0,01$ ). Las reacciones con Amoxicilina, por el contrario, se dieron más en pacientes menores de 30 años, siendo las diferencias significativas en el grupo de 16-30 años ( $p < 0,02$ ). Las reacciones con Cefixima se dieron significativamente más en el grupo de menores de 15 años ( $p < 0,01$ ).

FÁRMACO	EDAD (años)										Total	
	< 15		16-30		31-50		51-70		>70			
Penicilina	6	4,8%	26	21%	51	41,1%	<b>33</b>	<b>26,6%</b>	8	6,5%	124	100%
	16,7%		23,4%		31,9%		<b>42,3%</b>		42,1%		30,7%	
Amoxicilina	12	11%	<b>39</b>	<b>35,8%</b>	39	35,8%	17	15,6%	2	1,8%	109	100%
	33,3%		<b>35,1%</b>		24,4%		21,8%		10,5%		27%	
Amoxicilina-clavulánico	10	7,8%	39	30,5%	52	40,6%	20	15,6%	7	5,5%	128	100%
	27,8%		35,1%		32,5%		25,6%		36,8%		31,7%	
Ampicilina	0	0%	0	0%	3	100%	0	0%	0	0%	3	100%
	0%		0%		1,9%		0%		0%		0,7%	
Ceftriaxona	0	0%	2	33,3%	4	66,7%	0	0%	0	0%	6	100%
	0%		1,8%		2,5%		0%		0%		1,5%	
Cefixima	<b>3</b>	<b>33,3%</b>	1	11,1%	2	22,2%	3	33,3%	0	0%	9	100%
	<b>8,3%</b>		0,9%		1,3%		3,8%		0%		2,2%	
Cefaclor	2	50%	1	25%	1	25%	0	0%	0	0%	4	100%
	5,6%		0,9%		0,6%		0%		0%		1%	
Cefuroxima	2	18,2%	0	0%	5	45,5%	3	27,3%	1	9,1%	11	100%
	5,6%		0%		3,1%		3,8%		5,3%		2,7%	
Cefadroxilo	1	50%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	2	100%
	2,8%		0%		0,6%		0%		0%		0,5%	
Cefonicida	0	0%	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0%		1,8%		0%		0%		0%		0,5%	
Cefazolina	0	0%	0	0%	0	0%	1	50%	1	50%	2	100%
	0%		0%		0%		1,3%		5,3%		0,5%	
Cefditoren	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
	0%		0,9%		0%		0%		0%		0,2%	
Meropenem	0	0%	0	0%	2	100%	0	0%	0	0%	2	100%
	0%		0%		1,3%		0%		0%		0,5%	
Cloxacilina	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	1	100%
	0%		0%		0%		1,3%		0%		0,2%	
Total	36	8,3%	111	27,5%	160	39,6%	78	19,3%	19	4,7%	404	100%
	100%		100%		100%		100%		100%		100%	

Tabla 36. Relación Edad-Fármaco implicado.

#### 4.2.1.1.3. Edad-Tiempo pasado

Se establece la relación entre los diferentes grupos de edad de los pacientes y el tiempo pasado entre el momento de la reacción y el estudio realizado (Tabla 37). No se apreciaron diferencias significativas, siendo las reacciones que ocurrieron hace más de 2 años las más frecuentes en todos los grupos de edad.

TIEMPO PASADO	EDAD (años)					Total
	< 15	16-30	31-50	51-70	>70	
< 1 año	7 9% 21,9%	22 28,2% 27,8%	33 42,3% 30,3%	13 16,7% 26%	3 3,8% 37,5%	78 100% 28,1%
1-2 años	3 25% 9,4%	3 25% 3,8%	4 33,3% 3,7%	2 16,7% 4%	0 0% 0%	12 100% 4,3%
> 2 años	22 11,7% 68,8%	54 28,7% 68,4%	72 38,3% 66,1%	35 18,6% 70%	5 2,7% 62,5%	188 100% 67,6%
Total	32 11,5% 100%	79 28,4% 100%	109 39,2% 100%	50 18% 100%	8 2,9% 100%	278 100% 100%

Tabla 37. Relación edad-tiempo pasado.

#### 4.2.1.1.4. Edad-Vía de administración

Comparando la edad con la vía de administración del medicamento implicado en la reacción adversa, se observa que, de manera significativa, la vía oral es más frecuente en los intervalos de edad comprendidos en los grupos < 15 años ( $p < 0,05$ ) y de 16-30 años ( $p < 0,05$ ), mientras que la vía intramuscular es más frecuente en el grupo de 51-70 años ( $p < 0,02$ ).

VIA DE ADMINISTRACIÓN	EDAD (años)					Total
	< 15	16-30	31-50	51-70	>70	
v.o	31 11% <b>86,1%</b>	89 31,6% <b>78,8%</b>	103 36,5% 67,8%	47 16,7% 62,7%	12 4,3% 63,2%	282 100% 71,4%
i.m	5 5,2% 13,9 %	19 19,6% 16,8%	41 42,3% 27%	<b>26 26,8%</b> <b>34,7%</b>	6 6,2% 31,6%	97 100% 24,6%
i.v	0 0% 0%	5 31,3% 4,4%	8 50% 5,3%	2 12,5% 2,7%	1 6,3% 5,3%	16 100% 4,1%
Total	36 9,1% 100%	113 28,6% 100%	152 38,5% 100%	75 19% 100%	19 4,8% 100%	395 100% 100%

Tabla 38. Relación edad-vía de administración.

#### 4.2.1.1.5. Edad-Intervalo de aparición

En la tabla 39, que compara la edad con el intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y el inicio de la reacción adversa, se objetiva una relación estadísticamente significativa entre las reacciones ocurridas en la primera hora y el grupo de edad de 51-70 años ( $p < 0,05$ ).

INTERVALO	EDAD (años)					Total
	< 15	16-30	31-50	51-70	>70	
Primera hora	5 45,5%	20 29% 50%	25 36,2% 47,2%	<b>17</b> <b>24,6%</b> <b>70,8%</b>	2 2,9% 40%	69 100% 51,9%
1-24 horas	6 54,5%	20 32,3% 50%	27 43,5% 50,9%	6 9,7% 25%	3 4,8% 60%	62 100% 46,6%
> 24 horas	0 0%	0 0%	1 50% 1,9%	1 50% 4,2%	0 0%	2 100% 1,5%
Total	11 8,3% 100%	40 30,1% 100%	53 39,8% 100%	24 18% 100%	5 3,8% 100%	133 100%

Tabla 39. Relación edad-intervalo.

#### 4.2.1.1.6. Edad-Síntomas

Se busca relación entre la edad y los síntomas referidos. Podemos observar que el exantema generalizado es más frecuente, de manera significativa, en los intervalos < 15 años ( $p < 0,01$ ) y entre 16-30 años ( $p < 0,01$ ). En el grupo de los 31-50 años, se observa que los catalogados como Otros síntomas cutáneos y el síncope son más frecuentes de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$  y  $p < 0,02$  respectivamente). Finalmente, la sintomatología inespecífica se da más ( $p < 0,02$ ) en el grupo de 51-70 años (Tabla 40).



SÍNTOMAS	EDAD (años)					Total
	< 15	16-30	31-50	51-70	>70	
Urticaria-angioedema	17 10,1% 48,6%	49 29% 44,5%	62 36,7% 41,3%	32 18,9% 42,1%	9 5,3% 45%	169 100% 43,2%
Exantema general	<b>13 18,1%</b> <b>37,1%</b>	<b>29 40,3%</b> <b>26,4%</b>	21 29,2% 14%	8 11,1% 10,5%	1 1,4% 5%	72 100% 18,4%
Exantema localizado	1 4,2% 2,9%	7 29,2% 6,4%	12 50% 8%	2 8,3% 2,6%	2 8,3% 10%	24 100% 6,1%
Picor cutáneo	0 0% 0%	2 16,7% 1,8%	5 41,7% 3,3%	4 33,3% 5,3%	1 8,3% 5%	12 100% 3,1%
Otros cutáneos	3 9,7% 8,6%	7 22,6% 6,4%	<b>17 54,8%</b> <b>11,3%</b>	4 12,9% 5,3%	0 0% 0%	31 100% 7,9%
Respiratorios	0 0% 0%	0 0% 0%	0 0% 0%	1 100% 1,3%	0 0% 0%	1 100% 0,3%
Anafilaxia	1 4,2% 2,9%	6 25% 5,5%	7 29,2% 4,7%	7 29,2% 9,2%	3 12,5% 15%	24 100% 6,1%
Síncope	0 0% 0%	0 0% 0%	<b>10 66,7%</b> <b>6,7%</b>	4 26,7% 5,3%	1 6,7% 5%	15 100% 3,8%
Inespecíficos	0 0% 0%	10 23,3% 9,1%	16 37,2% 10,7%	<b>14 32,6%</b> <b>18,4%</b>	3 7% 15%	43 100% 11%
Total	35 9% 100%	110 28,1% 100%	150 38,4% 100%	76 19,4% 100%	20 5,1% 100%	391 100% 100%

Tabla 40. Relación edad-síntomas.

#### 4.2.1.1.7. Edad-Diagnóstico

Se observa que la exclusión de alergia a betalactámicos se da con mayor frecuencia, de manera significativa ( $p < 0,05$ ), en el grupo < 15 años y la urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas en el grupo entre 51-70 años ( $p < 0,001$ ). El mayor porcentaje de abandonos del estudio se da en los grupos de mayores de 70 años (15,4%) y entre 31-50 años (9,9%), sin alcanzar diferencias significativas (Tabla 41).

DIAGNÓSTICO	EDAD (años)					Total
	< 15	16-30	31-50	51-70	>70	
No alergia	33 91,7%	94 27,6% 81%	134 39,4% 77,9%	60 17,6% 70,6%	19 5,6% 73,1%	340 100% 78,2%
Urticaria/angio edema por sensibilización a penicilinas	0 0%	7 29,2% 6%	6 25% 3,5%	11 45,8% 12,9%	0 0%	24 100% 5,5%
Exantema por sensibilización a penicilinas	0 0%	3 33,3% 2,6%	5 55,6% 2,9%	1 11,1% 1,2%	0 0%	9 100% 2,1%
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	0 0%	0 0%	3 50% 1,7%	2 33,3% 2,4%	1 16,7% 3,8%	6 100% 1,4%
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	0 0%	0 0%	3 100% 1,7%	0 0%	0 0%	3 100% 0,7%
Urticaria/angio edema por sensibilización a cefalosporinas	0 0%	3 42,9% 2,6%	3 42,9% 1,7%	0 0%	1 14,3% 3,8%	7 100% 1,6%
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	0 0%	0 0%	0 0%	1 100% 1,2%	0 0%	1 100% 0,2%
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	0 0%	0 0%	1 33,3% 0,6%	1 33,3% 1,2%	1 33,3% 3,8%	3 100% 0,7%
Incompleto	3 7,3% 8,3%	9 22% 7,8%	17 41,5% 9,9%	8 19,5% 9,4%	4 9,8% 15,4%	41 100% 9,4%
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	0 0%	0 0%	0 0%	1 100% 1,2%	0 0%	1 100% 0,2%
Total	36 8,3% 100%	116 26,7% 100%	172 39,5% 100%	85 19,5% 100%	26 6% 100%	435 100% 100%

Tabla 41. Relación edad-diagnósticos.

#### 4.2.1.2. Sexo

Esta variable se presenta en relación al fármaco implicado, al tiempo pasado, la vía de administración, el intervalo transcurrido, los síntomas y el diagnóstico.

##### 4.2.1.2.1. Sexo-Fármaco implicado

En este cruce, se analizan 404 casos. En general se sigue observando el predominio del sexo femenino sobre el masculino, aunque cuando la reacción adversa ha ocurrido con cefixima, se presenta en hombres con mayor frecuencia que en mujeres de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). También se dan con más frecuencia en

varones las reacciones con ceftriaxona, aunque en este caso sin significación estadística, así como con meropenem (2 casos) y cefditoren (1 caso).

Las mujeres reportaron reacciones con Amoxicilina-clavulánico con mayor frecuencia relativa sin alcanzar niveles estadísticamente significativos (Tabla 42).

FÁRMACO IMPLICADO	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
Penicilina	44 30,1 %	35,5 % 80 31 %	124 100 % 30,7 %
Amoxicilina	41 28,1 %	37,6% 68 26,4 %	109 100 % 27 %
Amoxicilina- clavulánico	41 28,1 %	32,0% 87 33,7 %	128 100 % 31,7 %
Ampicilina	0 0 %	0 % 3 1,2 %	3 100 % 0,7 %
Ceftriaxona	4 2,7 %	66,7 % 2 0,8 %	6 100 % 1,5 %
Cefixima	<b>7</b> <b>4,8 %</b>	<b>77,8 %</b> 2 0,8 %	9 100 % 2,2 %
Cefaclor	0 0 %	0 % 4 1,6 %	4 100 % 1 %
Cefuroxima	4 2,7 %	36,4 % 7 2,7 %	11 100 % 2,7 %
Cefadroxilo	1 0,7 %	50 % 1 0,4 %	2 100 % 0,5 %
Cefonicida	1 0,7 %	50 % 1 0,4 %	2 100 % 0,5 %
Cefazolina	0 0 %	0 % 2 0,8 %	2 100 % 0,5 %
Cefditoren	1 0,7 %	100 % 0 0 %	1 100 % 0,2 %
Meropenem	2 1,4 %	100 % 0 0 %	2 100 % 0,5 %
Cloxacilina	0 0 %	0 % 1 0,4 %	1 100 % 0,2 %
Total	146 100 %	36,1 % 258 100 %	63,9% 404 100 %

Tabla 42. Relación sexo-fármaco implicado.

#### 4.2.1.2.2. Sexo-Tiempo pasado

Se analiza el tiempo transcurrido desde la reacción adversa hasta el momento del estudio en relación con el sexo del paciente. La mayoría de las reacciones se estudiaron transcurridos más de 2 años desde que ocurrieron, no observándose diferencias con respecto al sexo de los pacientes (Tabla 43).

SEXO	TIEMPO PASADO			
	< 1 año	1-2 años	> 2 años	Total
Masculino	27 24,8% 34,6%	3 2,8% 25%	79 72,5% 42%	109 100% 39,2%
Femenino	51 30,2% 65,4%	9 5,3% 75%	109 64,5% 58%	169 100% 60,8%
TOTAL	78 28,1% 100%	12 4,3% 100%	184 67,6% 100%	278 100% 100%

Tabla 43. Relación sexo-tiempo pasado.

#### 4.2.1.2.3. Sexo-Vía de administración

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en este cruce. El predominio del sexo femenino es más relevante en la vía oral y en la intramuscular que en la intravenosa (Tabla 44).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
vo	101 35,8 % 71,6 %	181 64,2 % 71,3 %	282 100 % 71,4 %
im	33 34 % 23,4 %	64 66 % 25,2 %	97 100 % 24,6 %
iv	7 43,8 % 5 %	9 56,3 % 3,5 %	16 100 % 4,1 %
Total	141 35,7 % 100 %	254 64,3 % 100 %	395 100 % 100 %

Tabla 44. Relación sexo-vía de administración.

#### 4.2.1.2.4. Sexo-Intervalo

En la tabla 45, se enfrenta el intervalo de tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el inicio de la reacción adversa con el sexo masculino y femenino. Aunque no

se observan diferencias estadísticamente significativas en este cruce, hay un aumento de las reacciones ocurridas en la primera hora en el sexo femenino, así como en las ocurridas de 1 a 24 h en el sexo masculino.

INTERVALO	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
Primera hora	19 27,5% 43,2 %	50 72,5% 56,2 %	69 100 % 51,9 %
1 - 24 horas	25 40,3% 56,8 %	37 59,7% 41,6 %	62 100 % 46,6 %
> 24 horas	0 0 % 0 %	2 100 % 2,2 %	2 100 % 1,5 %
Total	44 33,1 % 100 %	89 66,9 % 100 %	133 100 % 100 %

Tabla 45. Relación sexo-intervalo.

#### 4.2.1.2.5. Sexo-Síntomas

En la tabla 46 se establece la relación entre el sexo y los síntomas de la reacción adversa referidos por los pacientes. Tampoco en este caso aparecen diferencias estadísticamente significativas, aunque hay una mayor preponderancia en el sexo femenino de casos de anafilaxia y síncope (respiratorio sólo hay un caso).

SÍNTOMAS	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
Urticaria-angioedema	59 34,9% 43,1 %	110 65,1 % 43,3 %	169 100 % 43,2 %
Exantema general	25 34,7% 18,2 %	47 65,3 % 18,5%	72 100 % 18,4 %
Exantema localizado	7 29,2 % 5,1 %	17 70,8 % 6,7%	24 100 % 6,1 %
Picor cutáneo	5 41,7 % 3,6 %	7 58,3 % 2,8%	12 100 % 3,1 %
Otros cutáneos	12 38,7% 8,8 %	19 61,3 % 7,5%	31 100 % 7,9 %
Respiratorios	0 0 % 0 %	1 100 % 0,4%	1 100 % 0,3 %
Anafilaxia	6 25 % 4,4 %	18 75 % 7,1%	24 100 % 6,1 %
Síncope	3 20 % 2,2 %	12 80 % 4,7%	15 100 % 3,8 %
Inespecíficos	20 46,5 % 14,6 %	23 53,5 % 9,1%	43 100 % 11 %
Total	137 35 % 100 %	254 65 % 100 %	391 100 % 100 %

Tabla 46. Relación sexo-síntomas.

4.2.1.2.6. Sexo-Diagnóstico

Aunque no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los diagnósticos en relación con el sexo, se observa un ligero predominio del diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas así como de la exclusión de alergia a betalactámicos (No alergia a betalactámicos) en el sexo masculino. También se objetiva un mayor abandono del estudio (estudio incompleto) en el sexo femenino (Tabla 47).

DIAGNÓSTICO	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
No alergia a betalactámicos	130 38,2% 81,8 %	210 61,8 % 76,1 %	340 100 % 78,2 %
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	6 25% 3,8 %	18 75 % 6,5 %	24 100 % 5,5 %
Exantema por sensibilización a penicilinas	3 33,3% 1,9 %	6 66,7 % 2,2 %	9 100 % 2,1 %
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	3 50 % 1,9 %	3 50 % 1,1 %	6 100 % 1,4 %
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	1 33,3 % 0,6 %	2 66,7 % 0,7 %	3 100 % 0,7 %
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	4 57,1 % 2,5 %	3 42,9 % 1,1 %	7 100 % 1,6 %
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	0 0 % 0 %	1 100 % 0,4 %	1 100 % 0,2 %
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	0 0 % 0 %	3 100 % 1,1 %	3 100 % 0,7 %
Incompleto	11 26,8 % 6,9 %	30 73,2 % 10,9 %	41 100 % 9,4 %
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1 100 % 0,6 %	0 0 % 0 %	1 100 % 0,2 %
Total	159 36,6 % 100 %	276 63,4 % 100 %	435 100 % 100 %

Tabla 47. Relación sexo-diagnóstico.

## 4.2.2 Características de las reacciones

Se relaciona el medicamento implicado con el tiempo pasado, la vía de administración, el intervalo de presentación de los síntomas, los síntomas referidos, el diagnóstico final y la posible relación del mismo con el diagnóstico de alergia a otros medicamentos diferentes de los betalactámicos.

### 4.2.2.1 Fármaco implicado

#### *4.2.2.1.1. Fármaco-Tiempo pasado*

Comparando el medicamento implicado en la reacción con el tiempo transcurrido hasta que se realiza el estudio (Tabla 48), se objetiva que en las reacciones ocurridas transcurridos más de 2 años, el fármaco implicado con mayor frecuencia es la penicilina de manera significativa ( $p < 0,001$ ) y en las ocurridas hace menos de 1 año, la amoxicilina-clavulánico ( $p < 0,001$ ). Destacan las pocas reacciones con Penicilina acaecidas antes de un año de la realización del estudio, aunque no llega a haber significación estadística posiblemente debido al escaso número de casos. Las reacciones con Ceftriaxona, Cefixima y Cefuroxima se concentran en el grupo de  $< 1$  año, al contrario que Cefaclor, cuyos 6 casos aparecen en el grupo de más de 2 años.



FÁRMACO	TIEMPO PASADO						Total	
	< 1 año		1-2 años		> 2 años			
Penicilina	6 7,5%	6,1%	2 16,7%	2%	<b>91</b> <b>48,1%</b>	<b>91,9%</b>	99 35,2%	100%
Amoxicilina	25 31,3%	32,5%	6 50%	7,8%	46 24,3%	59,7%	77 27,4%	100%
Amoxicilina-clavulánico	<b>34</b> <b>42,5%</b>	<b>46,6%</b>	4 33,3%	5,5%	35 18,5%	47,9%	73 26%	100%
Ampicilina	0 0%	0%	0 0%	0%	4 2,1%	100%	4 1,4%	100%
Ceftriaxona	4 5%	100%	0 0%	0%	0 0%	0%	4 1,4%	100%
Cefixima	5 6,3%	83,3%	0 0%	0%	1 0,5%	16,7%	6 2,1%	100%
Cefaclor	0 0%	0%	0 0%	0%	6 3,2%	100%	6 2,1%	100%
Cefuroxima	5 6,3%	62,5%	0 0%	0%	3 1,6%	37,5%	8 2,8%	100%
Cefadroxilo	0 0%	0%	0 0%	0%	2 1,1%	100%	2 0,7%	100%
Cefonicida	0 0%	0%	0 0%	0%	1 0,5%	100%	1 0,4%	100%
Cefditoren	1 1,3%	100%	0 0%	0%	0 0%	0%	1 0,4%	100%
TOTAL	80 100%	28,5%	12 100%	4,3%	189 100%	67,3%	281 100%	100%

Tabla 48. Relación fármaco-tiempo pasado.

#### 4.2.2.1.2. Fármaco implicado-Vía de administración

Se observa un predominio estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ) de la vía intramuscular cuando en las reacciones está implicada la penicilina, mientras que en el caso de la amoxicilina y de la amoxicilina-clavulánico la asociación ( $p < 0,001$ ) se objetiva con la vía oral.

La ceftriaxona se asocia de manera significativa ( $p < 0,001$ ) con la vía intravenosa, la cefonicida con la vía intramuscular ( $p < 0,01$ ) y el meropenem con la vía intravenosa ( $p < 0,001$ ), aunque en estos tres últimos fármacos, el número de casos es reducido (Tabla 49).

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN							
	vo		im		iv		Total	
Penicilina	19 6,6 %	16,8 %	<b>93</b> <b>95,9 %</b>	<b>82,3 %</b>	1 6,7 %	0,9 %	113 28,4 %	100 %
Amoxicilina	<b>109</b> <b>38,1 %</b>	<b>99,1 %</b>	0 0 %	0 %	1 6,7 %	0,9 %	110 27,6 %	100 %
Amoxicilina-clavulánico	<b>123</b> <b>43 %</b>	<b>96,1 %</b>	0 0 %	0 %	5 33,3 %	3,9 %	128 32,2 %	100 %
Ampicilina	3 1 %	75 %	1 1 %	25 %	0 0 %	0 %	4 1 %	100 %
Ceftriaxona	1 0,3 %	16,7 %	0 0 %	0 %	<b>5</b> <b>33,3 %</b>	<b>83,3 %</b>	6 1,5 %	100 %
Cefixima	8 2,8 %	100 %	0 0 %	0 %	0 0 %	0 %	8 2 %	100 %
Cefaclor	7 2,4 %	100 %	0 0 %	0 %	0 0 %	0 %	7 1,8 %	100 %
Cefuroxima	11 3,8 %	91,7 %	1 1 %	8,3 %	0 0 %	0 %	12 3 %	100 %
Cefadroxilo	2 0,7 %	100 %	0 0 %	0 %	0 0 %	0 %	2 0,5 %	100 %
Cefonicida	0 0 %	0 %	<b>2</b> <b>2,1 %</b>	<b>100 %</b>	0 0 %	0 %	2 0,5 %	100 %
Cefazolina	0 0 %	0 %	0 0 %	0 %	2 13,3 %	100 %	2 0,5 %	100 %
Cefditoren	1 0,3 %	100 %	0 0 %	0 %	0 0 %	0 %	1 0,3 %	100 %
Meropenem	1 0,3 %	50 %	0 0 %	0 %	<b>1</b> <b>6,7 %</b>	<b>50 %</b>	2 0,5 %	100 %
Cloxacilina	1 0,3 %	100 %	0 0 %	0 %	0 0 %	0 %	1 0,3 %	100 %
Total	286 100 %	71,9 %	97 100 %	24,4 %	15 100 %	3,8 %	398 100 %	100 %

Tabla 49. Relación fármaco-vía de administración.

#### 4.2.2.1.3. Fármaco implicado-Intervalo

Se relaciona el medicamento implicado en la reacción adversa con el intervalo de aparición de los síntomas de la misma (Tabla 50). Hay una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre las reacciones ocurridas en la primera hora y la administración de penicilina. Con la misma significación estadística ( $p < 0,001$ ) se relaciona la amoxicilina-clavulánico con las reacciones que ocurren entre la primera y las 24 horas.

FÁRMACO	INTERVALO			Total
	Primera hora	1 - 24 horas	> 24 horas	
Penicilina	27 79,4 % 39,7 %	7 20,6 % 10,9 %	0 0 % 0	34 100 % 25,4 %
Amoxicilina	17 45,9 % 25 %	19 51,4 % 29,7 %	1 2,7 % 50 %	37 100 % 27,6 %
Amoxicilina-clavulánico	13 28,9 % 19,1 %	32 71,1 % 50 %	0 0 % 0 %	45 100 % 33,6 %
Ceftriaxona	4 80 % 5,9 %	1 20 % 1,6 %	0 0 % 0 %	5 100 % 3,7 %
Cefixima	3 60 % 4,4 %	2 40 % 3,1 %	0 0 % 0 %	5 100 % 3,7 %
Cefuroxima	4 66,7 % 5,9 %	2 33,3 % 3,1 %	0 0 % 0 %	6 100 % 4,5 %
Cefditoren	0 0 % 0 %	1 100 % 1,6 %	0 0 % 0 %	1 100 % 0,7 %
Cloxacilina	0 0 % 0 %	0 0 % 0 %	1 100 % 50 %	1 100 % 0,7 %
Total	68 50,7 % 100 %	64 47,8 % 100 %	2 1,5 % 100 %	134 100 % 100 %

Tabla 50. Relación fármaco-intervalo.

#### 4.2.2.1.4. Fármaco implicado-Síntomas

En la tabla 51 observamos un aumento significativo ( $p < 0,001$ ), en el número de casos de urticaria-angioedema cuando la reacción está producida por amoxicilina-clavulánico, y de síncope cuando se trata de la penicilina ( $p < 0,001$ ); además, con este fármaco no aparece ningún caso de exantema localizado ( $p < 0,01$ ).

Aunque hay asociación estadística entre meropenem y exantema generalizado ( $p < 0,01$ ) y entre cefadroxilo y otros síntomas cutáneos diferentes de los especificados, el pequeño número de casos (2 con cada fármaco), impide sacar conclusiones.

Con amoxicilina encontramos un aumento de casos de exantema generalizado y localizado, otros síntomas cutáneos y anafilaxia, aunque no llega a haber diferencias significativas, ocurriendo esto mismo en el caso de la ceftriaxona, donde 4 de las 7 reacciones recogidas produjeron urticaria-angioedema. Finalmente, de los 23 casos recogidos de anafilaxia, 9 sucedieron con amoxicilina y 7 con amoxicilina-clavulánico.

FÁRMACO	SÍNTOMAS																			
	Urticaria-angioedema		Exantema general		Exantema localizado		Picor cutáneo		Otros cutáneos		Respiratorios		Anafilaxia		Síncope		Inespecíficos		Total	
Penicilina	38	35,5%	15	14%	<b>0</b>	<b>0%</b>	3	2,8%	10	9,3%	1	0,9%	4	3,7%	15	14%	21	19,6%	107	100%
	22,5%		20,8%		<b>0%</b>		25%		32,2%		50%		17,4%		93,8%		50%		27,4%	
Amoxicilina	41	38%	25	23,1%	10	9,3%	3	2,8%	12	11,1%	0	0%	9	8,3%	0	0%	8	7,4%	108	100%
	24,3%		34,7%		43,5%		25%		38,7%		0%		39,1%		0%		19%		27,4%	
Amoxicilina-clavulánico	<b>72</b>	<b>56,7%</b>	22	17,3%	8	6,3%	4	3,1%	5	3,9%	0	0%	7	5,5%	1	0,8%	8	6,3%	127	100%
	<b>42,6%</b>		30,6%		34,8%		33,3%		16,1%		0%		30,4%		6,3%		19%		32,6%	
Ampicilina	0	0%	1	25%	1	25%	0	0%	0	0%	1	25%	1	25%	0	0%	0	0%	4	100%
	0%		1,4%		4,3%		0%		0%		50%		4,3%		0%		0%		1%	
Ceftriaxona	4	57,1%	0	0%	1	14,3%	1	14,3%	0	0%	0	0%	1	14,3%	0	0%	0	0%	7	100%
	2,4%		0%		4,3%		8,3%		0%		0%		4,3%		0%		0%		1,8%	
Cefixima	3	37,5%	0	0%	1	12,5%	0	0%	2	25%	0	0%	0	0%	0	0%	2	25%	8	100%
	1,8%		0%		4,3%		0%		6,5%		0%		0%		0%		4,8%		2,1%	
Cefaclor	2	28,6%	4	57,1%	1	14,3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	100%
	1,2%		5,6%		4,3%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		1,8%	
Cefuroxima	5	41,7%	2	16,7%	0	0%	1	8,3%	1	8,3%	0	0%	1	8,3%	0	0%	2	16,7%	12	100%
	3%		2,8%		0%		8,3%		3,2%		0%		4,3%		0%		4,8%		3,1%	
Cefadroxilo	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	<b>1</b>	<b>50%</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0%		1,4%		0%		0%		<b>3,2%</b>		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cefonicida	1	50%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	50%	2	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		2,4%		0,5%	
Cefazolina	1	50%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		4,3%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cefditoren	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,3%	
Meropenem	0	0%	<b>2</b>	<b>100%</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0%		<b>2,8%</b>		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cloxacilina	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,3%	
Total	169	43,3%	72	18,5%	23	5,9%	12	3,1%	31	7,9%	2	0,5%	23	5,9%	16	4,1%	42	10,8%	390	100%
	100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%	

Tabla 51. Relación fármaco-síntomas.

4.2.2.1.5. Fármaco implicado-Prick-tests

Se relaciona el medicamento implicado en la reacción adversa con los resultados de los prick-tests realizados: PPL, MDM, Penicilina G, Amoxicilina y otros medicamentos sospechosos. Se objetiva que los dos prick-tests positivos con PPL (Tabla 52) y MDM (Tabla 53) aparecen cuando la reacción está producida por amoxicilina, pero no se alcanza relevancia estadística.

FÁRMACOS	PRICK-TESTS (PPL)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	111	100%	0	0%	111	100%
	29,5%		0%		29,4%	
Amoxicilina	103	98,1%	2	1,9%	105	100%
	27,4%		100%		27,8%	
Amoxicilina-clavulánico	121	100%	0	0%	121	100%
	32,2%		0%		32%	
Ampicilina	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,8%	
Ceftriaxona	5	100%	0	0%	5	100%
	1,3%		0%		1,3%	
Cefixima	8	100%	0	0%	8	100%
	2,1%		0%		2,1%	
Cefaclor	4	100%	0	0%	4	100%
	1,1%		0%		1,1%	
Cefuroxima	11	100%	0	0%	11	100%
	2,9%		0%		2,9%	
Cefadroxilo	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefonicida	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefazolina	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefditoren	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Meropenem	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cloxacilina	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Total	376	99,5%	2	0,5%	378	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 52. Relación fármaco-prick-tests (PPL).

FÁRMACOS	PRICK-TESTS (MDM)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	111	100%	0	0%	111	100%
	29,5%		0%		29,4%	
Amoxicilina	103	98,1%	2	1,9%	105	100%
	27,4%		100%		27,8%	
Amoxicilina-clavulánico	121	100%	0	0%	121	100%
	32,2%		0%		32%	
Ampicilina	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,8%	
Ceftriaxona	5	100%	0	0%	5	100%
	1,3%		0%		1,3%	
Cefixima	8	100%	0	0%	8	100%
	2,1%		0%		2,1%	
Cefaclor	4	100%	0	0%	4	100%
	1,1%		0%		1,1%	
Cefuroxima	11	100%	0	0%	11	100%
	2,9%		0%		2,9%	
Cefadroxilo	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefonicida	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefazolina	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefditoren	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Meropenem	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cloxacilina	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Total	376	99,5%	2	0,5%	378	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 53. Relación fármaco-prick-tests (MDM).

El único prick-test positivo con penicilina se dio en un paciente cuya reacción se produjo con penicilina. No hubo significación estadística (Tabla 54).

FÁRMACOS	PRICK-TESTS (Penicilina G)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	110	99,1%	1	0,9%	111	100%
	29,2%		100%		29,4%	
Amoxicilina	105	100%	0	0%	105	100%
	27,9%		0%		27,8%	
Amoxicilina-clavulánico	121	100%	0	0%	121	100%
	32,1%		0%		32%	
Ampicilina	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,8%	
Ceftriaxona	5	100%	0	0%	5	100%
	1,3%		0%		1,3%	
Cefixima	8	100%	0	0%	8	100%
	2,1%		0%		2,1%	
Cefaclor	4	100%	0	0%	4	100%
	1,1%		0%		1,1%	
Cefuroxima	11	100%	0	0%	11	100%
	2,9%		0%		2,9%	
Cefadroxilo	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefonicida	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefazolina	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cefditoren	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Meropenem	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Cloxacilina	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Total	377	99,7%	1	0,3%	378	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 54. Relación fármaco-prick-tests (Penicilina G).

Todos los prick-tests realizados con Amoxicilina (Tabla 55) y con otros fármacos implicados (Tabla 56) fueron negativos.

FÁRMACOS	PRICK-TESTS (Amoxicilina)		Total	
		Negativo		
Penicilina	111 29,4%	100%	111 29,4%	100%
Amoxicilina	105 27,8%	100%	105 27,8%	100%
Amoxicilina-clavulánico	121 32%	100%	121 32%	100%
Ampicilina	3 0,8%	100%	3 0,8%	100%
Ceftriaxona	5 1,3%	100%	5 1,3%	100%
Cefixima	8 2,1%	100%	8 2,1%	100%
Cefaclor	4 1,1%	100%	4 1,1%	100%
Cefuroxima	11 2,9%	100%	11 2,9%	100%
Cefadroxilo	2 0,5%	100%	2 0,5%	100%
Cefonicida	2 0,5%	100%	2 0,5%	100%
Cefazolina	2 0,5%	100%	2 0,5%	100%
Cefditoren	1 0,3%	100%	1 0,3%	100%
Meropenem	2 0,5%	100%	2 0,5%	100%
Cloxacilina	1 0,3%	100%	1 0,3%	100%
Total	378 100%	100%	378 100%	100%

Tabla 55. Relación fármaco-prick-tests (Amoxicilina).



FÁRMACOS	PRICK-TESTS (Fármaco implicado)		Total	
	Negativo			
Amoxicilina-clavulánico	1 4%	100%	1 4%	100%
Ceftriaxona	4 16%	100%	4 16%	100%
Cefixima	7 28%	100%	7 28%	100%
Cefaclor	1 4%	100%	1 4%	100%
Cefuroxima	7 28%	100%	7 28%	100%
Cefonicida	1 4%	100%	1 4%	100%
Cefazolina	1 4%	100%	1 4%	100%
Cefditoren	1 4%	100%	1 4%	100%
Meropenem	2 8%	100%	2 8%	100%
Total	2 100%	100%	25 100%	100%

Tabla 56. Relación fármaco-prick-tests (Fármaco implicado)

#### 4.2.2.1.6. Fármaco implicado-Intradermorreacciones

Relacionamos el medicamento implicado en la reacción adversa con los resultados de las intradermorreacciones realizadas: PPL, MDM, Penicilina G, Amoxicilina y otros medicamentos sospechosos.

De las 9 intradermorreacciones positivas con PPL, 5 se dieron en pacientes que habían tenido reacción con penicilina, aunque no llegó a haber significación estadística. Sí que apareció significación ( $p < 0,01$ ) en el caso de la ceftriaxona, pues de 5 reacciones con dicho fármaco, en una se dio una intradermorreacción positiva con PPL, aunque el número de casos es muy reducido (Tabla 57).

FÁRMACOS	INTRADERMORREACCIÓN (PPL)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	104 28,6%	95,4%	5 55,6%	4,6%	109 29,2%	100%
Amoxicilina	102 28%	99%	1 11,1%	1%	103 27,6%	100%
Amoxicilina-clavulánico	119 32,7%	99,2%	1 11,1%	0,8%	120 32,2%	100%
Ampicilina	3 0,8%	100%	0 0%	0%	3 0,8%	100%
Ceftriaxona	4 1,1%	80%	1 11,1%	20%	5 1,3%	100%
Cefixima	8 2,2%	100%	0 0%	0%	8 2,1%	100%
Cefaclor	4 1,1%	100%	0 0%	0%	4 1,1%	100%
Cefuroxima	10 2,7%	90,9%	1 11,1%	9,1%	11 2,9%	100%
Cefadroxilo	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefonicida	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefazolina	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefditoren	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Meropenem	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cloxacilina	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Total	364 100%	97,6%	9 100%	2,4%	373 100%	100%

Tabla 57. Relación fármaco-intradermorreacción (PPL).

No se observaron diferencias significativas entre los distintos fármacos en relación con los resultados de las intradermorreacciones con MDM, apareciendo 4 casos positivos con amoxicilina-clavulánico, 3 con amoxicilina y penicilina y uno con cefuroxima (Tabla 58).

FÁRMACOS	INTRADERMORREACCIÓN (MDM)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	106	97,2%	3	2,8%	109	100%
	29,3%		27,3%		29,2%	
Amoxicilina	100	97,1%	3	2,9%	103	100%
	27,6%		27,3%		27,6%	
Amoxicilina-clavulánico	116	96,7%	4	3,3%	120	100%
	32%		36,4%		32,2%	
Ampicilina	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,8%	
Ceftriaxona	5	100%	0	0%	5	100%
	1,4%		0%		1,3%	
Cefixima	8	100%	0	0%	8	100%
	2,2%		0%		2,1%	
Cefaclor	4	100%	0	0%	4	100%
	1,1%		0%		1,1%	
Cefuroxima	10	90,9%	1	9,1%	11	100%
	2,8%		9,1%		2,9%	
Cefadroxilo	2	100%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0,5%	
Cefonicida	2	100%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0,5%	
Cefazolina	2	100%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0,5%	
Cefditoren	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Meropenem	2	100%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0,5%	
Cloxacilina	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,3%	
Total	362	97,1%	11	2,9%	373	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 58. Relación fármaco-intradermorreacción (MDM).

Sólo aparecieron 2 intradermorreacciones positivas con penicilina G, una en un paciente cuya reacción había sido con penicilina y otra en un paciente con reacción por cefuroxima; aunque con este último fármaco se alcanzó significación estadística ( $p < 0,001$ ), al ser un caso aislado no se pueden establecer conclusiones (Tabla 59).

FÁRMACOS	INTRADERMORREACCIÓN (Penicilina G)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	107 28,9%	99,1%	1 50%	0,9%	108 29%	100%
Amoxicilina	103 27,8%	100%	0 0%	0%	103 27,7%	100%
Amoxicilina-clavulánico	120 32,4%	100%	0 0%	0%	120 32,3%	100%
Ampicilina	3 0,8%	100%	0 0%	0%	3 0,8%	100%
Ceftriaxona	5 1,4%	100%	0 0%	0%	5 1,3%	100%
Cefixima	8 2,2%	100%	0 0%	0%	8 2,2%	100%
Cefaclor	4 1,1%	100%	0 0%	0%	4 1,1%	100%
Cefuroxima	10 2,7%	90,9%	1 50%	9,1%	11 3%	100%
Cefadroxilo	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefonicida	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefazolina	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefditoren	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Meropenem	2 0,5%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cloxacilina	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Total	370 100%	99,5%	2 100%	0,5%	372 100%	100%

Tabla 59. Relación fármaco-intradermorreacción (Penicilina G).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con las intradermorreacciones con Amoxicilina en función del fármaco implicado, apareciendo 5 casos con penicilina, 3 con amoxicilina y amoxicilina-clavulánico y uno con cefuroxima (Tabla 60).

FÁRMACOS	INTRADERMORREACCIÓN (Amoxicilina)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	104 28,8%	95,4%	5 41,7%	4,6%	109 29,2%	100%
Amoxicilina	100 27,7%	97,1%	3 25%	2,9%	103 27,6%	100%
Amoxicilina- clavulánico	117 32,4%	97,5%	3 25%	2,5%	120 32,2%	100%
Ampicilina	3 0,8%	100%	0 0%	0%	3 0,8%	100%
Ceftriaxona	5 1,4%	100%	0 0%	0%	5 1,3%	100%
Cefixima	8 2,2%	100%	0 0%	0%	8 2,1%	100%
Cefaclor	4 1,1%	100%	0 0%	0%	4 1,1%	100%
Cefuroxima	10 2,8%	90,9%	1 8,3%	9,1%	11 2,9%	100%
Cefadroxilo	2 0,6%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefonicida	2 0,6%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefazolina	2 0,6%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cefditoren	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Meropenem	2 0,6%	100%	0 0%	0%	2 0,5%	100%
Cloxacilina	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Total	361 100%	96,8%	12 100%	3,2%	373 100%	100%

Tabla 60. Relación fármaco-intradermorreacción (Amoxicilina).

Como podemos ver en la tabla 61, de las 25 intradermorreacciones realizadas con fármacos diferentes de- penicilina y amoxicilina, las 4 positivas lo fueron con ceftriaxona, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

FÁRMACOS	INTRADERMORREACCIÓN (Fármaco implicado)				Total	
	Negativo		Positivo			
Amoxicilina-clavulánico	1 4,8%	100%	0 0%	0%	1 4%	100%
Ceftriaxona	0 0%	0%	4 100%	100%	4 16%	100%
Cefixima	7 33,3%	100%	0 0%	0%	7 28%	100%
Cefaclor	1 4,8%	100%	0 0%	0%	1 4%	100%
Cefuroxima	7 33,3%	100%	0 0%	0%	7 28%	100%
Cefonicida	1 4,8%	100%	0 0%	0%	1 4%	100%
Cefazolina	1 4,8%	100%	0 0%	0%	1 4%	100%
Cefditoren	1 4,8%	100%	0 0%	0%	1 4%	100%
Meropenem	2 9,5%	100%	0 0%	0%	2 8%	100%
Total	21 100%	84%	4 100%	16%	25 100%	100%

Tabla 61. Relación fármaco-intradermorreacciones (Fármaco implicado).

#### 4.2.2.1.7. Fármaco implicado-Provocaciones

En este apartado se relaciona el medicamento implicado con las provocaciones realizadas: Penicilina G, Amoxicilina y otros fármacos implicados.

Como podemos ver en la tabla 62, las 82 provocaciones realizadas con Penicilina G fueron negativas.

FÁRMACOS	PROVOCACIONES (Penicilina G)		Total	
	Negativo			
Penicilina	82 98,8%	100%	82 98,8%	100%
Amoxicilina-clavulánico	1 1,2%	100%	1 1,2%	100%
Total	83 100%	100%	83 100%	100%

Tabla 62. Relación fármaco-provocaciones (Penicilina G).

En la tabla 63 podemos observar que las 54 provocaciones con amoxicilina, que se realizaron en pacientes cuya reacción había sido con penicilina, fueron negativas ( $p < 0,01$ ). Cuando estaba implicada la amoxicilina-clavulánico, hubo un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de provocaciones positivas con Amoxicilina; mientras que el porcentaje global de provocaciones positivas con Amoxicilina es del 7,9%, este porcentaje asciende al 16,7% cuando se implica la amoxicilina-clavulánico. Lo mismo ocurre con la cefuroxima ( $p < 0,05$ ) aunque al tratarse de un solo caso hay que manejar este dato con precaución.

FÁRMACOS	PROVOCACIONES (Amoxicilina)				Total	
	Negativo		Positivo			
Penicilina	<b>54</b> <b>30,2%</b>	<b>100%</b>	0 0%	0 0%	54 27,9%	100%
Amoxicilina	90 50,6%	91,8%	8 53,3%	8,2%	98 50,9%	100%
Amoxicilina-clavulánico	30 16,8%	83,3%	<b>6</b> <b>40%</b>	<b>16,7%</b>	36 18,7%	100%
Ampicilina	1 0,6%	100%	0 0%	0%	1 0,5%	100%
Cefuroxima	1 0,6%	50%	<b>1</b> <b>6,7%</b>	<b>50%</b>	2 1%	100%
Cefadroxilo	1 0,6%	100%	0 0%	0%	1 0,5%	100%
Cefditoren	1 0,6%	100%	0 0%	0%	1 0,5%	100%
Total	178 100%	92,2%	15 100%	7,8%	193 100%	100%

Tabla 63. Relación fármaco-provocaciones (Amoxicilina).

Se observa que cuando la cefuroxima es el fármaco implicado, de manera significativa ( $p < 0,01$ ), las provocaciones con la misma son positivas en mayor porcentaje en comparación con los otros fármacos, aunque aquí también el número de casos es reducido (Tabla 64).

FÁRMACOS	PROVOCACIONES (Fármaco implicado)				Total	
	Negativo		Positivo			
Amoxicilina-clavulánico	82 74,6%	97,6%	2 40%	2,4%	84 73,1%	100%
Ampicilina	2 1,8%	100%	0 0%	0%	2 1,7%	100%
Ceftriaxona	1 0,9%	100%	0 0%	0%	1 0,9%	100%
Cefixima	7 6,4%	87,5%	1 20%	12,5%	8 6,9%	100%
Cefaclor	3 2,7%	100%	0 0%	0%	3 2,7%	100%
Cefuroxima	6 5,5%	75%	<b>2</b> <b>40%</b>	<b>25%</b>	8 6,9%	100%
Cefadroxilo	2 1,8%	100%	0 0%	0%	2 1,7%	100%
Cefonicida	2 1,8%	100%	0 0%	0%	2 1,7%	100%
Cefazolina	1 0,9%	100%	0 0%	0%	1 0,9%	100%
Cefditoren	1 0,9%	100%	0 0%	0%	1 0,9%	100%
Meropenem	2 1,8%	100%	0 0%	0%	2 1,7%	100%
Cloxacilina	1 0,9%	100%	0 0%	0%	1 0,9%	100%
Total	110 100%	95,7%	5 100%	4,3%	115 100%	100%

Tabla 64. Relación fármaco-provocaciones (Fármaco implicado).

#### 4.2.2.1.8. Fármaco implicado-Diagnóstico

Se relaciona el medicamento implicado en la reacción con el diagnóstico final emitido tras completar el estudio. Cuando la cefuroxima está implicada, se asocia de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas y cuando la penicilina es responsable de la reacción adversa, de manera estadísticamente significativa se asocia con el abandono del estudio ( $p < 0,001$ ).

Aunque no llega a alcanzar significación estadística, hay un aumento de casos diagnosticados de Urticaria-angioedema por sensibilización a penicilinas, entre los



pacientes cuyo fármaco implicado era amoxicilina-clavulánico y amoxicilina. También con estos dos fármacos aparecen más casos de exantema por penicilinas.

De los 6 casos diagnosticados de anafilaxia por penicilinas, en 3 el fármaco implicado era amoxicilina, en 2 amoxicilina-clavulánico y en 1 penicilina.

Encontramos que hay un aumento de casos en que se descartó alergia en pacientes con penicilina y con este mismo fármaco se dieron los 3 casos de reacción desconocida.

Finalmente observamos que cuando el fármaco implicado es la ceftriaxona, es más frecuente que el diagnóstico final sea positivo para algún tipo de alergia a betalactámicos, también sin diferir significativamente (Tabla 65).

FARMACO	DIAGNÓSTICO																			
	No alergia		Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas		Exantema por sensibilización a penicilinas		Anafilaxia por sensibilización a penicilinas		Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas		Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas		Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas		Incompleto		Urticaria por sensibilización a betalactámicos		Total	
Penicilina	94	75,8%	4	3,2%	1	0,8%	1	0,8%	3	2,4%	0	0%	0	0%	<b>21</b>	<b>16,9%</b>	0	0%	124	100%
	29,9%		16,7%		11,1%		16,7%		100%		0%		0%		<b>55,3%</b>		0%		20,7%	
Amoxicilina	88	80,7%	8	7,3%	4	3,7%	3	2,8%	0	0%	1	0,9%	0	0%	5	4,6%	0	0%	109	100%
	28%		33,3%		44,4%		50%		0%		14,3%		0%		13,2%		0%		27%	
Amoxicilina-clavulánico	102	79,7%	12	9,4%	4	3,1%	2	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%	8	6,3%	0	0%	128	100%
	32,5%		50%		44,4%		33,3%		0%		0%		0%		21,1%		0%		31,7%	
Ampicilina	2	66,7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	33,3%	0	0%	3	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		2,6%		0%		0,7%	
Ceftriaxona	1	16,7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	50%	1	16,7%	1	16,7%	0	0%	6	100%
	0,3%		0%		0%		0%		0%		42,9%		50%		2,6%		0%		1,5%	
Cefixima	7	77,8%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	11,1%	0	0%	1	11,1%	0	0%	9	100%
	2,2%		0%		0%		0%		0%		14,3%		0%		2,6%		0%		2,2%	
Cefaclor	4	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	4	100%
	1,3%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		1%	
Cefuroxima	6	54,5%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	<b>2</b>	<b>18,2%</b>	1	9,1%	1	9,1%	1	9,1%	11	100%
	1,9%		0%		0%		0%		0%		<b>28,6%</b>		50%		2,6%		100%		2,7%	
Cefadroxilo	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cefonicida	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cefazolina	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cefditoren	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,2%	
Meropenem	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,5%	
Cloxacilina	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,2%	
<b>Total</b>	<b>314</b>	<b>77,7%</b>	<b>24</b>	<b>5,9%</b>	<b>9</b>	<b>2,2%</b>	<b>6</b>	<b>1,5%</b>	<b>3</b>	<b>0,7%</b>	<b>7</b>	<b>1,7%</b>	<b>2</b>	<b>0,5%</b>	<b>38</b>	<b>9,4%</b>	<b>1</b>	<b>0,2%</b>	<b>404</b>	<b>100%</b>
	100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%	

Tabla 65. Relación fármaco-diagnóstico.

#### 4.2.2.1.9. Fármaco implicado-Otros diagnósticos

Se establece la relación entre el fármaco implicado y los otros diagnósticos no relacionados con alergia a betalactámicos. La distribución final de los llamados “Otros diagnósticos” que incluyen la alergia a otros medicamentos diferentes de los betalactámicos, no difiere significativamente en función del fármaco implicado (Tabla 66).

FÁRMACOS	OTROS DIAGNÓSTICOS							
	Alergia/intolerancia AINEs		Alergia otros antibióticos		Alergia otros fármacos		Total	
Penicilina	11	84,6%	1	7,7%	1	7,7%		13
	25,6%		10%		14,3%		21,7%	
Amoxicilina	11	73,3%	3	20%	1	6,7%	15	100%
	25,6%		30%		14,3%		25%	
Amoxicilina-clavulánico	16	61,5%	5	19,2%	5	19,2%	26	100%
	37,2%		50%		71,4%		43,3%	
Ceftriaxona	2	100%	0	0%	0	0%	2	100%
	4,7%		0%		0%		3,3%	
Cefixima	1	100%	0	0%	0	0%	1	100%
	2,3%		0%		0%		1,7%	
Cefuroxima	1	50%	1	50%	0	0%	2	100%
	2,3%		10%		0%		3,3%	
Cefazolina	1	100%	0	0%	0	0%	1	100%
	2,3%		0%		0%		1,7%	
Total	43	71,7%	10	16,7%	7	11,7%	60	100%
	100%		100%		100%		100%	

Tabla 66. Relación fármaco-otros diagnósticos.

#### 4.2.2.2 Tiempo pasado

Se intenta buscar relación entre el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción adversa con la vía de administración, los síntomas referidos y el diagnóstico final.

##### 4.2.2.2.1. Tiempo pasado-Vía de administración

Comparando el tiempo pasado con la vía de administración del medicamento implicado en la reacción adversa, se objetiva que, de manera significativa, en las reacciones ocurridas menos de 1 año antes de la realización del estudio, la vía oral fue significativamente más empleada ( $p < 0,001$ ), mientras que en las ocurridas hace más de 2 años lo fue la vía intramuscular ( $p < 0,001$ ) (Tabla 67).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TIEMPO PASADO						Total	
	< 1 año		1-2 años		> 2 años			
v.o	71 <b>88,8%</b>	37,4%	11 91,7%	5,8%	108 56,8%	56,8%	190 67,4%	100%
i.m	5 6,3%	5,9%	1 8,3%	1,2%	<b>79</b> <b>41,6%</b>	<b>92,9%</b>	85 30,1%	100%
i.v	4 5%	57,1%	0 0%	0%	3 1,6%	42,9%	7 2,5%	100%
TOTAL	80 100%	28,4%	12 100%	4,3%	190 100%	67,4%	282 100%	100%

Tabla 67. Relación vía de administración-tiempo pasado.

#### 4.2.2.2.2. Tiempo pasado-Síntomas

En la tabla 68 se relacionan los síntomas de la reacción adversa con el tiempo transcurrido. Se observa que, de manera estadísticamente significativa, las reacciones ocurridas en < 1 año, presentan con mayor frecuencia urticaria-angioedema ( $p < 0,01$ ). En las ocurridas en > 2 años, los síntomas más frecuentemente relatados por los pacientes, de manera significativa, son la sintomatología inespecífica ( $p < 0,01$ ), el exantema general ( $p < 0,05$ ) y el síncope ( $p < 0,05$ ).

SÍNTOMAS	TIEMPO PASADO						Total	
	< 1 año		1-2 años		> 2 años			
Urticaria-angioedema	<b>41</b> <b>51,3%</b>	<b>38,7%</b>	6 50%	5,7%	59 32,2%	55,7%	106 38,5%	100%
Exantema general	9 11,3%	16,4%	3 25%	5,5%	<b>43</b> <b>23,5%</b>	<b>78,2%</b>	55 20%	100%
Exantema localizado	7 8,8%	41,2%	0 0%	0%	10 5,5%	58,8%	17 6,2%	100%
Picor cutáneo	5 6,3%	55,6%	0 0%	0%	4 2,2%	44,4%	9 3,3%	100%
Otros cutáneos	9 11,3%	37,5%	1 8,3%	4,2%	14 7,7%	58,3%	24 8,7%	100%
Respiratorios	0 0%	0%	0 0%	0%	2 1,1%	100%	2 0,7%	100%
Anafilaxia	6 7,5%	33,3%	1 8,3%	5,6%	11 6%	61,1%	18 6,5%	100%
Síncope	1 1,3%	7,7%	0 0%	0%	<b>12</b> <b>6,6%</b>	<b>92,3%</b>	13 4,7%	100%
Inespecíficos	2 2,5%	6,5%	1 8,3%	3,2%	<b>28</b> <b>15,3%</b>	<b>90,3%</b>	31 11,3%	100%
TOTAL	80 100%	29,1%	12 100%	4,4%	183 100%	66,5%	275 100%	100%

Tabla 68. Relación síntomas-tiempo pasado

#### 4.2.2.2.3. Tiempo pasado-Diagnóstico

En el cruce entre el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción adversa con el diagnóstico emitido, no se observan resultados estadísticamente significativos (Tabla 69).

DIAGNÓSTICO	TIEMPO PASADO						Total	
	< 1 año		1-2 años		> 2 años			
No alergia	58 74,4%	25,6%	11 91,7%	4,8%	158 84%	69,6%	227 81,7%	100%
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	5 6,4%	41,7%	1 8,3%	8,3%	6 3,2%	50%	12 4,3%	100%
Exantema por sensibilización a penicilinas	3 3,8%	50%	0 0%	0%	3 1,6%	50%	6 2,2%	100%
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	0 0%	0%	0 0%	0%	2 1,1%	100%	2 0,7%	100%
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	0 0%	0%	0 0%	0%	2 1,1%	100%	2 0,7%	100%
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	4 5,1%	100%	0 0%	0%	0 0%	0%	4 1,4%	100%
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	1 1,3%	100%	0 0%	0%	0 0%	0%	1 0,4%	100%
Incompleto	7 9%	29,2%	0 0%	0%	17 9%	70,8%	24 8,6%	100%
TOTAL	78 100%	28,1%	12 100%	4,3%	188 100%	67,6%	278 100%	100%

Tabla 69. Relación tiempo pasado-diagnóstico.

#### 4.2.2.3 Vía de administración

En este apartado se compara la vía de administración del medicamento implicado en la reacción con los síntomas y con el intervalo de aparición de los mismos.

##### 4.2.2.3.1. Vía de administración-Síntomas

Se objetiva que, de manera significativa ( $p < 0,01$ ), tanto el exantema general como el localizado, se relacionan con la vía oral. Por otro lado, el síncope y los síntomas inespecíficos, se relacionan significativamente ( $p < 0,001$ ) con la vía intramuscular. Aunque sin alcanzar significación estadística, casi el 80% de los casos de anafilaxia siguieron a la administración oral del fármaco (Tabla 70).

SÍNTOMAS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN							
	v.o.		i.m.		i.v.		Total	
Urticaria-angioedema	129	75,9%	32	18,8%	9	5,3%	51	100%
	45,3%		35,2%		56,3%		43,3%	
Exantema general	<b>62</b>	<b>86,1%</b>	7	9,7%	3	4,2%	78	100%
	<b>21,8%</b>		7,7%		18,8%		18,4%	
Exantema localizado	<b>23</b>	<b>95,8%</b>	0	0%	1	4,2%	24	100%
	<b>8,1%</b>		0%		6,3%		6,1%	
Picor cutáneo	9	75%	2	16,7%	1	8,3%	12	100%
	3,2%		2,2%		6,3%		3,1%	
Otros cutáneos	21	67,7%	8	29%	1	3,2%	31	100%
	7,4%		9,9%		6,3%		7,9%	
Respiratorios	1	50,0%	1	50%	0	0%	2	100
	0,4%		1,1%		0%		0,5%	
Anafilaxia	18	78,3%	3	17,4%	1	4,3%	22	100%
	6,3%		4,4%		6,3%		5,9%	
Síncope	1	6,3%	<b>15</b>	<b>93,8%</b>	0	0%	16	100%
	0,4%		<b>16,5%</b>		0%		4,1%	
Inespecíficos	21	50,0%	<b>21</b>	<b>50%</b>	0	0%	42	100%
	7,4%		<b>23,1%</b>		0%		10,7%	
Total	285	72,7%	91	23,2%	16	4,1%	392	100%
	100%		100%		100%		100%	

Tabla 70. Relación vía de administración-síntomas.

#### 4.2.2.3.2. Vía de administración-Intervalo

En la tabla 71 se objetiva que cuando se usa la vía oral, las reacciones suelen ocurrir entre la primera y las 24 horas, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, la vía intramuscular se asocia significativamente ( $p < 0,001$ ) con las reacciones adversas acontecidas en la primera hora. Casi todas las reacciones con fármacos por vía intravenosa ocurren también en la primera hora, aunque no se alcanza significación estadística, probablemente debido al escaso número de casos.

INTERVALO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN						Total	
	v.o.		i.m.		i.v.			
Primera hora	39	55,7%	<b>26</b>	<b>37,1%</b>	5	7,1%	70	100%
	40,2%		<b>78,8%</b>		83,3%		51,5%	
1 - 24 horas	<b>56</b>	<b>87,5%</b>	7	10,9%	1	1,6%	64	100%
	<b>57,7%</b>		21,2%		16,7%		47,1%	
> 24 horas	2	100%	0	0%	0	0%	2	100%
	2,1%		0%		0%		1,5%	
Total	97	71,3%	33	24,3%	6	4,4%	136	100%
	100%		100%		100%		100%	

Tabla 71. Relación vía de administración-intervalo.

#### 4.2.2.4. Síntomas

Se intenta establecer relación entre los síntomas de la reacción adversa con el intervalo de aparición de la misma, con los prick-tests, intradermorreacciones, provocaciones y con el diagnóstico emitido.

##### 4.2.2.4.1. Síntomas-Intervalo

Se objetiva de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) que el síncope se relaciona con mayor frecuencia con las reacciones acontecidas en la primera hora tras la administración del fármaco. También la anafilaxia, aunque sin llegar al nivel de significación. Sin embargo, asimismo sin significación estadística, hay más casos de exantema localizado (75%), generalizado (53,8%) y urticaria-angioedema (54,4%) entre 1-24 horas, que la media (47,1%) (Tabla 72).

SÍNTOMA	INTERVALO							
	Primera hora		1 - 24 horas		> 24 horas		Total	
Urticaria- angioedema	29	42,6%	37	54,4%	2	2,9%	68	100%
	41,4%		57,8%		100%		50%	
Exantema general	6	46,2%	7	53,8%	0	0%	13	100%
	8,6%		10,9%		0%		9,6%	
Exantema localizado	2	25%	6	75%	0	0%	8	100%
	2,9%		9,4%		0%		5,9%	
Picor cutáneo	3	60%	2	40%	0	0%	5	100%
	4,3%		3,1%		0%		3,7%	
Otros cutáneos	6	60%	4	40%	0	0%	10	100%
	8,6%		6,3%		0%		7,4%	
Anafilaxia	11	64,7%	6	35,3%	0	0%	17	100%
	15,7%		9,4%		0%		12,5%	
Síncope	<b>7</b>	<b>87,5%</b>	1	12,5%	0	0%	8	100%
	<b>10%</b>		1,6%		0%		5,9%	
Inespecíficos	6	85,7%	1	14,3%	0	0%	7	100%
	8,6%		1,6%		0%		5,1%	
Total	70	51,4%	64	47,1%	2	1,5%	136	100%
	100%		100%		100%		100%	

Tabla 72. Relación síntomas-intervalo.

##### 4.2.2.4.2. Síntomas-Prick-tests

No se pueden extraer datos con significación estadística del cruce de los síntomas con los resultados de prick-tests. En los 2 pacientes con prick test positivo con PPL los síntomas referidos fueron exantema generalizado en un caso y localizado en el otro (Tabla 73). Lo mismo ocurrió con MDM (Tabla 74).

El paciente con prick-test positivo para Penicilina presentó una reacción catalogada como síntomas inespecíficos.

En los cruces realizados, los prick-tests con Amoxicilina y otros fármacos implicados diferentes de amoxicilina y penicilina fueron negativos.

SÍNTOMAS	PRICK-TESTS (PPL)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	159 43,7%	100%	0 0%	0 0%	159 43,4%	100%
Exantema general	69 19%	98,6%	1 50%	1,4%	70 19,1%	100%
Exantema localizado	22 6%	95,7%	1 50%	4,3%	23 6,3%	100%
Picor cutáneo	11 3%	100%	0 0%	0%	11 3%	100%
Otros cutáneos	30 8,2%	100%	0 0%	0%	30 8,2%	100%
Respiratorios	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Anafilaxia	21 5,8%	100%	0 0%	0%	21 5,7%	100%
Síncope	13 3,6%	100%	0 0%	0%	13 3,6%	100%
Inespecíficos	38 10,4%	100%	0 0%	0%	38 10,4%	100%
Total	364 100%	99,5%	2 100%	0,5%	366 100%	100%

Tabla 73. Relación síntomas-prick-tests (PPL).



SÍNTOMAS	PRICK-TESTS (MDM)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	159 43,7%	100%	0 0%	0 0%	159 43,4%	100%
Exantema general	69 19%	98,6%	1 50%	1,4%	70 19,1%	100%
Exantema localizado	22 6%	95,7%	1 50%	4,3%	23 6,3%	100%
Picor cutáneo	11 3%	100%	0 0%	0%	11 3%	100%
Otros cutáneos	30 8,2%	100%	0 0%	0%	30 8,2%	100%
Respiratorios	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Anafilaxia	21 5,8%	100%	0 0%	0%	21 5,7%	100%
Síncope	13 3,6%	100%	0 0%	0%	13 3,6%	100%
Inespecíficos	38 10,4%	100%	0 0%	0%	38 10,4%	100%
Total	364 100%	99,5%	2 100%	0,5%	366 100%	100%

Tabla 74. Relación síntomas-prick-tests (MDM).

#### 4.2.2.4.3. Síntomas-Intradermorreacciones

De las 7 intradermorreacciones positivas con PPL que se obtienen al cruzarlas con los síntomas referidos por los pacientes, en 5 de ellos la clínica era urticaria/angioedema. Debido al escaso número de casos, no se alcanza significación estadística (Tabla 75).

SÍNTOMAS	INTRADERMORREACCIÓN (PPL)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	152 42,9%	96,8%	5 71,4%	3,2%	157 43,5%	100%
Exantema general	68 19,2%	100%	0 0%	0%	68 18,8%	100%
Exantema localizado	21 5,9%	95,5%	1 14,3%	4,5%	22 6,1%	100%
Picor cutáneo	11 3,1%	100%	0 0%	0%	11 3%	100%
Otros cutáneos	30 8,5%	100%	0 0%	0%	30 8,3%	100%
Respiratorios	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Anafilaxia	21 5,9%	100%	0 0%	0%	21 5,8%	100%
Síncope	13 3,7%	100%	0 0%	0%	13 3,6%	100%
Inespecíficos	37 10,5%	97,4%	1 14,3%	2,6%	38 10,5%	100%
Total	354 100%	98,1%	7 100%	1,9%	361 100%	100%

Tabla 75. Relación síntomas-intradermorreacción (PPL)

Se objetivan intradermorreacciones con MDM positivas en 9 pacientes, y de manera significativa ( $p < 0,05$ ) se relacionan con la aparición de exantema localizado durante la reacción adversa que motivó el estudio, aunque el escaso número de casos hace difícil su interpretación. Los otros casos positivos aparecieron en 3 pacientes que referían urticaria-angioedema, 2 con síntomas inespecíficos, 1 con anafilaxia y 1 con exantema generalizado (Tabla 76).

SÍNTOMAS	INTRADERMORREACCIONES (MDM)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	154 43,8%	98,1%	3 33,3%	1,9%	157 43,5%	100%
Exantema general	67 19%	98,5%	1 11,1%	1,5%	68 18,8%	100%
Exantema localizado	20 5,7%	90,9%	<b>2</b> <b>22,2%</b>	<b>9,1%</b>	22 6,1%	100%
Picor cutáneo	11 3,1%	100%	0 0%	0%	11 3%	100%
Otros cutáneos	30 8,5%	100%	0 0%	0%	30 8,3%	100%
Respiratorios	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Anafilaxia	20 5,7%	95,2%	1 11,1%	4,8%	21 5,8%	100%
Síncope	13 3,7%	100%	0 0%	0%	13 3,6%	100%
Inespecíficos	36 10,2%	94,7%	2 22,2%	5,3%	38 10,5%	100%
Total	352 100%	97,5%	9 100%	2,5%	361 100%	100%

Tabla 76. Relación síntomas-intradermorreacción (MDM).

Sólo hubo 2 intradermorreacciones positivas con Penicilina G, ambas en pacientes que presentaban urticaria-angioedema como síntomas de la reacción (Tabla 77).

SÍNTOMAS	INTRADERMORREACCIONES (Penicilina G)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	155 43,3%	98,7%	2 100%	1,3%	157 43,6%	100%
Exantema general	68 19%	100%	0 0%	0%	68 18,9%	100%
Exantema localizado	22 6,1%	100%	0 0%	0%	22 6,1%	100%
Picor cutáneo	11 3,1%	100%	0 0%	0%	11 3,1%	100%
Otros cutáneos	30 8,4%	100%	0 0%	0%	30 8,3%	100%
Respiratorios	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Anafilaxia	20 5,6%	100%	0 0%	0%	20 5,6%	100%
Síncope	13 3,6%	100%	0 0%	0%	13 3,6%	100%
Inespecíficos	38 10,6%	100%	0 0%	0%	38 10,6%	100%
Total	358 100%	99,4%	2 100%	0,6%	360 100%	100%

Tabla 77. Relación síntomas-intradermorreacción (Penicilina G).

Las intradermorreacciones positivas con amoxicilina se dieron en conjunto en un 2,8% de pacientes, sin embargo, cuando la sintomatología referida era anafilaxia, el porcentaje ascendió a un 14,3% ( $p < 0,001$ ). También se encuentran aumentadas las intradermorreacciones positivas con amoxicilina en pacientes que referían urticaria-angioedema, aunque sin alcanzar significación (Tabla 78).

SÍNTOMAS	INTRADERMORREACCIONES (Amoxicilina)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	151 43%	96,2%	6 60%	3,8%	157 43,5%	100%
Exantema general	68 19,4%	100%	0 0%	0%	68 18,8%	100%
Exantema localizado	21 6%	95,5%	1 10%	4,5%	22 6,1%	100%
Picor cutáneo	11 3,1%	100%	0 0%	0%	11 3%	100%
Otros cutáneos	30 8,5%	100%	0 0%	0%	30 8,3%	100%
Respiratorios	1 0,3%	100%	0 0%	0%	1 0,3%	100%
Anafilaxia	18 5,1%	85,7%	<b>3</b> <b>30%</b>	<b>14,3%</b>	21 5,8%	100%
Síncope	13 3,7%	100%	0 0%	0%	13 3,6%	100%
Inespecíficos	38 10,8%	100%	0 0%	0%	38 10,5%	100%
Total	351 100%	97,2%	10 100%	2,8%	361 100%	100%

Tabla 78. Relación síntomas-intradermorreacción (Amoxicilina).

En este cruce, la mayoría de intradermorreacciones positivas con el fármaco implicado diferente de amoxicilina y penicilina se dan cuando el paciente refería urticaria/angioedema en la reacción adversa. No se objetiva significación estadística (Tabla 79).

SÍNTOMAS	INTRADERMORREACCIONES (Fármaco implicado)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	9 40,9%	75%	3 75%	25%	12 46,2%	100%
Exantema general	6 27,3%	100%	0 0%	0%	6 23,1%	100%
Exantema localizado	2 9,1%	100%	0 10%	0%	2 7,7%	100%
Picor cutáneo	1 4,5%	50%	1 25%	50%	2 7,7%	100%
Otros cutáneos	2 9,1%	100%	0 0%	0%	2 7,7%	100%
Inespecíficos	2 9,1%	100%	0 0%	0%	2 7,7%	100%
Total	22 100%	84%	4 100%	16%	26 100%	100%

Tabla 79. Relación síntomas-intradermorreacción (Fármaco implicado).

#### 4.2.2.4.4. Síntomas-Provocaciones

Con Penicilina G no obtuvimos ninguna provocación positiva.

Al comparar los síntomas con las provocaciones con amoxicilina, se observa que el síntoma que de manera significativa ( $p < 0,05$ ) se asocia con una provocación con amoxicilina positiva, es la urticaria/angioedema. Es de destacar que sólo 1 caso (3,1%) de 32 provocados con amoxicilina, que referían exantema generalizado, presentó provocación positiva y que las 9 provocaciones en pacientes que referían reacciones anafilácticas fueron negativas. También llama la atención que de 9 pacientes que se provocaron con amoxicilina, que referían picor cutáneo como síntoma, 2 tuvieron provocación positiva (Tabla 80).

SÍNTOMAS	PROVOCACIONES (Amoxicilina)				Total	
	Negativo		Positivo			
Urticaria-angioedema	71 41,5%	87,7%	<b>10</b> <b>66,7%</b>	<b>12,3%</b>	81 43,5%	100%
Exantema general	31 18,1%	96,9%	1 6,7%	3,1%	32 17,2%	100%
Exantema localizado	10 5,8%	90,9%	1 6,7%	9,1%	11 5,9%	100%
Picor cutáneo	7 4,1%	77,8%	2 13,3%	22,2%	9 4,8%	100%
Otros cutáneos	17 9,9%	100%	0 0%	0%	17 9,1%	100%
Respiratorios	1 0,6%	100%	0 0%	0%	1 0,5%	100%
Anafilaxia	9 5,3%	100%	0 0%	0%	9 4,8%	100%
Síncope	5 2,9%	100%	0 0%	0%	5 2,7%	100%
Inespecíficos	20 11,7%	95,2%	1 6,7%	4,8%	21 11,3%	100%
Total	171 100%	91,9%	15 100%	8,1%	186 100%	100%

Tabla 80. Relación síntomas-provocaciones (Amoxicilina).

#### 4.2.2.4.5. Síntomas-Diagnóstico

Se relacionan los síntomas de la reacción adversa con el diagnóstico emitido al completar el estudio (Tabla 81). Del análisis de este cruce se deduce que cuando la clínica presentada es urticaria/angioedema, se asocia, con significación estadística ( $p < 0,001$ ), el diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas. Cuando se diagnostica de exantema por sensibilización a penicilinas, de manera significativa, la clínica de la reacción adversa más frecuente es el exantema localizado ( $p < 0,001$ ) y el exantema general ( $p < 0,05$ ). Se descarta la alergia a betalactámicos con mayor frecuencia cuando los síntomas descritos por el paciente, durante la reacción adversa, son los encuadrados dentro de "otros síntomas cutáneos" ( $p < 0,01$ ) y exantema general ( $p < 0,05$ ), también con síntomas inespecíficos, aunque en este caso, sin significación estadística.

DIAGNÓSTICO	SÍNTOMAS																			
	Urticaria-angioedema		Exantema general		Exantema localizado		Picor cutáneo		Otros cutáneos		Respiratorios		Anafilaxia		Síncope		Inespecíficos		Total	
No alergia	125	41,1%	<b>62</b>	<b>20,4%</b>	17	5,6%	7	2,3%	<b>30</b>	<b>9,9%</b>	1	0,3%	15	4,9%	11	14%	36	11,8%	304	100%
	74%		<b>86,1%</b>		70,8%		58,3%		<b>96,8%</b>		100%		62,5%		73,3%		83,7%		77,7%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	<b>20</b>	<b>83,3%</b>	1	4,2%	0	0%	2	8,3%	0	0%	0	0%	1	4,2%	0	0%	0	0%	24	100%
	<b>11,8%</b>		1,4%		0%		16,7%		0%		0%		4,2%		0%		0%		6,1%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	1	11,1%	<b>4</b>	<b>44,4%</b>	<b>4</b>	<b>44,4%</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	9	100%
	0,6%		<b>5,6%</b>		<b>16,7%</b>		0%		0%		0%		0%		0%		0%		2,3%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	4	66,7%	0	0%	2	33,3%	6	100%
	0%		0%		0%		0%		0%		0%		16,7%		0%		4,7%		1,5%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	5	71,4%	0	0%	1	14,3%	1	14,3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	100%
	3%		0%		4,2%		8,3%		0%		0%		0%		0%		0%		1,8%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
	0,6%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0,3%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	0	0%	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	50%	2	100%
	0%		0%		0%		8,3%		0%		0%		0%		0%		2,3%		0,5%	
Incompleto	17	45,9%	5	13,5%	2	5,4%	1	2,7%	1	2,7%	0	0%	4	10,8%	4	10,8%	3	8,1%	37	100%
	10,1%		6,9%		8,3%		8,3%		3,2%		0%		16,7%		26,7%		7%		9,5%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	1	100%
	0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		0%		2,3%		0,3%	
Total	169	43,2%	72	18,4%	24	6,1%	12	3,1%	31	7,9%	1	0,3%	24	6,1%	15	3,8%	43	11%	391	100%
	100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%		100%	

Tabla 81. Relación síntomas-diagnóstico.



#### 4.2.3. Características de las pruebas diagnósticas

En este apartado se relaciona el diagnóstico final emitido con los resultados de los prick-tests, las intradermorreacciones y las provocaciones realizadas.

##### 4.2.3.1. Diagnóstico-Prick-tests

Hemos valorado la relación del diagnóstico final con los resultados de los prick-tests realizados: PPL, MDM, Penicilina G, Amoxicilina y otro fármaco sospechoso.

Se observa que el diagnóstico de exclusión de alergia a betalactámicos, se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con los prick-tests con PPL (Tabla 82) y MDM (Tabla 83) negativos. Al cruzar estas dos variables, observamos que los 2 prick-test positivos con PPL y MDM fueron en pacientes con diagnóstico de exantema por sensibilización a penicilinas. En este dato no se alcanza significación estadística debido a que sólo son dos casos.

DIAGNÓSTICO	PRICK-TESTS (PPL)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	336	100%	0	0%	336	100%
	82,8%		0%		82,4%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	24	100%	0	0%	24	100%
	5,9%		0%		5,9%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	7	77,8%	2	22,2%	9	100%
	1,7%		100%		2,2%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	6	100%	0	0%	6	100%
	1,5%		0%		1,5%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,7%		0%		0,7%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	7	100%	0	0%	7	100%
	1,7%		0%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,2%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,7%		0%		0,7%	
Incompleto	18	100%	0	0%	18	100%
	4,4%		0%		4,4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,2%		0%		0,2%	
Total	406	99,5%	2	0,5%	408	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 82. Relación diagnóstico-prick-tests (PPL).

DIAGNÓSTICO	PRICK-TESTS (MDM)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	336	100%	0	0%	336	100%
	82,8%		0%		82,4%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	24	100%	0	0%	24	100%
	5,9%		0%		5,9%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	7	77,8%	2	22,2%	9	100%
	1,7%		100%		2,2%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	6	100%	0	0%	6	100%
	1,5%		0%		1,5%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,7%		0%		0,7%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	7	100%	0	0%	8	100%
	1,7%		0%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,2%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,7%		0%		0,7%	
Incompleto	18	100%	0	0%	18	100%
	4,4%		0%		4,4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,2%		0%		0,2%	
Total	406	99,5%	2	0,5%	408	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 83. Relación diagnóstico-prick-tests (MDM).

Al igual que con los prick-tests con PPL y MDM, con Penicilina G, cuando es negativo se asocia de manera significativa ( $p < 0,05$ ) con la exclusión de alergia a betalactámicos. En este caso, el único positivo en prick-test con Penicilina está diagnosticado de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas (Tabla 84).

DIAGNÓSTICO	PRICK-TESTS (Penicilina G)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	<b>336</b>	<b>100%</b>	0	0%	336	100%
	<b>82,6%</b>		0	0%	82,4%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	24	100%	0	0%	24	100%
	5,9%		0%		5,9%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	9	100%	0	0%	9	100%
	2,2%		0%		2,2%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	6	100%	0	0%	6	100%
	1,5%		0%		1,5%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	2	66,7%	1	33,3%	3	100%
	0,5%		100%		0,7%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	7	100%	0	0%	7	100%
	1,7%		0%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,2%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,7%		0%		0,7%	
Incompleto	18	100%	18	0%	18	100%
	4,4%		0%		4,4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,2%		0%		0,2%	
Total	407	99,8%	1	0,2%	408	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 84. Relación diagnóstico-prick-tests (Penicilina G).

No hubo prick-test positivos con Amoxicilina y con el fármaco implicado (diferente de amoxicilina y penicilina).

#### 4.2.3.2 Diagnóstico-Intradermorreacciones

Se valora la relación del diagnóstico final con los resultados de las intradermorreacciones realizadas: PPL, MDM, Penicilina G, Amoxicilina y el fármaco sospechoso.

Podemos observar que la exclusión de alergia a betalactámicos se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con la intradermorreacción con PPL negativa. Por otra parte el diagnóstico de Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas, de manera significativa ( $p < 0,001$ ) se relaciona con la positividad de la intradermorreacción con PPL.

Los restantes casos de intradermorreacciones con PPL positivas ocurrieron en 2 pacientes diagnosticados finalmente de urticaria-angioedema por sensibilización a cefalosporinas, en 2 diagnosticados de reacción desconocida por sensibilización a

penicilinas, en 1 con anafilaxia por penicilinas y en 1 con exantema por penicilinas. En todos estos casos no se alcanzó significación estadística (Tabla 85). Es de destacar que los 2 pacientes diagnosticados de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas tuvieron intradermorreacción con PPL positiva. Al tercer paciente con este diagnóstico no se le realizó intradermorreacción con PPL porque había presentado un prick test con penicilina positivo.

DIAGNÓSTICO	INTRADERMORREACCION (PPL)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	335	100%	0	0%	335	100%
	85,2%		0%		83,3%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	21	87,5%	3	12,5%	24	100%
	5,3%		33,3%		6%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	1,5%		11,1%		1,7%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	5	83,3%	1	16,7%	6	100%
	1,3%		11,1%		1,5%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	0	0%	2	100%	2	100%
	0%		22,2%		0,5%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	5	71,4%	2	28,6%	7	100%
	1,3%		22,2%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,7%	
Incompleto	16	100%	0	0%	16	100%
	4,1%		0%		4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Total	393	97,8%	9	2,2%	402	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 85. Relación diagnóstico-intradermorreacción (PPL).

Se observa de nuevo que la exclusión de alergia a betalactámicos se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con la intradermorreacción con MDM negativa. Los 11 casos de intradermorreacciones positivas con MDM se distribuyen de la siguiente manera: 3 en pacientes diagnosticados de exantema por penicilinas, 3 de anafilaxia por penicilinas, 2 de urticaria-angioedema por penicilinas, 2 de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas y 1 de urticaria-angioedema por cefalosporinas, aunque no hubo significación estadística, debido al escaso número de casos. Es de destacar que los pacientes con reacción desconocida por sensibilización a penicilinas que habían tenido intradermorreacción positiva con PPL también la tuvieron con MDM. Asimismo, de los 6

pacientes diagnosticados de anafilaxia por penicilina, 3 tuvieron intradermorreacción positiva con MDM (Tabla 86).

DIAGNÓSTICO	INTRADERMORREACCIÓN (MDM)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	335	100%	0	0%	335	100%
	85,7%		0%		83,3%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	22	91,7%	2	8,3%	24	100%
	5,6%		18,2%		6%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	4	57,1%	3	42,9%	7	100%
	1%		27,3%		1,7%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	3	50%	3	50%	6	100%
	0,8%		27,3%		1,7%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	0	0%	2	100%	2	100%
	0%		18,2%		0,5%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	1,5%		9,1%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,7%	
Incompleto	16	100%	0	0%	16	100%
	4,1%		0%		4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Total	391	97,3%	11	2,7%	402	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 86. Relación diagnóstico-intradermorreacción (MDM).

Como en casos anteriores la exclusión de alergia a betalactámicos se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con la intradermorreacción con Penicilina G negativa. Los 2 casos positivos de intradermorreacción con Penicilina G se dieron en un paciente con exantema por sensibilización a penicilinas y en otro con urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas (Tabla 87).

DIAGNÓSTICO	INTRADERMORREACCION (Penicilina G)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	334	100%	0	0%	334	100%
	83,7%		0%		83,3%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	24	100%	0	0%	24	100%
	6%		0%		6%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	1,5%		50%		1,7%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	6	100%	0	0%	6	100%
	1,5%		0%		1,5%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	2	100%	0	0%	2	100%
	0,5%		0%		0,5%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	1,5%		50%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,7%	
Incompleto	16	100%	0	0%	16	100%
	4%		0%		4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Total	399	99,5%	2	0,5%	401	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 87. Relación diagnóstico-intradermorreacción (Penicilina G).

De nuevo encontramos que la exclusión de alergia a betalactámicos se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con la intradermorreacción con amoxicilina negativa.

El diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas, está unido de forma significativa ( $p < 0,001$ ) con la intradermorreacción a amoxicilina positiva, hecho que ocurrió en el 20,8% de los pacientes con este diagnóstico. El resto de intradermorreacciones con amoxicilina positivas se dieron en 3 pacientes diagnosticados de anafilaxia por penicilinas, en 2 de reacción desconocida por penicilinas, en 1 de exantema por penicilinas y en 1 de urticaria-angioedema por cefalosporinas (Tabla 88).

DIAGNÓSTICO	INTRADERMORREACCIÓN (Amoxicilina)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	<b>335</b>	<b>100%</b>	0	0%	335	100%
	<b>85,9%</b>		0%		83,3%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	19	79,2%	<b>5</b>	<b>20,8%</b>	24	100%
	4,9%		<b>41,7%</b>		6%	
Exantema por sensibilización a penicilinas	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	1,5%		8,3%		1,7%	
Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	3	50%	3	50%	6	100%
	0,8%		25%		1,5%	
Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	0	0%	2	100%	2	100%
	0%		16,7%		0,5%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	1,5%		8,3%		1,7%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	3	100%	0	0%	3	100%
	0,8%		0%		0,7%	
Incompleto	16	100%	0	0%	16	100%
	4,1%		0%		4%	
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1	100%	0	0%	1	100%
	0,3%		0%		0,2%	
Total	390	97%	12	3%	402	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 88. Relación diagnóstico-intradermorreacción (Amoxicilina).

En los 6 pacientes diagnosticados de anafilaxia por penicilina no encontramos ningún prick test positivo, sin embargo ha habido 7 intradermorreacciones positivas, 3 con amoxicilina, 3 con MDM y 1 con PPL.

Una vez más, se relaciona, de manera significativa ( $p < 0,01$ ) la exclusión del diagnóstico de alergia a betalactámicos con la intradermorreacción negativa, en este caso con el fármaco sospechoso de la reacción adversa. De las 4 intradermorreacciones positivas con el fármaco sospechoso, 3 se diagnosticaron de urticaria-angioedema por cefalosporinas y una de anafilaxia por cefalosporinas (Tabla 89).

DIAGNÓSTICO	INTRADERMORREACCIÓN (Fármaco implicado diferente de penicilina y amoxicilina)					
	Negativo		Positivo		Total	
No alergia	17 73,9%	100%	0 0%	0%	17 63%	100%
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	2 8,7%	40%	3 75%	60%	5 18,5%	100%
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1 4,3%	100%	0 0%	0%	1 3,7%	100%
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	2 8,7%	66,7%	1 25%	33,3%	3 11,1%	100%
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	1 4,3%	100%	0 0%	0%	1 3,7%	100%
Total	23 100%	85,2%	4 100%	14,8%	27 100%	100%

Tabla 89. Relación diagnóstico-intradermorreacción (Fármaco implicado diferente de penicilina y amoxicilina)

#### 4.2.3.3. Diagnóstico-Provocaciones

Relacionamos en este apartado el diagnóstico final con las provocaciones realizadas: Penicilina G, Amoxicilina y el fármaco implicado en la reacción adversa.

Al comparar las provocaciones con Penicilina G con los diagnósticos emitidos, no se observa ninguna positividad. De las 97 provocaciones realizadas, en 93 pacientes se descartó alergia a betalactámicos, 3 no completaron el estudio y 1 fue diagnosticado finalmente de exantema por cefalosporinas (Tabla 90).

DIAGNÓSTICO	PROVOCACION (Penicilina G)			
	Negativo		Total	
No alergia	93 95,9%	100%	93 95,9%	100%
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1 1%	100%	1 1%	100%
Incompleto	3 3,1%	100%	3 3,1%	100%
Total	97 100%	100%	97 100%	100%

Tabla 90. Relación diagnóstico-provocaciones (Penicilina G).



De las 15 provocaciones con Amoxicilina positivas (7,2 % del total), en el 80% de ellas (12 casos), el diagnóstico fue el de Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas, con significación estadística ( $p < 0,001$ ). Las otras provocaciones positivas fueron en 2 pacientes con exantema generalizado por penicilinas y en 1 por urticaria por otros betalactámicos.

Hay una relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre la exclusión de la alergia a betalactámicos y la provocación con amoxicilina negativa (Tabla 91).

DIAGNÓSTICO	PROVOCACIÓN (Amoxicilina)				Total	
	Negativo		Positivo			
No alergia	<b>188</b>	<b>100%</b>	0	0%	188	100%
	<b>97,9%</b>		0	0%		90,8%
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	1	7,7%	<b>12</b>	<b>92,3%</b>	13	100%
	0,5%		<b>80%</b>			6,3%
Exantema general por sensibilización a penicilinas	0	0%	2	100%	2	100%
	0%		13,3%			1%
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,5%		0%			0,5%
Incompleto	2	100%	0	0%	2	100%
	1%		0%			1%
Urticaria por sensibilización a betalactámicos	0	0%	1	100%	1	100%
	0%		6,7%			0,5%
Total	192	92,8%	15	7,2%	207	100%
	100%		100%			100%

Tabla 91. Relación diagnóstico-provocaciones (Amoxicilina).

Como en el caso de la amoxicilina, se observa una mayor frecuencia de la exclusión del diagnóstico de alergia a betalactámicos cuando la provocación con otros fármacos implicados es negativa ( $p < 0,001$ ). Del total de 7 provocaciones positivas con el fármaco implicado diferente a penicilina y amoxicilina (5,6 % del total), 2 se diagnosticaron de urticaria-angioedema por penicilinas, 2 de urticaria-angioedema por cefalosporinas, 2 de anafilaxia por cefalosporinas, y 1 de exantema por cefalosporinas (Tabla 92).

DIAGNÓSTICO	PROVOCACIÓN (Fármaco implicado)				Total	
	Negativo		Positivo			
No alergia	115	100%	0	0%	115	100%
	97,5%		0%		92%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas	1	33,3%	2	66,7%	3	100%
	0,8%		28,6%		2,4%	
Exantema general por sensibilización a penicilinas	1	100%	0	0%	1	100%
	0,8%		0%		0,8%	
Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas	1	33,3%	2	66,7%	3	100%
	0,8%		28,6%		2,4%	
Exantema por sensibilización a cefalosporinas	0	0%	1	100%	1	100%
	0%		14,3%		0,8%	
Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	0	0%	2	100%	2	100%
	0%		28,6%		1,6%	
Total	118	94,4%	7	5,6%	125	100%
	100%		100%		100%	

Tabla 92. Relación diagnóstico-provocaciones (Fármaco implicado diferente de penicilina y amoxicilina).

En la tabla 93, observamos la relación de los diagnósticos emitidos con la prueba definitiva para llegar a los mismos.

Al diagnosticar de Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilina (24 casos), lo hacemos mediante:

- Intradermorreacciones positivas en 7 casos.
- Provocaciones positivas en 14 casos.
- Reprovocación en 2 casos.
- Flare up de intradermorreacción con amoxicilina tras la provocación con amoxicilina en 1 paciente.

En el Exantema por sensibilización a penicilina (9 casos), obtenemos:

- Prick-tests positivos en 2 casos.
- Intradermorreacciones positivas en 4 casos.
- Provocaciones positivas en 2 casos.
- Reprovocación en 1 caso.

En los 6 casos diagnosticados de Anafilaxia por sensibilización a penicilina obtuvimos intradermorreacciones positivas.

Al diagnosticar de Reacción desconocida por sensibilización a penicilina (3 casos), lo hacemos mediante prick-tests positivos en 1 paciente y mediante intradermorreacciones positivas en 2.

Al diagnosticar de Urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas (7 casos), lo hacemos mediante intradermorreacciones positivas en 3 casos y otros 3 mediante provocación positiva. En un caso apareció una urticaria tras realizar las intradermorreacciones (PPL, MDM, Penicilina G y Amoxicilina).

El paciente diagnosticado de exantema por sensibilización a cefalosporinas lo fue mediante una provocación positiva.

Los 3 pacientes diagnosticados de Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas tuvieron provocación positiva en 2 casos e intradermorreacción positiva en 1 caso.

El único paciente diagnosticado de Urticaria por sensibilización a betalactámicos tuvo una Ig E específica positiva para cefaclor y una provocación con amoxicilina positiva.

Destacamos que todos los pacientes diagnosticados de anafilaxia, por sensibilización a penicilinas (6 casos) o cefalosporinas (3 casos), tienen intradermorreacciones positivas en los 6 casos de sensibilización a penicilinas y en el caso de las cefalosporinas, intradermorreacción positiva en 1 caso y provocación positiva en dos.

Tabla 93 Relación de los diagnósticos con la prueba diagnóstica definitiva.

	DIAGNÓSTICO	PRUEBA DEFINITIVA
1	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción PPL +
2	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacciones + (PPL y MDM)
3	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacciones + (PPL y Amoxicilina)
4	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Amoxicilina +
5	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Amoxicilina +
6	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Amoxicilina +
7	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacciones Amoxicilina +
8	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
9	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
10	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
11	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
12	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
13	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
14	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
15	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
16	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
17	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
18	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
19	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Urticaria con Amoxicilina 3 veces. Ig Es, prick-tests e intradermoreacciones negativas. Provocación con Cefalosporinas negativa
20	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina-clavulánico +
21	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina-clavulánico +
22	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Reprovocación Amoxicilina +
23	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Reprovocación Amoxicilina-clavulánico +
24	Urticaria/Angioedema por sensibilización a penicilinas	Flare up (intradermorreacción con amoxicilina positiva en la provocación con Amoxicilina)
25	Exantema por sensibilización a penicilinas	Prick-tests + (PPL y MDM )
26	Exantema por sensibilización a penicilinas	Prick-tests + (PPL y MDM )
27	Exantema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción MDM +
28	Exantema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción MDM +
29	Exantema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacciones + (PPL, MDM y Amoxicilina)
30	Exantema por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Penicilina +
31	Exantema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
32	Exantema por sensibilización a penicilinas	Provocación Amoxicilina +
33	Exantema por sensibilización a penicilinas	Reprovocación Amoxicilina-clavulánico +
34	Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacciones + (PPL y MDM)
35	Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción MDM +
36	Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción MDM +
37	Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Amoxicilina +
38	Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Amoxicilina +
39	Anafilaxia por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción Amoxicilina-clavulánico +

40	Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	Prick-tests Penicilina +
41	Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacción + (PPL, MDM y Amoxicilina)
42	Reacción desconocida por sensibilización a penicilinas	Intradermorreacciones + (PPL, MDM y Amoxicilina)
43	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Intradermorreacciones + (PPL y Ceftriaxona)
44	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Intradermorreacción Ceftriaxona +
45	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Intradermorreacción Ceftriaxona +
46	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Provocación Ceftriaxona +
47	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Provocación Cefuroxima +
48	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Provocación Cefixima +
49	Urticaria/Angioedema por sensibilización a cefalosporinas	Urticaria al realizar intradermorreacciones (PPL, MDM, Penicilina G y Amoxicilina)
50	Exantema por sensibilización a cefalosporinas	Provocación Cefadrina +
51	Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	Intradermorreacción Ceftriaxona +
52	Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	Provocación Cefuroxima +
53	Anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas	Provocación Cefuroxima +
54	Urticaria/Angioedema por sensibilización a betalactámicos	Ig E específica + (Cefaclor) Provocación Amoxicilina +

Tabla 93 (cont). Relación de los diagnósticos con la prueba diagnóstica definitiva.



# **DISCUSIÓN**





## 5. DISCUSIÓN

Los antibióticos betalactámicos son medicamentos prescritos frecuentemente debido a su amplio espectro terapéutico antinfecioso. En los últimos años, hemos observado un cambio en el tipo de betalactámico prescrito con un uso creciente de aminopenicilinas y cefalosporinas y una menor prescripción de la bencilpenicilina. Probablemente, esto se deba al mayor espectro de acción de las primeras y a la comodidad de poder usar la vía oral, preferentemente, con las mismas.

En estudios previos, los antibióticos betalactámicos eran los medicamentos implicados con mayor frecuencia en las reacciones adversas medicamentosas. Así lo confirman tanto el estudio Alergológica 92<sup>18</sup> como el Alergológica 2005<sup>17</sup> que describen su implicación en las consultas realizadas por reacciones adversas medicamentosas en un 55% y 47% respectivamente. En estos estudios, el segundo grupo farmacológico implicado fueron los AINEs con una frecuencia que oscila entre el 24% del estudio de 1992 y el 29% del estudio de 2005. Parece que en el futuro, este orden se podría invertir y los AINEs podrían ocupar el primer lugar, probablemente debido al aumento del uso de los mismos y a la mayor accesibilidad a los mismos al no precisar prescripción facultativa.

Por otra parte, al referirnos a la alergia medicamentosa más frecuente, los fármacos betalactámicos siguen ocupando el primer lugar, representando alrededor del 30%. Posteriormente le siguen en frecuencia los AINEs y los relajantes musculares<sup>1,63</sup>

En esta discusión, revisaremos los diferentes resultados encontrados en nuestro estudio intentando compararlos con estudios previos.

### **5.1. Características de la población**

#### **5.1.1. Edad**

Desde el punto de vista epidemiológico, la edad es una variable importante en las RAM. Los niños y los ancianos son los grupos más susceptibles. Los niños tienen menor madurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos. Los ancianos pueden tener alteradas la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Además, suelen estar polimedcados por presentar enfermedades concurrentes lo que podría favorecer la aparición de RAM por interacción entre los medicamentos<sup>152,153</sup>.

En Alergológica 2005<sup>17</sup>, la edad media de todas las RAM referidas, fue de 41,4 +/- 19,4 años. En la mayoría de los estudios se observa que la mayoría de reacciones con betalactámicos, se observan en la edad adulta, particularmente en el grupo entre 20 y 49 años<sup>1,26,65,154</sup>

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes estudiados es de 38 años, con un rango entre 8-84 años. El intervalo de edad implicado con mayor frecuencia es el que abarca de los 31 a los 40 años (25,52 %). La edad de los pacientes varía según el betalactámico implicado en la reacción. Así encontramos, que, de manera significativa, la penicilina está más implicada en los pacientes entre 51 y 70 años ( $p < 0,01$ ); la amoxicilina en el grupo que abarca de los 16 a los 30 años ( $p < 0,02$ ) y la cefixima en los menores de 15 años ( $p < 0,01$ ). También observamos diferencias significativas entre la edad de los pacientes y la vía de administración del betalactámico, siendo la vía oral más frecuente en los pacientes hasta los 30 años ( $p < 0,05$ ) y la vía intramuscular en el grupo de 51 a 70 años ( $p < 0,02$ ). Esto está justificado por la mayor tendencia a la prescripción de medicamentos por vía oral en los últimos años, probablemente debido a la mayor disponibilidad de los mismos; por el contrario, en el pasado, se usaba con frecuencia la vía intramuscular, lo que justifica que los pacientes de cierta edad avanzada, pudieran presentar más reacciones con fármacos administrados por vía intramuscular.

En todos los grupos de edad, las reacciones ocurrieron con más frecuencia más de 2 años antes de la realización del estudio.

En nuestra serie, observamos diferencias significativas entre la sintomatología de la reacción adversa y los diferentes grupos de edad, siendo el exantema general más frecuente en los menores de 30 años ( $p < 0,01$ ), lo que podría explicarse por la frecuencia de exantemas en la infancia propios de la enfermedad intercurrente que a veces se confunden con reacciones medicamentosas. El síncope ( $p < 0,02$ ) y los catalogados como otros síntomas cutáneos (diferentes de exantemas, urticaria/angioedema y picor cutáneo) ( $p < 0,05$ ) en los pacientes entre 31 y 50 años y la sintomatología inespecífica (mareo, malestar general, palpitaciones, nerviosismo...) entre los 51 y 70 años ( $p < 0,02$ ).

En el estudio realizado, observamos que de los 435 pacientes que referían haber presentado alguna reacción adversa en relación con algún betalactámico, abandonaron el estudio 41. De los pacientes que lo concluyeron (394), se confirmó la alergia a dichos antibióticos en 54 (13,71%). El resto de pacientes, 340 (86,29 %) ha tolerado su uso descartando la alergia a los mismos. En nuestros resultados, la tolerancia de los antibióticos betalactámicos, y por tanto, la exclusión de alergia a los mismos, se da de

forma significativa en el grupo de menores de 15 años ( $p < 0,05$ ), debido probablemente a la aparición con frecuencia de exantemas víricos en jóvenes que coinciden con la ingesta de antibióticos, lo que da lugar a falsos diagnósticos de alergia a dichos fármacos. Por el contrario, el diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas es más frecuente entre los 51 y 70 años ( $p < 0,001$ ).

### 5.1.2. Sexo

Las reacciones adversas medicamentosas son más frecuentes en el sexo femenino<sup>36,37</sup>. El equipo de Barranco y cols<sup>5</sup> reportaron un 65-70 % en mujeres frente al 30-35 % de hombres. En los estudios Alergológica 92<sup>18</sup> y 2005<sup>17</sup> también se observa una distribución parecida (63 % de mujeres y 37 % de varones).

En nuestra serie, de manera similar a los estudios mencionados, y en líneas generales, hay una mayor prevalencia de mujeres (63,45 %) que de varones (36,55 %). Al valorar los datos por grupos de edad, observamos que los pacientes menores de 30 años, son mayoritariamente del sexo masculino (y de manera significativa ( $p < 0,02$ ) en el grupo de los 15 a los 30 años), mientras que a partir de 30 años predomina el sexo femenino.

Suponemos que no hay diferencias significativas entre el sexo de los pacientes y el fármaco implicado en las RAM ya que no hemos encontrado artículos que hagan referencia a este factor. En nuestro estudio destaca, en líneas generales, el predominio del sexo femenino al valorar cada fármaco por separado y solo en el caso de la cefixima, de manera significativa ( $p < 0,01$ ), observamos que es más frecuente en los hombres. Sin significación estadística, son, también, más frecuentes las reacciones con ceftriaxona, meropenem y cefditoren en varones. Las mujeres reportaron reacciones con Amoxicilina-clavulánico con mayor frecuencia relativa.

Sin alcanzar niveles significativos, el sexo femenino es más relevante en la vía oral y en la intramuscular que en la intravenosa.

Tampoco encontramos diferencias de los síntomas presentados en función del sexo de los pacientes, aunque en el sexo femenino predominan los casos de anafilaxia y el síncope.

Hay mayor tendencia al abandono del estudio en el sexo femenino, aunque sin alcanzar niveles significativos. De la misma manera, la tolerancia a los betalactámicos es más frecuente en el sexo masculino. También en los varones, se observa un leve predominio del diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas.

### 5.1.3. Antecedentes patológicos personales

Los antecedentes patológicos personales pueden considerarse factor de riesgo para la aparición de una RAM. De hecho, la presencia de enfermedades concurrentes y de tratamientos concomitantes pueden aumentar la incidencia de RAM por diferentes mecanismos: Los mecanismos cinéticos están alterados en la insuficiencia renal y hepática y en situaciones como la desnutrición; las infecciones, al activar el sistema inmune, liberan citocinas; el tratamiento con beta-bloqueantes, aumenta la gravedad de la anafilaxia al disminuir la eficacia de la adrenalina<sup>36</sup>. Además, existen condiciones patológicas que se asocian a alergia o intolerancia a fármacos, como ocurre con el SIDA y la alergia a sulfamidas, la insuficiencia renal y la alergia al alopurinol y el asma bronquial y la intolerancia a AINEs<sup>155</sup>.

Al igual que en Alergológica 2005<sup>17</sup> y, de manera similar a la población general, en nuestra población estudiada, encontramos como antecedentes personales patológicos más prevalentes la hipertensión arterial (8,04 %), la dislipemia (4,83 %) y la diabetes mellitus (3,45 %).

### 5.1.4. Antecedentes alérgicos

Entre los antecedentes alérgicos, diferenciamos los familiares y los personales.

No existen datos concluyentes sobre la mayor o menor prevalencia de atopia familiar en los pacientes que presentan RAM. En nuestra serie, objetivamos que solo el 22,3 % de los pacientes refiere tener antecedentes familiares de atopia sin especificar la sintomatología/diagnósticos de los familiares.

Existe controversia sobre el papel de la atopia como factor de riesgo de las RAM. Algunos estudios afirman que la alergia a los medicamentos no aumenta en las poblaciones atópicas<sup>86,93</sup>.

Históricamente se ha considerado que los hijos de pacientes alérgicos a fármacos tienen 10 veces mayor posibilidad de presentar estas reacciones, con respecto a la población general<sup>1,156</sup>. Diversos artículos aseguran que la alergia a betalactámicos se asocia con la IL 13, IL 4 y con el receptor alfa de la IL 4 en caucásicos y asiáticos<sup>45,157,158,159,160,161,162</sup>. Cornejo-García JA, Guèant-Rodríguez RM y cols<sup>46</sup>, publicaron en 2012 que los predictores de alergia a betalactámicos en una población española son la Ig E total y la Ig E específica contra ácaros del polvo y un determinado polimorfismo de IL 4RA (IL4RA 150V y Q551R). Este último polimorfismo concuerda con un estudio realizado en población italiana<sup>86</sup>.

Con respecto a los antecedentes personales de atopia, en nuestra población, observamos que el 28,96 % de los pacientes presentaban algún tipo de alergia diferente de la medicamentosa, siendo la más frecuente la clínica respiratoria (rinitis y/o asma) (25,74 %), seguida de la alimentaria (2,07 %).

## **5.2. Fármaco implicado**

A lo largo de los años, el uso de los diferentes betalactámicos ha ido variando. En España, por ejemplo, en 1994, el consumo de penicilina G fue de 1.311.300 unidades, mientras que de aminopenicilinas fue de 268.551.000 unidades, representando la amoxicilina el 95 % de estas últimas<sup>68,163,164,165,166</sup>. En el estudio que Lázaro-Bengo y cols realizan sobre el uso de antibióticos en España, comparan el cambio de uso de antibióticos entre los años 2000 y 2008 y observan cómo la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico constituyen el 50,32 % del uso total de antibióticos en el año 2000 y el 60,62 % del año 2008. Además observan un cambio en el orden: amoxicilina-clavulánico pasa a ser el antibiótico más utilizado (cuota del 38 % del uso total) en detrimento del uso de penicilina y amoxicilina. Los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2009 (y revisados en 2010 por los autores mencionados previamente), confirman esa variación en el uso de betalactámicos. Este cambio, explica que el medicamento responsable de la RAM ha variado con los años, así en Alergológica 92<sup>18</sup>, la penicilina era el más frecuente (28 %) seguido por la amoxicilina (25 %), mientras que en Alergológica 2005<sup>17</sup>, se invierte el orden, la amoxicilina ocupa el primer lugar (29 %) y la penicilina el segundo (13 %). El amplio estudio de Ponvert y cols realizado en niños, señala la amoxicilina sola o asociada al ácido clavulánico, como betalactámico más implicado en las RAM de su serie<sup>24</sup>.

En nuestra serie, los tres betalactámicos implicados con mayor frecuencia son la amoxicilina-clavulánico (29,21 %), penicilina (27,86 %) y amoxicilina (24,72 %) que en conjunto suman el 81,79 %. El conjunto de cefalosporinas suman un 7,85 %, y de ellas, la más frecuente es la cefixima (2,02 % del total). Aproximadamente el 7 % de los pacientes no saben el nombre del medicamento implicado. Estos datos reflejan la tendencia actual de consumo de Amoxicilina, pues sola o con Ácido clavulánico es responsable de más de la mitad de las reacciones.

### **5.3. Características de las reacciones**

#### **5.3.1. Tiempo transcurrido**

El tiempo transcurrido desde la RAM y el estudio alergológico depende, además del tiempo que el paciente tarde en comentar la reacción adversa a su médico de atención primaria, de la lista de espera de cada centro hospitalario en cada momento para atender primeras visitas y de la lista de espera que ese centro tenga para el estudio medicamentoso.

Observamos que casi la mitad (46,3 %) de las reacciones se estudian transcurrido más de 1 año. Lo más frecuente (43,60 %) es que hayan pasado más de dos años. Hay un porcentaje alto (35,73 %) que no recuerda el tiempo transcurrido. No se observan diferencias en función del sexo ni de la edad.

Al comparar el medicamento implicado con el tiempo transcurrido desde la RAM hasta la realización del estudio, observamos que, de manera significativa, la penicilina está implicada con mayor frecuencia en las RAM ocurridas transcurridos más de 2 años ( $p < 0,001$ ) y la amoxicilina-clavulánico en las ocurridas hace menos de 1 año ( $p < 0,001$ ) lo que también indica el cambio en la utilización de betalactámicos en los últimos años.

En cuanto a la vía de administración, como era previsible, la vía oral fue más empleada, de manera significativa ( $p < 0,001$ ), cuando había transcurrido menos de 1 año y la vía intramuscular en las reacciones ocurridas transcurridos más de 2 años ( $p < 0,001$ ).

No hubo diferencias significativas en el diagnóstico en función del tiempo transcurrido.

#### **5.3.2. Vía de administración**

Al igual que en Alergológica 92<sup>18</sup> y 2005<sup>17</sup> había un predominio de la vía oral (74 y 77 % respectivamente), en nuestra serie, predomina la misma vía (65,17 %). En los tres estudios, la segunda vía de administración es la intramuscular con una frecuencia similar que oscila entre el 22 % de nuestra serie y de Alergológica 2005<sup>17</sup> y el 25 % de Alergológica 92<sup>18</sup>.

Como era previsible, la vía intramuscular se asocia de manera significativa con la penicilina ( $p < 0,001$ ) y con la cefonicida ( $p < 0,01$ ); la vía oral ( $p < 0,001$ ) con la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico y la vía intravenosa ( $p < 0,001$ ) con la ceftriaxona y el meropenem.

Se objetiva que al usar la vía oral, de manera significativa ( $p < 0,001$ ), las reacciones suelen ocurrir entre la primera y las 24 horas; y al usar la vía intramuscular

( $p < 0,001$ ) las reacciones adversas acontecen en la primera hora, lo que resulta lógico por la absorción más rápida. Por el mismo motivo, casi todas las reacciones ocurridas tras administrar el fármaco por vía intravenosa, ocurren en la primera hora, aunque en este caso, no se alcanza significación estadística.

### 5.3.3. Intervalo

El intervalo de aparición de los síntomas de una RAM orienta sobre el mecanismo patogénico y severidad de la reacción. Cuanto menor sea dicho intervalo, hay mayor probabilidad de que la reacción sea severa y de que su mecanismo patogénico sea inmunológico<sup>4,168</sup>. También influye la vía de administración.

En Alergológica 92<sup>18</sup>, las reacciones inmediatas representaron el 61 % de los casos y en Alergológica 2005<sup>17</sup> el 65 %. En nuestra serie, entre los pacientes que recuerdan este dato, observamos que el 51,47% se catalogarían como reacciones inmediatas (< 60 minutos) y el 48,53% no inmediatas (> 60 minutos) Al compararlo con la edad, solo observamos una relación significativa ( $p < 0,05$ ) entre las reacciones ocurridas en la primera hora y el grupo de edad de 51-70 años, en el que ya vimos relación con el uso de penicilina y la vía intramuscular. No observamos diferencias relevantes al compararlo con el sexo aunque hay un aumento de las reacciones ocurridas en la primera hora en las mujeres, así como en las ocurridas de 1 a 24 horas en los varones.

Sí observamos diferencias significativas en la relación del intervalo y el fármaco implicado, de manera que la penicilina se relaciona con las reacciones ocurridas en la primera hora ( $p < 0,001$ ) y la amoxicilina-clavulánico cuando transcurren entre 1 y 24 horas ( $p < 0,001$ ). Esto, probablemente está relacionados con los datos mencionados anteriormente sobre la relación del intervalo con la vía de administración.

### 5.3.4. Síntomas

El polimorfismo clínico de las RAM viene determinado, en parte, por la diversidad de fármacos disponibles en el arsenal terapéutico actual. Diversos estudios clínicos y epidemiológicos, demuestran que las RAM se pueden manifestar con diferentes tipos de síntomas, con diferente grado de severidad y que pueden oscilar desde la sintomatología cutánea hasta el shock anafiláctico. Los estudios de E. Gomes y cols<sup>9</sup> y de F. Fiszenson-Albala y cols<sup>13</sup>, señalan que la sintomatología más frecuente de las RAM es la cutánea y dentro de esta, destacan la erupción maculo-papular y la urticaria como las más prevalentes.

En Alergológica 2005<sup>17</sup>, la clínica más frecuente fue la cutánea (75 %) <sup>5,9,169</sup>, y dentro de esta, la urticaria seguida por el angioedema. Tras la clínica cutánea, aparecen,

por orden de frecuencia, la anafilaxia (10 %), el asma (5 %) y la rinitis (2 %). Los datos son similares a los de Alergológica 92<sup>18</sup> que solo difieren, de manera significativa ( $p < 0,05$ ) de los de 2005 en los datos relativos a anafilaxia (en 92, 15 %).

Blanca y cols<sup>163</sup>, en su estudio de 2009, señalan, que las dos entidades clínicas más frecuentes son la urticaria/angioedema seguida por la anafilaxia. Además, estos autores justifican la aparición de rinitis y/o asma bronquial como manifestación clínica de la reacción adversa, sólo en los casos de mayor sensibilidad en un órgano previamente afectado.

Al igual que en estos estudios, en nuestra serie, objetivamos que la clínica más frecuente fue la cutánea (70,79 %) y dentro de la misma, destaca la urticaria-angioedema (39,10 %) , seguido por el exantema generalizado (16,40 %). Tras la sintomatología cutánea, por orden de frecuencia, destacan los síntomas inespecíficos (mareo, palpitations, malestar general, nerviosismo...) con un 9,66 %, seguidos de la anafilaxia (5,39 %), síncope (3.59%) y síntomas respiratorios (0.45%). El 10,11 % de los pacientes no saben precisar qué síntomas presentaron.

Al relacionar la sintomatología presentada en función del tiempo transcurrido desde la aparición de la RAM, observamos que, de manera significativa, la urticaria-angioedema es más prevalente en las reacciones ocurridas hace menos de 1 año ( $p < 0,01$ ) y la sintomatología inespecífica ( $p < 0,01$ ), el exantema generalizado ( $p < 0,05$ ) y el síncope ( $p < 0,05$ ), en las ocurridas transcurridos más de 2 años.

La vía oral está relacionada significativamente ( $p < 0,01$ ) con el exantema, tanto generalizado como localizado y la vía intramuscular, lo está ( $p < 0,001$ ) con el síncope y los síntomas inespecíficos. El síncope se relaciona, también de manera significativa ( $p < 0,05$ ), con las reacciones acontecidas en la primera hora tras la administración del fármaco, lo que resulta lógico por su asociación con la vía intramuscular.

La anafilaxia también se relaciona con las reacciones acontecidas en la primera hora, pero sin llegar al nivel de significación. De la misma manera, observamos más casos de exantema localizado (75%), generalizado (53,8%) y de urticaria-angioedema (54,4%), acontecidos entre 1-24 horas, que la media (47,1%).

En la relación entre la sintomatología de la reacción adversa y el fármaco implicado, observamos que la urticaria-angioedema se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con la amoxicilina-clavulánico como medicamento responsable de la reacción, y el síncope con la penicilina ( $p < 0,001$ ). Además, de manera significativa ( $p < 0,01$ ), la penicilina no se relaciona en ningún caso con la aparición de exantema localizado.



También, se objetiva la asociación estadística entre meropenem y el exantema generalizado ( $p < 0,01$ ) y entre cefadroxilo y otros síntomas cutáneos diferentes de los especificados, pero, al encontrar solo dos casos con cada fármaco, no se pueden sacar conclusiones.

La amoxicilina se relaciona con el exantema generalizado y localizado, otros síntomas cutáneos y anafilaxia, aunque sin observar significación estadística. De manera similar, la ceftriaxona, produjo urticaria-angioedema en más del 50 % de las reacciones recogidas. En el caso de la anafilaxia, de los 23 casos, 9 sucedieron en relación con el uso de amoxicilina y 7 con amoxicilina-clavulánico.

#### **5.4 Características de las pruebas diagnósticas**

Para establecer el diagnóstico de alergia a betalactámicos o exclusión de la misma, como ya hemos mencionado, es fundamental una historia clínica muy detallada. La anamnesis se ve apoyada en las pruebas diagnósticas, que con los fármacos que nos ocupan, consisten en determinaciones de Ig E específica a diferentes betalactámicos, pruebas cutáneas (prick-test e intradermorreacciones), test de provocación controlada y test de reprovocación controlada.

En Alergológica 2005<sup>17</sup>, se valoraron las pruebas empleadas con el conjunto de medicamentos que motivaron las RAM y las pruebas más empleadas fueron las cutáneas (68 %) seguidas por la provocación controlada (60 %). Al desglosarlas por fármacos, en el caso de los betalactámicos, se usaron prick-tests en el 85 %, provocación controlada en el 58 %, Ig E específica en el 35 % e intradermorreacciones en el 10%.

##### **5.4.1. Ig E específica**

Como ya hemos mencionado, esta determinación es menos sensible que las pruebas cutáneas, pero, a pesar de ello, se siguen realizando debido al nulo riesgo para el paciente y a la posibilidad de obtener pruebas cutáneas negativas con un test *in Vitro* positivo<sup>123</sup>. Estudios iniciales realizados con pequeños grupos de pacientes, sugerían que podía haber pacientes con test cutáneos negativos e Ig E específica a algún betalactámico positiva<sup>131,170,171</sup>. Posteriores estudios, realizados con un número más amplio de pacientes, mostraron que ese patrón se podía observar hasta en el 14 %<sup>172</sup>. El estudio que Marina Atanaskovic-Markovic y cols<sup>100</sup> realizaron en 1170 niños con historia de alergia a algún betalactámico, mostraba que la frecuencia de *test in Vitro* (Ig E específica) positivos era mucho menor que los positivos encontrados mediante test *in*

*vivo* (pruebas cutáneas y test de provocación controlada). De hecho, en sus resultados, todos los pacientes que presentaron algún test *in Vitro* positivo, también presentaron algún test *in vivo* positivo.

En nuestro estudio, realizamos 1209 determinaciones de Ig E específica, repartidas de la siguiente manera: penicilina G (250), penicilina V (250), Amoxicilina (248), Ampicilina (237) y Cefaclor (224). De todas ellas, solo obtuvimos un resultado positivo para Cefaclor en una paciente que refería una reacción inmediata tras el uso de Cefuroxima.

#### **5.4.2. Pruebas cutáneas**

Las podemos dividir en prick-tests e intradermorreacciones, en función de que se realice punción intraepidérmica o inoculación intradérmica, respectivamente. Se realizan con PPL (Benzilpeniciloil poli-L-lisina), MDM (Mezcla determinantes menores: formada por BP (bencilpenicilina) y ácido bencilpeniciloico, entre otros)<sup>110,120,121,122</sup>, Penicilina G, Amoxicilina, Ampicilina y también con cualquier betalactámico implicado en la reacción a las concentraciones establecidas para cada uno de ellos.

Inicialmente, las pruebas cutáneas con BPO (bencilpeniciloil) se consideraba que eran positivas en más del 70 % de los pacientes con reacciones Ig E-mediadas a penicilinas<sup>95,173,174</sup>, aunque era conocido que algunos individuos eran negativos a BPO y respondían a los metabolitos conocidos como determinantes menores<sup>175</sup>. La mayoría de los estudios realizados durante años, principalmente en los Estados Unidos de América, demostraron que BPO era el determinante más relevante y que, combinado junto a MDM, eran adecuados para valorar pacientes con reacciones inmediatas<sup>93,173,176,177</sup>. La aparición de nuevos betalactámicos, hizo que estos patrones cambiaran, necesitando otras moléculas para utilizar en pruebas cutáneas y así obtener una mayor rentabilidad diagnóstica. De esta manera, la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas varía de unos estudios a otros. MJ. Torres, A. Romano y cols<sup>110</sup> concluyeron en un estudio realizado sobre 290 pacientes con historia sugestiva de alergia a betalactámicos, que la sensibilidad de los test cutáneos era menor que la estimada hasta la fecha<sup>178,179</sup> y que aunque los prick-test eran positivos en el 30 % de los casos, las intradermorreacciones eran más sensibles. Este mismo estudio, afirma que habían observado más pacientes que referían anafilaxia que urticaria y que este dato justifica la mayor frecuencia de positividades en las pruebas cutáneas con determinantes menores que con BPO.

En la revisión que realizaron M. Blanca, A. Romano y cols<sup>163</sup>, destacan la variación en el porcentaje de respuestas positivas a PPL y MDM desde el 77,7% hasta el 46%<sup>99,101,110</sup>. Este descenso se ha visto compensado por el incremento en la sensibilidad de las pruebas cutáneas con amoxicilina y con el fármaco implicado en la reacción adversa<sup>180</sup>. El grupo de MJ Torres, A. Ariza y cols<sup>181</sup>, aseguran que la sensibilidad de los test cutáneos no es óptima, oscilando entre el 50 % y el 70 % y que en pacientes con una historia muy sugestiva de reacción alérgica, más del 30 % de los pacientes pueden tener el estudio cutáneo negativo.

Por otro lado, Ponvert, Perrin y cols<sup>24</sup>, en su estudio llevado a cabo en niños, no realizaron pruebas cutáneas con PPL y MDM ya que, según afirman, aunque pueden contribuir al diagnóstico de más del 15 % de los pacientes con reacciones inmediatas tras usar betalactámicos, consideran que su utilidad para diagnosticar reacciones inmediatas y no inmediatas es muy limitada<sup>182</sup>.

En nuestra serie, como vamos a describir a continuación, observamos una mayor rentabilidad diagnóstica de las intradermorreacciones (treinta y ocho positivos que corresponden a veinticinco pacientes) con respecto a los prick-tests (cinco positivos que corresponden a tres pacientes).

#### 5.4.2.1. Prick-tests.

En nuestro estudio se realizaron 1660 prick-tests. Todos con PPL, MDM, Penicilina G y Amoxicilina y en 28 casos se usaron además otros betalactámicos (Cefuroxima, ceftriaxona, cefixima, meropenem, cefonicid, cefaclor, amoxicilina-clavulánico, cefazolina y cefradina).

De todos los prick-tests realizados, objetivamos 5 (0,31 %) positivos correspondiendo a tres pacientes. Dos pacientes obtuvieron prick-tests positivos para PPL y para MDM. Estos pacientes referían un exantema (en un caso localizado y en otro generalizado) tras usar amoxicilina y fueron diagnosticados de exantema por sensibilización a penicilinas. El tercer paciente, tuvo un prick-test positivo para Penicilina G y había presentado sintomatología inespecífica tras usar penicilina. Se diagnosticó de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas.

#### 5.4.2.2. Intradermorreacciones.

Se realizaron 1635 intradermorreacciones, además de con los determinantes habituales, se usaron otros betalactámicos (cefuroxima, cefixima, meropenem, cefonicid, cefaclor, amoxicilina-clavulánico, cefazolina y cefadrina). De todas ellas, fueron positivas

38 que corresponden a 25 pacientes. La distribución es la siguiente: 9 positivas a PPL, 11 a MDM, 2 a Penicilina G, 12 a Amoxicilina y 4 a ceftriaxona.

De las nueve intradermoreacciones positivas con PPL, cinco se dieron en pacientes que habían tenido reacción con penicilina; una con Amoxicilina; una con Amoxicilina-clavulánico; una con Cefuroxima y una con ceftriaxona. Solo aparece significación estadística ( $p < 0,01$ ) en el caso de la ceftriaxona, pues de cinco reacciones con dicho fármaco, en una salió positiva la intradermoreacción con PPL, aunque al tratarse de un caso aislado, no se pueden extraer conclusiones.

Al cruzar los resultados de las intradermoreacciones con los síntomas, observamos que de las positivas con PPL, los síntomas referidos por los pacientes, en la mayoría de ellos la clínica era urticaria/angioedema, en un caso presentó exantema localizado y en otro sintomatología inespecífica. El estudio de MJ. Torres, C. Mayorga y cols<sup>111</sup>, refería que las pruebas cutáneas con PPL eran más frecuentemente positivas cuando la clínica referida por los pacientes era la urticaria, lo cual, concuerda parcialmente con nuestros resultados.

Las intradermoreacciones con MDM positivas se relacionaron con amoxicilina-clavulánico (4), con amoxicilina (3), con penicilina (3) y con cefuroxima (1) como fármacos implicados. De las positivas, dos se relacionan de manera significativa ( $p < 0,05$ ) con la aparición de exantema localizado durante la reacción adversa que motivó el estudio. Los otros casos positivos, se relacionan, sin relevancia estadística, con urticaria-angioedema (3 casos), síntomas inespecíficos (2 casos), anafilaxia (1 caso) y exantema generalizado (1 caso).

Gadde y cols<sup>93</sup>, en su intento por establecer la prevalencia de pruebas cutáneas con penicilinas positivas, afirmaron que era más frecuente, de manera significativa ( $p < 0,001$ ), encontrar pruebas cutáneas positivas con PPL y/o MDM cuando la sintomatología referida por los pacientes era anafilaxia o urticaria.

Bousquet PJ y cols<sup>101,183</sup>, en un estudio retrospectivo realizado entre 1996 y 2004 en Francia, concluyen que la mayoría de los pacientes con PPL y/o MDM positivos en pruebas cutáneas (sin especificar prick-test /intradermoreacción), habían presentado síntomas cutáneos (urticaria/angioedema y exantema) en la reacción que motivó el estudio.

Solo aparecieron dos intradermoreacciones positivas con penicilina G, una en un paciente cuya reacción había sido con penicilina y otra en un paciente con reacción por cefuroxima ( $p < 0,001$ ). Las dos intradermoreacciones positivas con Penicilina G, se

presentaron en pacientes que referían urticaria-angioedema como síntomas de la reacción.

Las doce intradermorreacciones positivas con Amoxicilina se distribuyeron, en relación con el fármaco implicado, de la siguiente manera: cinco casos con penicilina, tres con amoxicilina, tres con amoxicilina-clavulánico y una con cefuroxima. Las intradermorreacciones positivas con amoxicilina se relacionan significativamente ( $p < 0,001$ ) con la anafilaxia como síntoma de presentación. Este dato concuerda con el estudio de MJ. Torres, C. Mayorga y cols<sup>111</sup>, que relaciona las pruebas positivas con amoxicilina con la anafilaxia y el shock anafiláctico. Sin alcanzar significación estadística, también observamos mayor número de intradermorreacciones positivas con amoxicilina en pacientes que referían urticaria-angioedema.

De las veinticinco intradermorreacciones realizadas con fármacos diferentes de penicilina y amoxicilina, las cuatro positivas lo fueron con ceftriaxona, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La mayoría de positivos se obtienen cuando el paciente refería urticaria/angioedema en la reacción adversa.

#### **5.4.3. Provocaciones.**

Debido al descenso de sensibilidad de los test in Vitro y de las pruebas cutáneas, cada vez se ha hecho más necesario recurrir al test de provocación controlada para confirmar/descartar el diagnóstico de alergia a betalactámicos<sup>110,184</sup>.

En nuestra serie, se realizaron 439 provocaciones (penicilina, amoxicilina y otros betalactámicos (cefuroxima, cefaclor, cefadroxilo, cefonicida, meropenem, cefazolina, ampicilina, cloxacilina y fenoximetilpenicilina) de las cuales fueron positivas veintitrés (5,24%): quince con amoxicilina (63,6 %), tres con cefuroxima (13,6 %), dos con amoxicilina-clavulánico (9,1 %), una con cefixima (4,5 %), una con ceftriaxona (4,5 %) y una con cefadrina (4,5 %). No observamos ningún caso de provocación positiva con penicilina.

Las provocaciones con amoxicilina fueron negativas de manera significativa ( $p < 0,01$ ) cuando la penicilina fue el fármaco implicado en la reacción. Sin embargo, las provocaciones con amoxicilina fueron positivas con significación estadística ( $p < 0,05$ ), cuando la amoxicilina-clavulánico y la cefuroxima fueron los fármacos implicados.

Al comparar los síntomas con las provocaciones con amoxicilina, se observa que el síntoma referido que, de manera significativa ( $p < 0,05$ ), se asocia con una provocación con amoxicilina positiva, es la urticaria/angioedema.

Las nueve provocaciones con amoxicilina en pacientes que referían reacciones anafilácticas fueron negativas. Se obtuvieron dos provocaciones con amoxicilina positivas en los nueve pacientes que referían como síntoma picor cutáneo. De todos los provocados con amoxicilina que referían exantema generalizado como síntoma de la reacción adversa, sólo un paciente obtuvo la provocación positiva.

Cuando el responsable de la reacción adversa era la cefuroxima, de manera significativa ( $p < 0,01$ ), las provocaciones con la misma son positivas en mayor porcentaje en comparación con los otros fármacos.

Al centrarnos en las provocaciones positivas con amoxicilina, observamos que la mayoría (73,34 %) se produjeron en las primeras 24 horas y, dentro de esto, el 46,67 % se produjeron en la primera hora. La urticaria/angioedema fue el síntoma de presentación en el 60 % de los pacientes. El resto de síntomas presentados fueron cutáneos exclusivamente (exantema localizado (20 %), picor cutáneo (13,33 %) y exantema generalizado (6,67 %).

En cuanto a las provocaciones positivas con betalactámicos diferentes de amoxicilina, el 75 % de las reacciones ocurrieron en la primera hora. Al igual que con la amoxicilina, el 62,5 % de la clínica presentada consistió en urticaria/angioedema. En estos casos, los fármacos usados fueron amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefixima y ceftriaxona. El paciente que presentó síntomas respiratorios había sido provocado con cefuroxima; el que tuvo picor cutáneo con cefadrina y el que presentó sintomatología inespecífica con cefuroxima.

#### **5.4.4. Reprovocaciones.**

A pesar de que las pruebas de provocación logran diagnosticar a la mayor parte de los pacientes que presentan estudios *in Vitro* y tests cutáneos negativos, existe un porcentaje aproximado del 4 % de los pacientes que se diagnostica con la reprovocación<sup>1,129,185</sup>.

En nuestro estudio, se realizaron 398 reprovocaciones de las cuales fueron positivas tres (0,75%).

Las dos reprovocaciones positivas con Amoxicilina-clavulánico ocurrieron entre 1-24 horas después de la reprovocación presentando exantema y urticaria. Esos pacientes se estudiaron por presentar exantema y urticaria respectivamente tras tomar Amoxicilina-clavulánico.

La reprovocación con amoxicilina positiva también ocurrió entre 1-24 horas tras la reprovocación, presentando una urticaria. Ese paciente había presentado una urticaria/angioedema tras tomar Amoxicilina.

## **5.5 Diagnósticos**

Para el diagnóstico de alergia/no alergia a los betalactámicos, son útiles varios elementos: Una correcta anamnesis, pruebas *in Vitro*, pruebas cutáneas y, si es necesario, test de provocación controlada.

En los estudios sobre betalactámicos, en la mayoría de los pacientes se comprueba la tolerancia y se excluye la alergia a los mismos<sup>93,95, 110</sup>.

En Alergológica 2005<sup>17</sup>, al valorar los pacientes que consultaron solo por una única reacción adversa en relación con un único betalactámico, se descartó el diagnóstico de alergia a los mismos en el 42% y se confirmó en el 29 %.

En nuestro estudio, se comprobó la tolerancia de betalactámicos en 340 casos (78,16 %), se diagnosticó de alergia a los mismos en 54 pacientes (12,41 %) y se objetivaron 41 abandonos (9,42 %) a mitad de estudio.

Dentro de los pacientes diagnosticados de alergia a betalactámicos, la distribución fue la siguiente: Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas (44,44%), exantema general por sensibilización a penicilinas (16,67%), urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas (12,96%), anafilaxia por sensibilización a penicilinas (11,11%), anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas (5,56%), reacción desconocida por sensibilización a penicilinas (5,56%), exantema general por sensibilización a cefalosporinas (1,85%) y urticaria por sensibilización a betalactámicos (1,85%).

Al intentar relacionar el diagnóstico positivo de alergia a betalactámicos, sin especificar, con cada fármaco, observamos que el más frecuente es la amoxicilina-clavulánico (18 casos), seguido de la amoxicilina (16), la penicilina (9), la ceftriaxona (4), la cefuroxima (4) y la cefixima (1).

La amoxicilina-clavulánico y la amoxicilina se relacionan con el diagnóstico de Urticaria-angioedema por sensibilización a penicilinas y de Exantema por sensibilización a penicilinas, sin alcanzar significación estadística.

Encontramos relación estadísticamente significativa entre la cefuroxima y el diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas ( $p < 0,001$ ). La penicilina, se relaciona, significativamente ( $p < 0,001$ ) con el abandono del estudio.

En los casos diagnosticado de anafilaxia por sensibilización a penicilinas, la amoxicilina estaba implicada en 3 casos (50 %), la amoxicilina-clavulánico en 2 (33,33 %) y en 1 penicilina (16,66 %).

La penicilina era el fármaco implicado en los casos de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas y la ceftriaxona se relaciona con el diagnóstico positivo para algún tipo de alergia a betalactámicos.

Al relacionar los síntomas con el diagnóstico, se comprueba la tolerancia de los betalactámicos con mayor frecuencia cuando los síntomas descritos por el paciente, durante la reacción adversa, son los encuadrados dentro de “otros síntomas cutáneos” ( $p < 0,01$ ) y exantema general ( $p < 0,05$ ). También con la sintomatología inespecífica, pero, sin significación estadística.

La urticaria/angioedema como clínica referida se asocia, con significación estadística ( $p < 0,001$ ), con el diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas. Por otra parte, el diagnóstico de exantema por sensibilización a penicilinas está relacionado con el exantema localizado ( $p < 0,001$ ) y el exantema general ( $p < 0,05$ ) como síntomas referidos.

En la relación de los diagnósticos con las diferentes pruebas, en nuestra serie observamos que la mayor parte de los pacientes alérgicos a betalactámicos, llegan a ese diagnóstico mediante intradermorreacciones positivas (25 pacientes – 46,30%) y provocación controlada positiva (23 pacientes – 42,59%); le siguen en frecuencia los prick-tests positivos (3 pacientes – 5,56%) y las reprovocaciones (3 pacientes -5,56%). Solo hemos encontrado Ig E específica positiva en un paciente (a cefaclor, con provocación positiva a amoxicilina posterior). Con estos resultados, parecen confirmarse los datos de los últimos estudios que afirman que las pruebas más rentables son las intradermorreacciones y las provocaciones controladas<sup>100,110,129,185</sup>.

Como es lógico, la exclusión de alergia a betalactámicos, se relaciona significativamente con los prick-tests con PPL y MDM negativos ( $p < 0,001$ ), con el prick-test con Penicilina negativo ( $p < 0,05$ ), con las intradermorreacciones con PPL, MDM, Penicilina G, amoxicilina ( $p < 0,001$ ) y con otros fármacos sospechoso ( $p < 0,01$ ) negativas y con la provocación con amoxicilina y con el fármaco sospechoso (distinto de amoxicilina y penicilina) negativas ( $p < 0,001$ ).

En relación a los prick-tests positivos, observamos que los dos positivos con PPL y MDM ocurrieron en pacientes diagnosticados de exantema por sensibilización a penicilinas y el único prick-test positivo con penicilina se diagnosticó de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas.



El diagnóstico de Urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas, se relaciona significativamente ( $p < 0,001$ ) con las intradermorreacciones con PPL y con amoxicilina positivas y, con la misma significación ( $p < 0,001$ ) con la provocación con amoxicilina positiva.

Las intradermorreacciones con PPL positivas, se distribuyen, sin alcanzar significación estadística, de la siguiente manera: dos pacientes diagnosticados de urticaria-angioedema por sensibilización a cefalosporinas, dos diagnosticados de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas, uno con anafilaxia por sensibilización a penicilinas y uno con exantema por sensibilización a penicilinas. Destacamos la positividad de las intradermorreacciones con PPL en dos de los tres pacientes diagnosticados de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas. El tercer paciente con este diagnóstico, presentó un prick-test positivo con penicilina.

Las intradermorreacciones fueron la técnica diagnóstica que alcanzó mayor número de positivos. Al encontrar MDM positivo en intradermorreacción, los diagnósticos emitidos fueron exantema por sensibilización a penicilinas (3 casos), anafilaxia por sensibilización a penicilinas (3 casos), urticaria-angioedema por sensibilización a penicilinas (2 casos), reacción desconocida por sensibilización a penicilinas (2 casos) y urticaria-angioedema por sensibilización a cefalosporinas (1 caso). Los pacientes diagnosticados de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas y que presentaron la intradermorreacción positiva con PPL también la tuvieron con MDM.

El 50 % de los pacientes diagnosticados de anafilaxia por sensibilización a penicilina, tuvieron la intradermorreacción positiva con MDM, aunque no llega a tener significación estadística por el reducido número de casos. Estos datos concuerdan con el estudio de MJ. Torres, C. Mayorga y cols<sup>111</sup> referido anteriormente, que relaciona las pruebas positivas con MDM con la anafilaxia y el shock anafiláctico.

Los dos pacientes que presentaron la intradermorreacción con Penicilina G positiva fueron diagnosticados de exantema por sensibilización a penicilinas y de urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas.

Las intradermorreacciones con amoxicilina positivas se dieron en pacientes diagnosticados de anafilaxia por sensibilización a penicilinas (3 casos), de reacción desconocida por sensibilización a penicilinas (2 casos), de exantema por sensibilización a penicilinas (1 caso) y de urticaria-angioedema por sensibilización a cefalosporinas (1 caso).

Destacamos que en los 6 pacientes diagnosticados de anafilaxia por sensibilización a penicilina ha habido 7 intradermorreacciones positivas, 3 con amoxicilina, 3 con MDM y 1 con PPL.

En los cuatro casos de intradermorreacciones positivas con el fármaco sospechoso, se diagnosticaron de urticaria-angioedema por sensibilización a cefalosporinas (3 casos) y de anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas (1 caso).

En la relación del diagnóstico con las provocaciones positivas, destacamos no encontrar ninguna con penicilina G y de las 15 positivas con amoxicilina, en el 80 % de los casos se diagnosticó de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas, con significación estadística ( $p < 0,001$ ), como ya hemos mencionado. El resto de provocaciones positivas con amoxicilina fueron diagnosticados de exantema generalizado por sensibilización a penicilinas (2 casos) y de urticaria por sensibilización a betalactámicos (1 caso).

De las siete provocaciones positivas con el fármaco implicado diferente a penicilina y amoxicilina (5,6 % del total), dos se diagnosticaron de urticaria-angioedema por sensibilización a penicilinas, dos de urticaria-angioedema por sensibilización a cefalosporinas, dos de anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas, y uno de exantema por sensibilización a cefalosporinas.

Como resumen, al relacionar los diagnósticos emitidos con la prueba diagnóstica que ha servido para emitir ese diagnóstico, destacamos que en los casos de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilina (24 casos), destacan las provocaciones positivas (58,33 %), las intradermorreacciones positivas (29,16 %) y la reprovocación positiva (8,33 %).

En los diagnosticados de exantema por sensibilización a penicilina (9 casos), obtenemos, intradermorreacciones positivas (44,44 %), prick-tests positivos (22,2 %), provocaciones positivas (22,2 %) y reprovocación positiva (11,11 %).

Los seis pacientes diagnosticados de anafilaxia por sensibilización a penicilina presentaron intradermorreacciones positivas.

La reacción desconocida por sensibilización a penicilina (3 casos), se diagnostica por intradermorreacciones positivas (66,66 %) y mediante prick-tests positivos (33,33 %).

Al diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a cefalosporinas (7 casos), se llega fundamentalmente mediante intradermorreacciones positivas (42,86 %) y mediante provocación positiva (42,86 %).

El paciente diagnosticado de exantema por sensibilización a cefalosporinas presentó una provocación positiva.

Los tres diagnosticados de anafilaxia por sensibilización a cefalosporinas tuvieron provocación positiva (2 casos) e intradermorreacción positiva (1 caso).

El paciente diagnosticado de urticaria por sensibilización a betalactámicos presentó Ig E específica positiva para cefaclor y la provocación con amoxicilina positiva.



## **CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

- 1.- Se diagnosticó de alergia a los antibióticos betalactámicos a 54 pacientes, un 13,71% de los que completaron el estudio.
- 2.- Los antibióticos betalactámicos implicados en las reacciones adversas con mayor frecuencia fueron amoxicilina-clavulánico, penicilina y amoxicilina, por este orden.
- 3.- La mayoría de los pacientes se estudiaron transcurridos más de 2 años desde que ocurrió la reacción.
- 4.- Las reacciones adversas con betalactámicos predominan en el sexo femenino (63,45%).
- 5.- La vía oral fue la implicada con mayor frecuencia (65,17%) en la reacción adversa.
- 6.- Las reacciones inmediatas supusieron el 51,47% de los casos.
- 7.- Los síntomas cutáneos son los más referidos por los pacientes, principalmente urticaria-angioedema y exantema generalizado.
- 8.- Solamente hubo una determinación de IgE específica positiva de 1209 realizadas.
- 9.- La técnica diagnóstica positiva más frecuente entre los diagnosticados de alergia a los antibióticos betalactámicos fue la intradermorreacción, seguida por la provocación controlada.
- 10.- Los 6 pacientes diagnosticados de anafilaxia por penicilinas presentaron intradermorreacciones positivas, y las intradermorreacciones positivas con amoxicilina se relacionan significativamente con la anafilaxia como síntoma de presentación.

11.- El diagnóstico más frecuente (44,44 %) fue el de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas, seguido por el de exantema general por sensibilización a penicilinas (16,67 %).

12.- El diagnóstico de urticaria/angioedema por sensibilización a penicilinas se relaciona significativamente con las intradermorreacciones con PPL y con amoxicilina positivas y con la provocación con amoxicilina positiva.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- M. Antonieta Guzmán M, Jessica Salinas L, Paola Toche P, Alejandro Afani S. Infectología al día: Alergia a beta-lactámicos. Rev Chil Infect 2004; 21 (4): 285-298.
- 2- Rawlins M, Thompson J. Pathogenesis of drug reactions. En: Davies D, editor. Textbook of adverse drug reaction. Oxford: Oxford University Press, 1977; p.10.
- 3- Grammer L, Greenberg R. Patterson's Allergic Diaseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p. 159-182.
- 4- Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a Haptenic model system ofr the study allergic diseases of man. N Engl J Med. 1966; 275: 1115-1125.
- 5- Barranco P, López MC. General epidemiological aspects of allergic drug reactions. Clin Exp Allergy. 1998;29(suppl. 4):61-62.
- 6- Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. Ann allergy Asthma Immunol. 1998;80(2):185-188.
- 7- Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. Singapore Med J. 2004;45(12):574-577.
- 8- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15, 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA. 1986;256(24):3358-3363.
- 9- Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguresse population. Clin Exp Allergy. 2004;34(10):1597-1601.
- 10- Thong BY, Leong KP, Tang CY, Cheng HH, Drug allergy in a ageneral hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(3): 342-347.
- 11- Kuokkanen L. Drugs eruptions: a series of 464 cases in the Department of Dermatology University of Tineku, Finland during 1966-1970. Acta Allergol 972; 24: 407.

- 12- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients a metaanalysis of prospective studies. JAMA. 1998;279(15):1200-5.
- 13- Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. British Journal of Dermatology 2003;149:1018-1022.
- 14-Gamboa PM. The epidemiology of drug-allergy related consultations in Spanish Allergy Services: Alergologica-2005. JIACI 2009; Vol.19, Supl.2: 45-50).
- 15-Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Carmona MJ, Miranda A, Pérez-estrada M, Fernández S, Acebes JM, Terrados S. Immediate allergic reactions to amoxicillin. Allergy 1994; 49: 317-322.
- 16-Van Arsdel PP. Classification and risk factors for drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 1991; 11: 475-491.
- 17- Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. (Ed.) Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2006.
- 18-Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. (Ed.) Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 1995.
- 19-Cars O, Molstad S, Melander A: Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001, 357:1851–1853.
- 20-Grigoryan L, Haaijer-Rysjamp FM, Burgerhof JG, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. Emerg Infect Dis 2006; 12:452-459).
- 21-Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer?. Med Clin (Barc)1995; 106:267-279).
- 22-Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. Bulletin of the World Health Organization 2002; 80:126-133).

- 23-Palop V, Melchor A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32:42-47).
- 24-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. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011;22:411-418.
- 25- Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(4):305-310.
- 26- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and system reactions to drugs. *Allergy.* 1990;45(3):263-269.
- 27- De Weck AL. Low molecular weight antigens. En: Lila, de. *The Antigens.* Vol II New York: Academic Press; 1974.
- 28- Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics.* 1999;104(4):e45.
- 29- Charpin D, Benzarti M, Hemon Y, Senft M, Alazia M, Arnaud A, et al. Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;82(3pt 1):356-360.
- 30- Astarita C, Harris RI, De Fusco R, Franzese A, Biscardi D, Mazzacca FR, et al. An epidemiological study of atopy in children. *Clin Allergy.* 1998;18:341-350.
- 31- Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med.* 2003;4(4):321-324.
- 32- Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(4):267-270.
- 33- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. *JAMA.* 1972;220:1.238-1239.

- 34- Juan WH, Yang LC, Hong HS. Acute generalized exanthematous putulosis induced by tropical lindane. *Dermatology*. 2004;209(3):239-240.
- 35- McIlwain M, Primosch R, Bimstein E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report. *Pediatr Dent*. 2004;26(4):359-361.
- 36- Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. 2002; (13):135-150.
- 37- Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:891-896.
- 38- Sánchez M. La reacción a los fármacos, una patología emergente. Disponible en: <http://www.um.es/docencia/barzana/DIVULGACION/MEDICA/Reaccionfarmacos.html>.
- 39- Internacional Rheumatic fever Study Group. Allergy reactions to long-term benzthine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 1991;337(8753):1308-1310.
- 40- Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):764-770.
- 41- Oliver P, Bolbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf*. 2002;25(14):1035-1044.
- 42- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott Ak, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19.
- 43- Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Med Assn*. 1976;235:918-923.
- 44- Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *J Am Med Assn*. 1968;205:645-647.

- 45-Guèant-Rodríguez RM, Romano A, Bèri-Dexheimer M, Viola M, Gaeta F, Guèant JL. Gene-gene interactions of IL 13 and IL 4RA variants in immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:713-719.
- 46-Cornejo-García JA, Guèant-Rodríguez RM, Torres MJ, Blanca-López N, Tramoy D, Romano A, Blanca M, Guèant JL. Biological and Genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy* 2012;67:1181-1185.
- 47- Hurwitz N. Admissions to hospital due to drugs. *BMJ*. 1969;1:539-540.
- 48- Rebelo Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-316.
- 49- Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18:867-895.
- 50- Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in a surgical population. *Can J Anaesth*. 1994;41:1149-1155.
- 51- Rajka G, Skog E. On the relations between drug Allergy and Atopy. *Acta Allergol* 1965; 20: 387.
- 52- Mackenzie H, Parrat D, White R. IgG and IgM antibody levels to ampicilin in patients with infectious mononucleosis. *Clin Exp Immunol* 1976; 26: 214.
- 53-Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia. Encuesta nacional de salud 2006. Comparativa España-Región de Murcia.
- 54- Caramasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 1974; 228: 713-714.
- 55- Brown EA. Problems of drug Allergy. *JAMA* 1955;157:814.
- 56- Basomba A, Planells C. Alergia Medicamentosa,. Introducción y delimitación del concepto. En: *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Madrid: Ed. Luzán 5 S.A. De Ediciones; 1992. p. 28.

- 57- Demoly P, Romano A. Update on Beta-Lactam Allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5: 9-14.
- 58- Aparecida T, Nagao-Días, Barros-Nunes P, Helena LL, Coelho, Dirceu Solé. Allergic drug reactions. *J Pediatr* 2004; 80: 259-266.
- 59- Senent CJ, Alonso E, Díez Gómez ML, López Serrano MC, Cid de Rivera C, Muñoz Lejarazu D et al. Reacciones adversas a medicamentos. Protocolos de estudio para el manejo de Alergia a medicamentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5 Supl 2: 1-29.
- 60- Vervloet D, Durham S. Adverse reaction to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-1514.
- 61- Sneider CH, De Weck AL. Antigenfunktion und molikularstruktur. *Chemia* 1970; 24: 10-12.
- 62- Puche Cañas E, Luna del Castillo Jd. Reacciones adversas a medicamentos en pacinetes que acudieron a un hospital general: un meta análisis de resultados. *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24:574-578.
- 63- Vigaray Conde J, Cueto Baelo M. Alergia a medicamentos. toxicodermias. En: Pelta R, Gandolfo M. *Guía de alergia para residentes y atención primaria*, 1ª Edición. Madrid Ed. Díaz de Santos, 2001; 165-184.
- 64- Franklin Adkinson N. Drug Allergy. En: Middleton E, Reed Ch, Ellis E, Franklin Adkinson N, Yunginger J, Busse W. *Allergy: Principles and Practice*. Fifth Edition. St. Louis, Missouri, Ed. Mosby 1998; 1212-1224.
- 65- Pradal M, Birnbaum J, Vervloet D. Allergies médicamenteuses. En: Vervloet D., Magnan A. *Traité d'allergologie*, 1 Edition, Paris. Ed. Flammarion 2003;737-773.
- 66- Chowdbury B, Lieberman P. Drug Allergens, Haptens and Anaphylatoxins. En: Lockey R, Bukantz S. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. Second Edition, Revised and Expanded, New York. Ed. Marcel Dekker 1999; 273-296.
- 67- Torres M J, Mayorga C, Leyva L, Rodríguez-Bada JL, Blanca M. Estudios de reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas. En: *Debates sobre alergología*. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, Formigal. Ed. Imprime, Febrero de 2001; 55-65.



- 68- Sastre J. Skin tests in the diagnosis of betalactam allergy. *Rev Fr Immunol Clin* 2002; 42: 75-78.
- 69- Blanca M, Fernández J, Miranda A, Terrados S, Torres M J, Vega J M, et al. Cross-reactivities between penicillin and cephalosporins: clinical and immunological studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 381-385.
- 70- Baldo B A. Penicillins and cephalosporins as allergensstructural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 744-749.
- 71- Silviu Dan F, Mac Philips S, Warrington R J. The frequency of skin-test reactions to side-chain penicillin determinants in immediate hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 694-701.
- 72- Romano A, Quarantino D, Aimone Gastin I, Mayorga C, Papa G, Venuti A, et al. Cephalosporin allergy: characterization of unique and cross reacting cephalosporins antigens. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997; 10: 187-191.
- 73- Pichichero M E, Pichichero D M. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132: 137-143.
- 74- Sogn D D, Evans R, Shepherd G M, Casale T B, Condemi J, Greenberger P A, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025-1032.
- 75- Solley G O, Gleich G J, Van Dellen R G. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 238-244.
- 76- Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Munoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross reactivity with cephalosporins. *Allergy* 1994; 49: 108-113.
- 77- Sastre J. Reactividad cruzada clínica entre penicilinas y cefalosporinas. En: *Debates sobre alergología. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, Formigal*. Ed. Imprime, Febrero de 2001; 67-73.

- 78- Chen Z, Baur X, Kutscha Lissberg F, Merget R. IgE mediated anaphylactic reaction to imipenem. *Allergy* 2000; 55: 92-99.
- 79- Vega J, Blanca M, García J J, Miranda A, Carmona MJ, García A, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactams. *Allergy* 1991; 46: 196-202.
- 80- Pérez Pimiento A, De La Paz Arranz S, Rodríguez M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 1998; 53: 624-625.
- 81- Marin M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(1):42-55.
- 82- Roland Solensky MD. Allergy to penicillins (up to date).
- 83- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38:159.
- 84- International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337:1308.
- 85- Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to benzathine penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2000; 14:329.
- 86- Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:567.
- 87- Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:226 (Abstract).
- 88- Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966; 274:998.
- 89- Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:270 (Abstract).
- 90- Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349:1628.

- 91-Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med* 2006; 119:354.e11.
- 92-Yang J, Qiao HL, Zhang YW, et al. HLA-DRB genotype and specific IgE responses in patients with allergies to penicillins. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119:458.
- 93-Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270:2456.
- 94-Kern RA, Wimberley NA Jr. Penicillin reactions; their nature, growing importance, recognition, management and prevention. *Am J Med Sci* 1953; 226:357.
- 95-Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. 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.
- 96-Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64:229.
- 97-Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153.
- 98-Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics* 1967; 40:910.
- 99-Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to amoxicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:475.
- 100-Atanaskovic-Markovic M, Cirkovic Velickovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:341-347.
- 101-Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, et al. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1314.

102-Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64:249.

103-Dewdney JM. Immunology of the antibiotics. En: Sela M, ed *The Antigens* 5. New York: Academic Press; 1977. p. 73-245.

104-Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-540.

105-Abraham GN, Petz LD, Fundenberg HH. Cephalotin hypersensitivity associated with anti-cephalotin antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968; 34: 56-74.

106-Nishida K, Kinoshita Y, Atsumi T, Shibata K, Horiuchi Y. The analysis of combining sites of rabbit anti-benzyl-penicilloyl antibodies. *Immunochemistry* 1972; 9: 1195-1202.

107-Scheneider CH. Immunological Basis of Allergic Reactions to Drugs. En: *Allergic Reactions to drugs*. Ed: de Weck AL and H. Bundgaard H. (Springer, Berlin) 1983; 63: 3-36.

108- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al.: Diagnosis of immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003, 58:961–972. Practical guidelines on  $\beta$ -lactam allergy diagnosis (when reactions occurred within the first hour after drug administration).

109-Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ: Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999, 54:999–1003.

110-Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzmán AE, Reche M, Juárez C, Blanca M 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.

111-Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, Juárez C, Romano A, Blanca M. Immunological response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicilina and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999; 54: 936-943.

112-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.

113-Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodríguez JL et al.: Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001, 56:862–870.

114-Nyfelner B, Pichler WJ: The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin. Exp Allergy* 1997, 27:175–181.

115-Sanz ML, Gamboa PM, Antepará I, et al.: Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:277–286.

116-Aberer W, Bircher A, Romano A, et al.: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003, 58:854–863.

117-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.

118-Moore N, Biour M, Paux G, et al.: Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985, 2:1056–1058.

119-Haverkos HV, Amsel Z, Drotman P: Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis* 1991, 13:697–704.

120-McCaig L, Hughes JM: Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995, 273:214–219.

121-Guillemot D, Maison P, Carbon C, et al.: Trends in antimicrobial drug use in the community-France, 1981–1992. *J Infect Dis* 1998, 177:492–497.

122-Blanca M, Mayorga C, Torres MJ et al.: Side chain specific reactions to beta-lactams: fourteen years later. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:192–197.

123-Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E: Penicillin allergy: antipenicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Arch Dis Child* 1980, 55:857–860.

124-Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramón E et al.: Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:918–924.

125-Romano A, Viola M, Mondino C, et al.: Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002, 129:169–174.

126-Pichler WJ, Tilch J: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004, 59:809–820.

127-Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE: Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 73:76–81.

128-Parker PJ, Parrinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld S: Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:213–217.

129-López-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martínez-Alzamora F: Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996, 6:30–35.

130-Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al.: Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004, 141:16–22.

131-Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman A, Conejo JA, Juárez C, Blanca M. Controlled administration of penicillins to patients with a positive history but negative skin test and in Vitro test. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 270-276.

132-Levine BB, Ovary Z. Studies of the mechanism of the formation of the penicillin antigen III: The N (D (Benzylpenicilloyl) Group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961; 114; 875-904.

133-Torres MJ, Blanca M, De Weck A, Fernandez J, Demoly P, Romano A et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 854-863.

134-Parker CW, de Weck AL, Saphiro J, Kern M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962; 115: 803-819.

135-Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant specific regains of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunolo* 1969; 35: 445-455.

136-Sullivan TJ, Wedner J, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-180.

137-van Houte AJ, Bartels PC. Comparative evaluation of the pharmacia CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. (*Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992 Feb;30(2):101-105).

138-Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Bonini S, Canonica GW, Ortolani C, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C. A multicentric study on sensitivity and specificity of a new in vitro test for measurement of IgE antibodies. *Ann Allergy.* 1991 Sep;67(3):365-370).

139-Barboud A, Reichert-Penetrat S, Trèchet P, Jacquin-Oetit MA, Ehlinger A, Noirez V et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.

140-Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakahima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990; 17: 235-239.

141-Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Álvarez J, Mayorga C, Fernández J, Padial A et al. Skin test evaluation in non-immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59: 219-224.

142-Edwards RG, Spackman DA, Dewdney JM. Development and use of three new radioallergosorbent tests in the diagnosis of penicillin allergy. *Int Art Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 352-357.

143-Bolzacchini E, Consonni V, Gramatica P, Meinardi S, Orlandi M, Rindoni B et al. Towards an in vitro test for the diagnosis of allergy to penicillins. Synthesis, characterization and use of betalactam and betalactam metabolite poly-L-lysines which recognize human Ig E antibodies. *Bioconjugate Chemistry* 1999; 10: 332-337.

- 144-Harle DG, Baldo BA. Drugs as allergens: An immunoassay for detecting Ig E antibodies to cephalosporins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 439-444.
- 145-Blanca M, Mayorga C, Pérez E, Suau , Juárez C, Vega JM et al. Determination of Ig E antibodies to the benzylpenicilloyl determinant. A comparison between Poly-L-lysine and human serum album as carrier. *J Immunol Methods* 1992; 153: 99-105.
- 146-Kraft D, Wide L. Clinical patterns and results of radioallergosorbent test (RAST) and skin test in penicillin allergy. *Br J Dermatol* 1976; 94: 593-601.
- 147-Sabbah A, Lauret MG, Maillard H. Preliminary studie of basophil activation test for drug allergy using anti-membrane antibodies and flow cytometry. *Allergie Immunol* 1995; 27: 276-277.
- 148-Crockard AD, Ennis M. Laboratory-based allergy diagnosis: Should we go with the flow? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 975-977.
- 149- Armitage P/ Berry G. *Estadística para la Investigación Biomédica*. Ed. española. Barcelona: Ediciones Doyma. 1992. 672 p.
- 150- Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall. 1991. 610 p.
- 151- Everitt BS. *Statistical Methods for Medical Investigations*. New York: 2nd Ed. Oxford University Press; 1994. pp 165-178.
- 152-Laporte JR, Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Ediciones Masson-Salvat, 1993; p.95-106.
- 153- Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Ediciones Masson-Salvat, 2007; p.95-106.
- 154- Spengler H, De Weck AL. Evaluation of genetic control of the immune response to penicillin in man. *Monogr Allergy* 1977; 11: 116-123.



155-Charpin J, Vervloet D. Allergologie. Paris: 3<sup>a</sup> edición Ed. Medicine-Sciences Flammarion 1992. pp. 731-761.

156-De Swarte R, Patterson R. Drug allergy. En: Patterson R, Carroll Grammer L, Greenberger P. Allergic Diseases. Fifth edition. Philadelphia Ed. Lippincott Raven Publishers 1997; 317-412).

157-Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C et al. Associations between total serum Ig E levels and the potentially functional variants within the genes IL 4, IL 13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. J Allergy Clin Immunol 2003;112:382-388.

158-Guèant JL, Guèant-Rodríguez RM, Gastin IA, Cornejo-García JA, Viola M, Barbaud A et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. Curr Pharm Des 2008;14:2770-2777.

159-Qiao HL, Yang J, Zhang YW. Relationships between specific serum Ig E, cytokines, and polymorphisms in the IL 4, IL 4 Ralpha in patients with penicillins allergy. Allergy 2005;60:1053-1059.

160-Guèant-Rodríguez RM, Guèant JL, Viola M, Tramoy D, Gaeta F, Romano A. Association of tumor necrosis factor-alpha-308G>A polymorphism with Ig E mediated allergy to betalactams in an Italian population. Pharmacogenomics J 2008;8:162-168.

161-Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:152-158.

162-Demoly P, Messaud D, Sahla H, Hillaire-Buys D, Bousquet J. Immediate hypersensitivity to ceftriaxone. Allergy 2000;55:418-419).

163-Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanaskovic-Markovic M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactam. Allergy 2009;64:183-193.

164-Antúnez C, Martín E, Cornejo-García JA, Blanca-López N, R-Pena R, Mayorga C et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. Curr Pharm Des 2006;12:3327-3333.

165-Guèant JL, Guèant-Rodríguez RM, Viola M, Valluzzi RL, Romano A. Ig E-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 2006;12:3335-3345.

166-Blanca M, Vega JM, García J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C. New aspects of allergic reactions to betalactams. Cross reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:407-415.

167- Lázaro-Bengoña E, de Abajo Iglesias FJ, López-Návas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 (Supl4):10-16).

168- Reig Rincón de Arellano I, Villalón García AL, Cimarra Alvarez-Lovell M, Robledo Echarren T, Martínez Cócera MC. Flare up to betalactams. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005 Sep-Oct; 33(5):282-284.

169-De Shazo RD, Kemp S. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1997;278:1895-1906.

170-Kraft D, Roth A, Mischer P, Pichler H, Ebner H. Specific and total serum Ig E measurements in the diagnosis of penicillin allergy. A long term follow-up study. *Clin Allergy* 1977;7:21-28.

171- Kraft D, Berglund A, Rumpold H, Roth A, Ebner H. Radioallergosorbent test with conjugates specific for minor haptenic determinants in the diagnosis of Ig E-mediated penicillin allergy in man. *Clin Allergy* 1981;11:579-587.

172-De la Fuente JL, Mayorga C, Carmona MJ et al. Identification of a Group of subjects with a negative skin test and positive RAST to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S136.

173-Weiss ME, Adkinson NF Jr. Immediate hypersensitivity to penicillin and related antibiotics. *Clin Exp allergy* 1990;20:475-481.

174-Parker C. Allergic reactions in man. *Pharmacol Rev* 1982;34:85-104.

175-Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant specific regains of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch allergy Appl Immunol* 1969;35:445-455.

176-Vickers MR, Assem ES. Tests for penicillin allergy in man. I. Carrier effect on response to penicilloyl conjugates. *Immunology* 1974;26:425-440.

177-Van Dellen RG, Walsh WE, Peters GA, Gleich GJ. Differing patterns of wheal and flare skin reactivity in patients allergic to the penicillins. *J Allergy* 1971;47:230-236.

178-Van Der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JH. A population based cohort study of drug induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:400-408.

179-Basomba A, Villanmanzo IG, Campos A, Pelaez A, Berglund A. Ig E antibodies against penicillin as determined by Phadebas RAST. *Clin Allergy* 1979;9:515-525.

180-Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:807-812.

181-Torres MJ, Ariza A, Fernández J, Moreno E, Laguna JJ, Montañés MI, Ruiz-Sánchez AJ, Blanca M. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 2010;65:590-596.

182-Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. *Allergy* 2010;65:1104-1107.

183-Carta al editor del *J. Allergy Clin Immunol* 2005.02.026.

184- Bierman CW, Van Arsdal PP Jr. Penicillin Allergy in children. *J Allergy* 1969; 43:267.

185-Dávila González I, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Utilidad de la re-exposición en el diagnóstico de hipersensibilidad a betalactámicos. En: *Debates sobre alergología. Reunión anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, Formigal. Ed Imprime, Febrero* 2001;29-44.





