



Universidad
de La Laguna

Escuela de Doctorado
y Estudios de Posgrado

TÍTULO DE LA TESIS DOCTORAL

Aspectos epidemiológicos de la alergia a penicilinas en Canarias y tolerancia a otros betalactámicos

AUTOR/A

JUAN ANTONIO

MARTÍNEZ

TADEO

DIRECTOR/A

Arturo

Hardisson

de la Torre

CODIRECTOR/A

Fernando Alberto

de la Torre

Morín

DEPARTAMENTO O INSTITUTO UNIVERSITARIO

FECHA DE LECTURA

10/09/21



ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ALERGIA A PENICILINAS EN
CANARIAS Y TOLERANCIA A OTROS BETALACTÁMICOS



TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO

DIRIGIDA POR: Dr. ARTURO HARDISSON DE LA TORRE
Dr. FERNANDO DE LA TORRE MORÍN

LA LAGUNA, 2021

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

1 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: SALUD PÚBLICA, SALUD MENTAL Y CUIDADOS PARA LA SALUD

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ALERGIA A PENICILINAS EN CANARIAS Y TOLERANCIA A OTROS BETALACTÁMICOS

JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, 2021

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

2 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

A mi madre, siempre viva en mi memoria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

3 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Arturo Hardisson De La Torre, por permitirme realizar la tesis en su departamento y por su colaboración y asesoría para la elaboración de la misma.

Al Dr. Fernando De La Torre Morín, jefe jubilado del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria. Por su apoyo y empuje.

Al Dr. Ángel Gutiérrez, por su disponibilidad y ayuda estadística.

A la Dra. Soraya Paz Montelongo, por su gran disponibilidad y ayuda para resolver toda clase de dudas que me han surgido durante estos años.

Al Dr. José Carlos García Robaina, actual jefe del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria, y en general a todo el personal del servicio, por darme todas las facilidades para realizar la investigación.

A mi mujer, Angie, por su apoyo incondicional.

En general, a todas aquellas personas que de alguna manera han contribuido a la realización de esta investigación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

4 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Índice

1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 HIPÓTESIS DE TRABAJO	4
3 OBJETIVOS	4
4 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	5
4.1 Clasificación y estructura química de las penicilinas.....	5
4.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	7
4.3 EFECTOS ADVERSOS.....	8
4.3.1 Reacciones adversas a medicamentos (RAM).....	8
4.3.2 Clasificación de Gell y Coombs de las reacciones de hipersensibilidad.....	11
4.3.3 Reacciones adversas provocadas por antibióticos betalactámicos.....	14
4.4 REACCIONES ALÉRGICAS A LAS PENICILINAS.....	17
4.4.1 Datos epidemiológicos.....	17
4.4.2 Factores de riesgo.....	18
4.4.3 Rutas de degradación y formación de determinantes antigénicos de penicilinas y cefalosporinas.....	19
4.4.4 Clasificación de las reacciones alérgicas.....	21
4.4.5 Reacciones inmediatas.....	22
4.4.6 Reacciones no inmediatas.....	32
4.5 Reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas.....	33
4.6 Reacciones alérgicas a penicilinas en la infancia.....	39
4.7 Desensibilización a antibióticos betalactámicos.....	41
5 MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
5.1 Población de estudio.....	43
5.2 Área de trabajo.....	44
5.3 Personal.....	44
5.4 Equipo.....	44
5.5 Temporalidad.....	45
5.5.1 Criterios de inclusión.....	45
5.5.2 Criterios de exclusión.....	46
5.6 Métodos.....	46
5.6.1 Etapa 1. Muestra de pacientes.....	46
5.6.2 Método estadístico.....	58

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

5 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
6.1 Resultados generales.	60
6.1.1 Pacientes.	60
6.1.2 Betalactámicos implicados. Distribución por edad y sexo.	63
6.2 Estudio alérgico. Casos positivos.....	71
6.2.1 Tipos de reacción.	73
6.2.2 Pruebas cutáneas intraepidérmicas ("prick").	76
6.2.3 Pruebas cutáneas intradérmicas (ID).....	81
6.3 Provocación con betalactámicos alternativos (cefalosporinas de 2ª y 3ª generación).....	87
7 CONCLUSIONES	92
8 BIBLIOGRAFÍA	94

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

6 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42
--	---------------------------



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

7 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

1 INTRODUCCIÓN.

La familia de los antibióticos betalactámicos (BL) está formada por antibióticos naturales y semisintéticos que inhiben, fundamentalmente, algún paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. Según su estructura química, se clasifican en dos clases mayores: las penicilinas y las cefalosporinas, y en cuatro clases menores, monobactámicos, carbapenémicos, oxacefémicos y clavámicos (1).

Las propiedades bactericidas de los mohos fueron empleadas en muchas épocas y culturas diferentes. Hay precedentes en la Grecia clásica y la India, en los ejércitos de Ceilán del siglo II y en culturas tradicionales de diferentes regiones como Serbia, China o Rusia y los nativos de Norteamérica. A este conocimiento se llegó mediante la observación y la experiencia. Se aplicaban alimentos enmohecidos o tierra que contuviera hongos en las heridas de guerra. Los médicos árabes, desde al menos el siglo VIII, utilizaban la pasta blanca que se formaba en los arneses de cuero de los burros de carga para curar infecciones. Durante el siglo XVII, el tratamiento con hongos fue incluido en los registros de farmacia por farmacólogos y herboristas ingleses como John Parkington.

Robert Koch, a finales del siglo XIX, investiga los microorganismos como agentes causantes de enfermedad, lo que lo lleva a descubrir en 1876 el agente causal específico del carbunco, *Bacillus anthracis*, y a enunciar sus célebres postulados. Posteriormente, Paul Ehrlich, que había trabajado en Berlín con Koch, desarrollaría el concepto de "bala mágica" o "Magische Kugel", refiriéndose así a aquellos productos químicos que pudieran eliminar de forma selectiva a los gérmenes (2). En 1909 consiguió sintetizar el llamado compuesto nº. 606, más tarde conocido como Salvarsán, que mostró eficacia para tratar la sífilis. Muchos otros investigadores observaron, al mismo tiempo o poco después, que los mohos ejercían una acción bactericida tanto in vivo como in vitro.

Este descubrimiento influyó en Alexander Fleming, a quien se atribuye el descubrimiento

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

8 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

de la penicilina en 1928 (3,4). Unos años antes, en 1922, ya había descubierto las capacidades antibacterianas de la lisozima.

Fue un antiguo alumno de Fleming en el año 1930, el patólogo inglés Cecil George Paine, quien realizó la primera demostración de que la penicilina era útil para la medicina. Intentó primero tratar la sicosis, pero sin obtener éxito. Sin embargo, aplicó el filtrado en neonatos para tratar la oftalmía neonatal obteniendo su primera cura el 25 de noviembre de 1930. La primera demostración de que la penicilina era útil para la medicina la llevó a cabo en 1930 el patólogo inglés Cecil George Paine, antiguo alumno de Fleming, que intentó tratar la sicosis, pero sin éxito, probablemente porque el medicamento no era administrado con suficiente profundidad. Sin embargo, logró tener éxito aplicando el filtrado en neonatos para el tratamiento de la oftalmía neonatal, logrando su primera cura el 25 de noviembre de 1930, en un adulto y tres bebés.

Aunque estos resultados no serían publicados, influyeron en Howard Walter Florey, que fue compañero de Paine en la Universidad de Sheffield. Este último, se interesó inicialmente por la lisozima, y posteriormente por el segundo descubrimiento de Fleming, la penicilina. Formó un gran equipo con personalidades de talla mundial y una ingente cantidad de recursos en la escuela de patología Sir William Dunn en Oxford, logrando una capacidad de procesado que superaba los 500 litros de cultivo semanales.

En 1939, el bioquímico Heatley logró purificar la penicilina. Para ello utilizó grandes volúmenes de filtrado mediante un sistema de contracorriente y extracción por amilacetato. La utilización de la cromatografía en columna de hidróxido de aluminio por Edward Abraham terminó de eliminar las impurezas restantes. Más tarde, se probaría la sustancia en ratones con infección estreptocócica, siendo el agente de policía Albert Alexander el primer humano tratado con la penicilina purificada en el Hospital John Radcliffe, el 12 de febrero de 1941. El tratamiento no evitó el fallecimiento del paciente, probablemente porque no se le pudo administrar una cantidad suficiente del antibiótico (5).

La penicilina G o bencilpenicilina fue el primer antibiótico empleado ampliamente en

2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

9 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

medicina; Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey crearon un método para producir el fármaco en masa y obtendrían el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1945 junto con Alexander Fleming (3,4).

Actualmente, las penicilinas son empleadas profusamente en el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias sensibles. La mayoría de las penicilinas son derivados del ácido 6-aminopenicilánico, difiriendo entre sí según la sustitución en la cadena lateral de su grupo amino.

Existe una gran diversidad de penicilinas. Algunas especies de hongos del género *Penicillium* sintetizan de forma natural penicilinas, como el primer tipo aislado, la penicilina G. No obstante, debido a la aparición de resistencias, se han desarrollado otras familias siguiendo básicamente dos estrategias: la adición de precursores para la cadena lateral en el medio de cultivo del hongo productor, lo que se traduce en la producción de penicilinas biosintéticas; y la modificación química de la penicilina obtenida por la fermentación biotecnológica, lo que da lugar a las penicilinas semisintéticas(6).

Las penicilinas difieren entre sí según su espectro de acción. Por ejemplo, la bencilpenicilina es eficaz contra bacterias Gram positivas como estreptococos y estafilococos, y Gram negativas, como gonococos y meningococos, pero debe administrarse por vía parenteral debido a su sensibilidad al pH ácido del estómago. La fenoximetil penicilina es, en cambio, resistente a este pH y puede administrarse por vía oral. La ampicilina, además de mantener esta resistencia, es eficaz contra otras bacterias Gram negativas como *Haemophilus*, *Salmonella* y *Shigella*(1).

Las penicilinas son los antibióticos menos tóxicos. No obstante, no están exentos de reacciones adversas y pueden provocar reacciones alérgicas. Además de sus propiedades antibacterianas, la penicilina es un efectivo antídoto contra los efectos del envenenamiento por α -amanitina, uno de los aminoácidos tóxicos de los hongos del género *Amanita*(7).

Las cefalosporinas son muy semejantes a las penicilinas, aunque con variaciones en su estructura química, lo que las hace más estables ante muchas betalactamasas bacterianas y.

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

10 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

por lo tanto, tienen un mayor espectro de acción. La primera cefalosporina fue aislada de cepas del hongo *Cephalosporium acremonium* de una alcantarilla en Cerdeña en 1948 por el científico italiano Giuseppe Brotzu, que descubrió que estas cepas producían una sustancia eficaz contra *Salmonella typhi*. Del líquido de cultivo del hongo, se obtuvieron tres antibióticos diferentes, denominados P (contra grampositivos), N (contra gram negativos y positivos) y C (parecido al N, pero de menor potencia). La cefalosporina C fue aislada en la Escuela de Patología "Sir William Dunn" de la Universidad de Oxford y una molécula más eficaz derivada fue comercializada por la compañía Eli Lilly en la década de los sesenta (1,8).

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

En los últimos años, se ha mejorado el proceso de producción de los BL, limitando la cantidad de productos contaminantes, disminuyendo no sólo su alergenidad, sino también su inmunogenicidad. Sin embargo, el número de reacciones alérgicas no ha disminuido de forma paralela y esto es, probablemente, debido a que el número de sujetos expuestos a estos fármacos ha aumentado y a la variedad en la estructura química de los BL, necesaria para aumentar su espectro antibiótico, lo que implica la aparición de nuevos determinantes antigénicos que pueden ser reconocidos por el sistema inmune. Dadas las similitudes químicas entre las diferentes familias de BL, existe la posibilidad de reactividad cruzada entre ellas (por ejemplo, entre penicilinas y cefalosporinas). Determinar la existencia de esta reactividad cruzada en pacientes alérgicos a penicilinas resulta de vital importancia a la hora de decidir posibles alternativas terapéuticas (9).

3 OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de alergia a penicilinas en las unidades de alergia a Medicamentos del Hospital Ntra Sra de Candelaria de Tenerife. Los objetivos específicos son:

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

11 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

- Conocer la prevalencia real de la alergia a penicilina en la población estudiada.
- Determinar el tipo de reacciones más frecuentes en nuestros pacientes.
- Determinar la correlación entre la clínica y los resultados de las pruebas diagnósticas.
- Conocer la tolerancia a BL alternativos en los pacientes diagnosticados de alergia a penicilinas.

4 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

4.1 Clasificación y estructura química de las penicilinas.

Todos los antibióticos betalactámicos se caracterizan por poseer un anillo común de 4 carbonos (el anillo betalactámico). En el caso de las penicilinas, cuya estructura química esencial fue descubierta por Dorothy Crowfoot Hodgkin entre 1942 y 1945, este anillo está unido a un anillo tiazolidínico de 5 carbonos, constituyendo así el núcleo 6-aminopenicilánico. Las cefalosporinas, además del anillo betalactámico, poseen un anillo de dihidrotiazina. Los carbapenems poseen un anillo de 5 carbonos diferente del de las penicilinas y los monobactams tan solo poseen el anillo betalactámico (Figura 1). Todos los betalactámicos poseen, al menos, una cadena lateral, que es responsable de las diferencias de cada grupo. Es importante reseñar que diferentes betalactámicos pueden tener cadenas laterales idénticas, como ocurre entre la amoxicilina y el cefadroxilo, o entre diferentes cefalosporinas(1,8–10).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

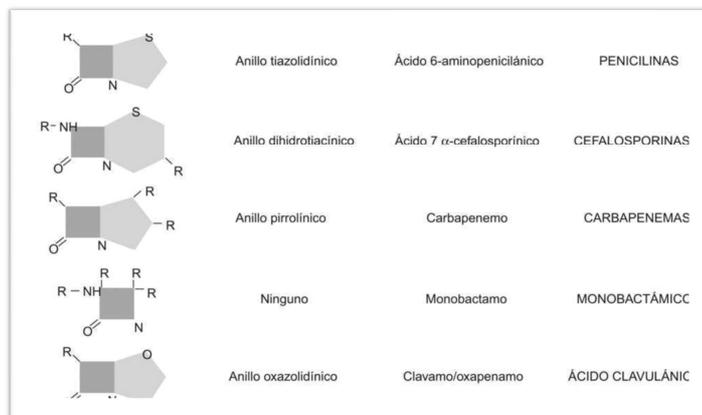


Figura 1. Estructura química de los betalactámicos (11).

Las penicilinas se clasifican en: naturales (Penicilina G y V) y semisintéticas, que incluyen las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), las resistentes a betalactamasas (metilina, cloxacilina), antipseudomonas (carboxi y ureidopenicilinas) y resistentes a betalactamasas de gram negativos (temocilina)(12,13).

Las cefalosporinas son agrupadas en grupos llamados "generaciones" por sus características antimicrobianas. Las primeras cefalosporinas fueron agrupadas en la "primera generación" mientras que más adelante, cefalosporinas de espectro extendido fueron clasificadas como cefalosporinas de segunda generación. Cada nueva generación de cefalosporinas tiene más potencia frente a bacterias gram-negativas, características antimicrobianas perceptiblemente mayores que la generación precedente; actualmente se diferencian cinco generaciones de cefalosporinas. Cabe destacar que las cefalosporinas de primera generación tienen mayor espectro de acción ante estafilococo y estreptococo que las generaciones más recientes (9,14,15).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

4.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del crecimiento de las bacterias sensibles mediante la inactivación de enzimas localizadas en la membrana celular bacteriana, las cuales intervienen en la tercera etapa de la síntesis de la pared celular. Es durante esta etapa que los filamentos lineales de peptidoglicano se entrecruzan formando un polímero similar a una "red de pesca", que rodea la célula bacteriana y le confiere estabilidad osmótica en el entorno hipertónico del paciente infectado. Los BL inhiben no solo una, sino una familia de enzimas relacionadas (entre 4 y 8), cada una de ellas implicadas en diferentes aspectos de la síntesis de pared celular. Estas enzimas pueden detectarse por su unión covalente con penicilinas marcadas radiactivamente (u otros BL), por lo que se denominan "proteínas de unión a penicilinas" (PBPs por sus siglas en inglés). Las diferentes PBPs parecen tener diferentes funciones para la bacteria. Como ejemplo, PBP2 en *Escherichia coli* es importante para mantener la forma del bacilo, mientras que PBP3 participa en la división celular.

Diferentes antibióticos BL pueden unirse e inhibir preferentemente ciertas PBPs por encima de otras. Así, diferentes agentes pueden producir efectos característicos en la morfología bacteriana y tener diferente efectividad inhibiendo el crecimiento bacteriano o provocando la muerte del microorganismo.

Los BL son generalmente bactericidas. El mecanismo por el que se produce la muerte celular es una consecuencia indirecta de la inhibición de la síntesis de la pared celular. Las enzimas que regulan la autólisis del peptidoglicano están normalmente presentes en la pared celular bacteriana, pero están estrictamente reguladas para permitir la ruptura del peptidoglicano solo en determinados puntos. La inhibición de la síntesis de la pared celular conduce a la activación del sistema autolítico a través de un sistema de dos componentes VncR/S, lo cual inicia el programa de muerte celular. Ciertas bacterias carecen de estas enzimas autolíticas o tienen mutaciones en los genes reguladores; estas cepas muestran el fenómeno de "tolerancia" a los antibióticos BL, es decir, su crecimiento es inhibido por el fármaco, pero no mueren.

7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

14 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Existen tres mecanismos generales de resistencia a antibióticos, incluidos los betalactámicos: disminución de la penetración, alteración de la diana terapéutica e inactivación por enzimas bacterianas (betalactamasas).

4.3 EFECTOS ADVERSOS

4.3.1 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Se define como cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de la dosis de un fármaco normalmente usado en un ser humano para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades, incluyendo los efectos no terapéuticos con excepción de abuso de los mismos, sobredosis accidental y fracaso terapéutico.

Clasificación de las RAM.

Por su utilidad clínica y epidemiológica, una de las clasificaciones más aceptadas actualmene es la propuesta por Rawlins y Thompson. Según ésta, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son por efectos farmacológicos normales, pero aumentados (tipo A, previsibles) y las que son por efecto farmacológico totalmente anormal e inesperado (tipo B, imprevisibles) (16).

Las previsibles o tipo A.

Son las más frecuentes, 80-90 %, dosis dependientes, pueden ser consecuencia de efectos farmacológicos directos e indirectos y afectan a individuos "normales". Dentro de este grupo de reacciones se incluyen:

Sobredosis/toxicidad: efecto farmacológico tóxico de un medicamento, en relación directa con su concentración en el organismo, dependiente de un exceso de dosis, de una reducción de su excreción o de ambas. Por ejemplo, la depresión respiratoria por sedantes o la sordera por aminoglucósidos (17).

Efectos colaterales: se deben a una o varias de las múltiples acciones farmacológicas de un medicamento, terapéuticamente no deseadas, pero inevitables y que se producen a dosis normales. Constituyen las RAM más frecuentes. Por ejemplo, una taquicardia tras la inyección de adrenalina.

8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

15 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Efectos secundarios o indirectos: son la consecuencia indirecta de la acción farmacológica principal del medicamento. Implican efectos farmacológicos indeseables, a las dosis recomendadas (osteoporosis por corticoides) (17).

Interacción farmacológica: son consecuencia de la acción de un fármaco sobre la eficacia o toxicidad de otro fármaco. Un fármaco puede alterar la fisiología normal del paciente (absorción, distribución, metabolismo, excreción renal) y modificar su respuesta frente a otro u otros fármacos (inducción enzimática por un medicamento que altera el metabolismo de otro). La interacción de un fármaco puede dar lugar a la aparición de RAM por el fármaco sobre el que interacciona (16).

Imprevisibles o tipo B.

Habitualmente no dependen de la dosis del fármaco y afectan solamente a determinados individuos. La predisposición individual para presentar estas reacciones depende de características genéticas en individuos susceptibles (idiosincrasia, intolerancia), o de la posibilidad de desarrollar una respuesta inmunológica o no inmunológica (hipersensibilidad, en ocasiones también asociada a factores genéticos). Estas reacciones, en muchos casos graves, limitan el uso de fármacos que, por otra parte, son eficaces, y causan la retirada de fármacos tras su comercialización. Este tipo de reacciones se pueden subdividir en:

- **Idiosincrasia** Es una respuesta cualitativamente anormal a un fármaco, distinta de las acciones farmacológicas del mismo, en las que están involucradas alteraciones genéticas relacionadas con deficiencias metabólicas o enzimáticas y no implican un mecanismo inmunológico. Pueden corresponder a una alteración de la farmacocinética o de la farmacodinamia del medicamento implicado (17). Un ejemplo sería la anemia hemolítica inducida por primaquina en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El mecanismo de la mayoría de las reacciones idiosincrásicas es desconocido.
- **Intolerancia.** Es un fenómeno de toxicidad farmacológica producido con pequeñas dosis e incluso dosis subterapéuticas de un medicamento, que aparece solo en determinadas personas, aquellas que tienen una sensibilidad exagerada a los efectos farmacológicos

9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

16 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

del fármaco implicado y/o una alteración en su metabolismo (17). Ejemplos de intolerancia son los individuos que desarrollan tinnitus tras la toma de una única dosis de ácido acetil salicílico (AAS) o la menor respuesta a los betabloqueantes que tienen los pacientes hipertensos de raza negra.

- Reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad son RAM, producidas por principios activos y excipientes, que se presentan clínicamente con signos y síntomas que difieren de los efectos farmacológicos del medicamento. Están mediadas por mecanismos inmunológicos u otros tipos de mecanismos y afectan solamente a individuos susceptibles. Como el resto de las reacciones de tipo B, habitualmente no dependen de la dosis del fármaco y la mayoría son impredecibles. Representan solo entre un 10 y un 15% de las RAM (18,19). Afectan al 7-10% de la población general, por lo que constituyen un importante problema de salud pública (16). Aunque la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad son independientes de la dosis, algunas reacciones son dosis dependientes (AINE, anticonvulsivantes, alopurinol). Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos pueden ser alérgicas y no alérgicas.

➤ Reacciones de HS no alérgicas. Imita una reacción alérgica pero la liberación de mediadores desde los mastocitos y basófilos no se produce como consecuencia de un mecanismo inmunológico. Antiguamente se denominaban reacciones anafilactoides o pseudoalérgicas, pero estos términos están actualmente desaconsejados por los consensos internacionales (16,20).

➤ Reacciones de HS alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos con base inmunológica son las reacciones alérgicas a fármacos o alergia a fármacos (16,21). Suponen el 6-10% de todas las RAM, pero incluyen muchas de las RAM graves y el 10% de ellas pueden ser mortales. se caracterizan por estar mediadas por mecanismos inmunológicos. Esto implica que son específicas del fármaco inductor, remiten al suspenderlo, son reproducibles con la reintroducción del mismo (22), requieren una exposición previa

10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

17 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

(sensibilización) a ese fármaco y puede existir hipersensibilidad cruzada con otras sustancias de estructura química similar (17). Adicionalmente, tienen las características propias de las RAM tipo B: habitualmente impredecibles y generalmente independientes de la dosis. Pueden estar producidas por cualquiera de los cuatro mecanismos descritos por Gell y Coombs (16).

4.3.2 Clasificación de Gell y Coombs de las reacciones de hipersensibilidad.

La hipersensibilidad clásicamente se refiere a una reacción inmunitaria exacerbada que produce un cuadro patológico, pudiendo comprometer la vida del individuo. Las reacciones de hipersensibilidad requieren que el individuo haya sido previamente sensibilizado, es decir, que haya sido expuesto al menos una vez a los antígenos en cuestión. La clasificación en cuatro grupos distintos fue propuesta por P. H. G. Gell y Robin Coombs en 1963 (Tabla 1). En la década de 1930 Coombs sistematizó estas reacciones de acuerdo al tiempo que demoraba la aparición de los síntomas y la dosis de desafío. Esta clasificación no solamente apuntaba a la cinética de las reacciones, sino también a los mecanismos involucrados, y ha sido fundamental para orientar la terapia y conocer los mecanismos (23).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Tipo de hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios	Mecanismos de lesión y enfermedad	Ejemplos
Hipersensibilidad inmediata: tipo I (Alergia)	Anticuerpo IgE	Mastocitos y sus mediadores (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citocinas)	Anafilaxia Asma alérgica
Mediada por anticuerpos: tipo II	Anticuerpos IgG o IgM contra antígenos de la superficie celular o la matriz extracelular	Opsonización, fagocitosis, reclutamiento y activación de leucocitos mediados por el complemento y el receptor del Fc	Anemia hemolítica autoinmune Eritroblastosis fetal Miastenia gravis
Mediada por inmunocomplejos: tipo III	Inmunocomplejos circulantes formados por antígenos y anticuerpos IgM o IgG	Reclutamiento y activación de leucocitos mediados por el complemento y el receptor del Fc	Enfermedad del suero Lupus eritematoso sistémico
Mediada por linfocitos T: tipo IV	Linfocitos T CD4 (HS retardada) Linfocitos T CD8 (citólisis mediada por linfocitos T)	Activación de macrófagos, inflamación mediada por citocinas. Muerte directa de la célula diana, inflamación mediada por citocinas.	Dermatitis de contacto Test de Mantoux Esclerosis múltiple

Tabla 1. Clasificación de Gell y Coombs de las reacciones de hipersensibilidad(23).

De todos estos tipos, es la hipersensibilidad inmediata el principal objeto de estudio de esta tesis.

De modo general, estas reacciones ocurren, dependiendo de la vía de administración del fármaco, en pocos minutos (parenteral) o hasta una hora (oral). Requieren que el fármaco o hapteno conjugado a una molécula transportadora interaccione de forma específica a varias inmunoglobulinas E (IgE) unidas a receptores de alta afinidad (FcεR1) en la superficie de basófilos circulantes y/o mastocitos tisulares. En una primera fase (sensibilización), el conjugado fármaco-proteína es captado por una célula presentadora de antígeno (CPA) y presentado a los linfocitos T. Los linfocitos T interactúan con los linfocitos B a través de moléculas de coestimulación y de la producción de IL-4 e IL-13, induciendo la proliferación de linfocitos B y la síntesis de IgE específica (Figuras 2 y 3), que se unirá a los receptores de alta afinidad, presentes en mastocitos y basófilos. En una segunda exposición al fármaco, el conjugado se une a dos o más moléculas de IgE adyacentes en la superficie de mastocitos y/o basófilos, produciendo su activación y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

desgranulación. Dicha desgranulación conduce a la liberación de mediadores, que pueden ser presintetizados (histamina, triptasa, quimasa o heparina) o sintetizados de novo (prostaglandina D2 y leucotrienos) que serían los responsables, en último término, de las manifestaciones clínicas, que abarcan todo el espectro que va desde la urticaria hasta la anafilaxia (24).

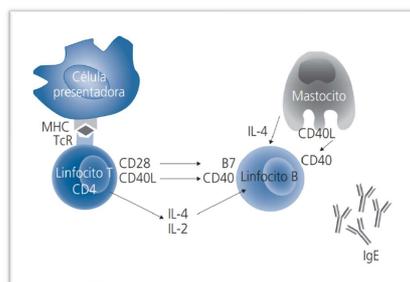


Figura 2: Producción de IgE (16)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

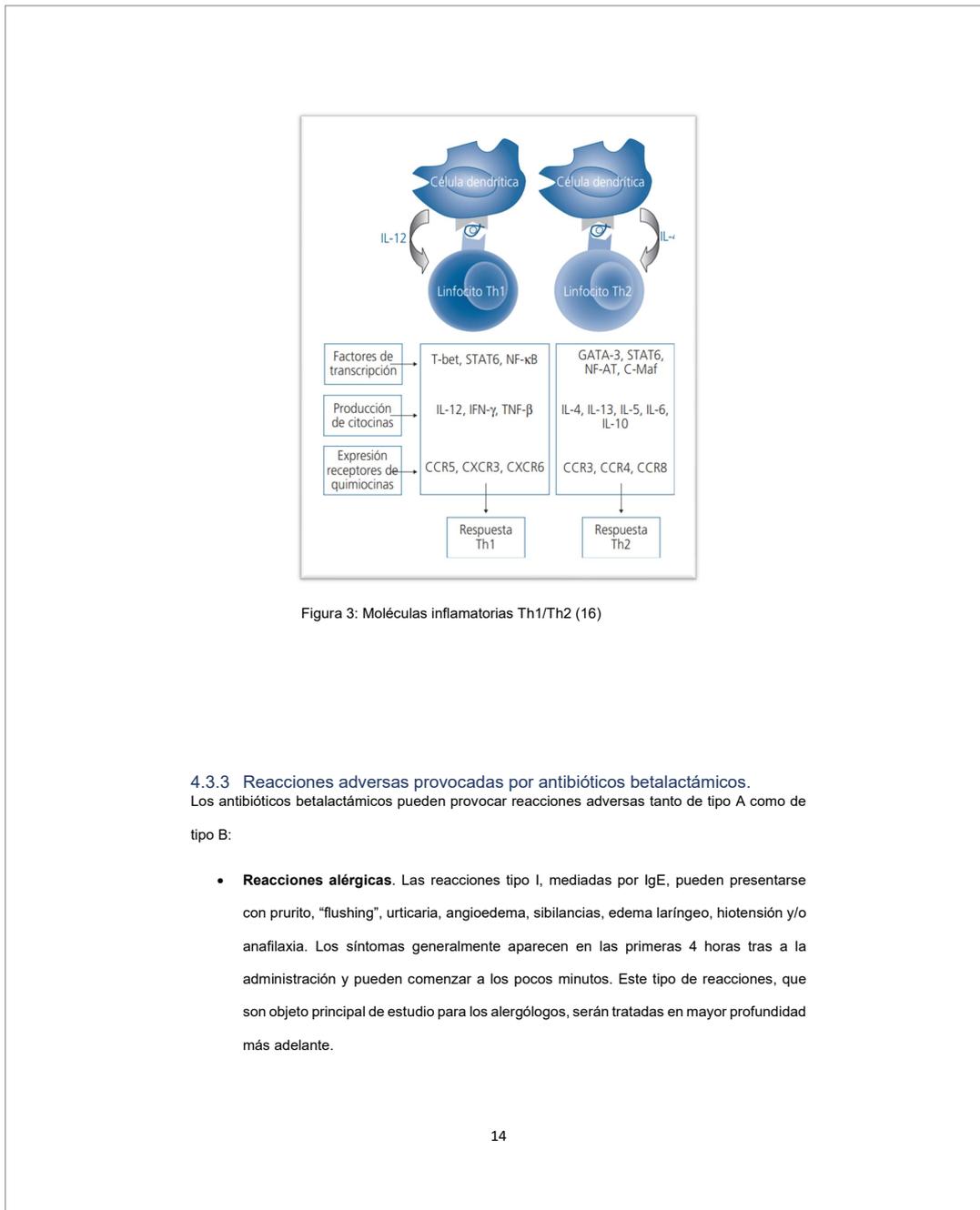


Figura 3: Moléculas inflamatorias Th1/Th2 (16)

4.3.3 Reacciones adversas provocadas por antibióticos betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos pueden provocar reacciones adversas tanto de tipo A como de tipo B:

- **Reacciones alérgicas.** Las reacciones tipo I, mediadas por IgE, pueden presentarse con prurito, "flushing", urticaria, angioedema, sibilancias, edema laríngeo, hipertensión y/o anafilaxia. Los síntomas generalmente aparecen en las primeras 4 horas tras a la administración y pueden comenzar a los pocos minutos. Este tipo de reacciones, que son objeto principal de estudio para los alergólogos, serán tratadas en mayor profundidad más adelante.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3705575	Código de verificación: 34vPzeRw
Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42

- **Enfermedad del suero.** La enfermedad del suero es una reacción tardía caracterizada por fiebre, "rash" (generalmente urticaria), adenopatías, artritis y ocasionalmente glomerulonefritis. Se asocia con inmunocomplejos circulantes y se han comunicado casos con todos los betalactámicos. Los antibióticos betalactámicos son también capaces de causar fiebre medicamentosa.

- **Reacciones dermatológicas.** Los BL pueden provocar la aparición de una gran variedad de erupciones cutáneas:
 - Exantema morbiliforme: la forma más común y leve.
 - Eritema Multiforme: es una erupción aguda que presenta las características lesiones "en diana" y hallazgos histológicos compatibles; cuando se afectan también las mucosas, la reacción se denomina Síndrome de Stevens-Johnson.
 - Dermatitis exfoliativa: es una alteración cutánea severa con eritema generalizado y descamación.
 - Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET): reacción aguda grave con eritema intenso de toda la superficie de la piel y desprendimiento de la epidermis.
 - Angeítis por hipersensibilidad: vasculitis de pequeños vasos que implica a las vénulas de la piel y se caracteriza por una púrpura palpable.
 - Fotosensibilidad.

- **Reacciones neurológicas.** Los betalactámicos son los antibióticos que más comúnmente causan encefalopatía. La neurotoxicidad por penicilina se caracteriza por cambios en el nivel de conciencia (somnia, estupor o coma) con hiperreflexia generalizada, mioclonías y convulsiones. Este síndrome aparece con altas dosis de penicilina (> 20 millones de unidades al día), especialmente en pacientes con enfermedad renal o si existe una enfermedad neurológica previa. Esta neurotoxicidad puede complicar el manejo de pacientes con meningitis bacteriana. Altas dosis de betalactámicos (sobre todo penicilinas, cefalosporinas de 4ª generación e imipenem) pueden provocar convulsiones. La neurotoxicidad del imipenem se correlaciona con altas dosis, disfunción renal o enfermedad del Sistema Nervioso Central subyacente. El

15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

22 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

22 / 114

cefepime también ha sido asociado con convulsiones, particularmente si se asocia a afectación renal.

- **Reacciones pulmonares.** Los BL pueden causar ocasionalmente el síndrome de infiltrados pulmonares con eosinofilia (PIE) que tiene un inicio abrupto con fiebre, escalofríos, disnea, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. También pueden provocar lupus, con manifestaciones que incluyen serositis (efusión pleural o pericarditis), fiebre y neumonía.
- **Reacciones gastrointestinales.** La diarrea es una complicación inespecífica frecuente del tratamiento con antibióticos, especialmente con ampicilina o amoxicilina por vía oral. Todos los antibióticos pueden predisponer a la colitis por *Clostridium difficile*, con la ampicilina como un betalactámico comúnmente implicado.
- **Reacciones hepatobiliares.** Las penicilinas semisintéticas como la oxacilina pueden provocar hepatitis por hipersensibilidad acompañada por fiebre, rash y eosinofilia, sobre todo a dosis altas. La ceftriaxona puede producir barro biliar y pseudocolelitiasis, sobre todo en niños.
- **Reacciones renales.** Pueden producirse diferentes tipos de afectación renal, tales como la glomerulonefritis, que puede aparecer asociada a la aneftis por hipersensibilidad y la enfermedad del suero, el daño renal agudo, que se ha asociado a la asociación de piperacilina-tazobactam y vancomicina, y la nefritis alérgica intersticial, relacionada sobre todo con la metilicina y la nafcilina, y que se caracteriza por fallo renal agudo frecuentemente severo, hematuria, proteinuria y piuria asociado a fiebre y eosinofilia periférica. La eosinofilia es muy característica pero no siempre está presente. Las cefalosporinas pueden aumentar la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Las penicilinas antiPseudomona, especialmente la ticarcilina (que es una sal disódica) pueden producir sobrecarga de sodio y alcalosis hipocalémica.

16

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

23 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

23 / 114

- **Reacciones hematológicas.** Los BL pueden provocar una destrucción inmunológicamente mediada de los leucocitos polimorfonucleares, que se caracteriza por la aparición abrupta de neutropenia con fiebre, rash y eosinofilia. De forma similar, pueden producir anemia hemolítica, normalmente con terapias prolongadas a altas dosis y con signos de hipersensibilidad generalmente ausentes. Este tipo de antibióticos también se ha relacionado con trombocitopenia aguda inmune, con el recuento de plaquetas normalizándose generalmente en dos semanas tras la suspensión del fármaco. La ticarcilina a altas dosis también puede provocar disfunción plaquetaria. La supresión de la flora intestinal puede contribuir a una deficiencia de la vitamina K.

4.4 REACCIONES ALÉRGICAS A LAS PENICILINAS.

4.4.1 Datos epidemiológicos.

Según los datos de Alergológica 2015, los betalactámicos continúan siendo los principales responsables de las consultas por reacciones alérgicas a los medicamentos (39,6 % de las consultas. La amoxicilina continúa siendo responsable de un tercio de las consultas y de aproximadamente el 69.1 % de las reacciones causadas por los betalactámicos, mientras que la penicilina representaba el 21.9 % de las reacciones a los BL (Tabla 1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

	Alergológica 2015	Alergológica 2005	Alergológica 1992
Total	39,6	47,0	55,0
Penicilina	8,7	13,0	28,0
Amoxicilina	27,4	29,0	25,0
Otros derivados de penicilina	0,9	3,0	
Cefalosporinas	3,4	2,0	2,0
Ac. Clavulánico	11,7		
Carbapenemes	0,4		
AINE	37,0	29,0	24,0
Pirazolonas	9,6	10,0	16,0
Anestésicos locales	5,3	6,0	3,0
Quinolonas	4,3	3	1
Sulfamidas	1,1	3	7
Macrólidos	3,2	3	3
Aminoglucósidos	1,1	2	3
Contrastes yodados	4,2	2	<1
Tetraciclinas	0,2	1	3
Vitaminas	0,4	1	1
Hormonas	0,2	1	
Hemoderivados	0,9	1	<1
Anestésicos generales	0,8	1	1
Otros	17,7	11	9

Figura 4: Medicamentos causantes de reacciones en las consultas de Alergología (25)

4.4.2 Factores de riesgo.

Pueden ser dependientes del fármaco, siendo en este caso el principal factor de riesgo haber presentado una reacción previa con ese fármaco o con otros estructuralmente relacionados. En general, los regímenes terapéuticos intermitentes y con dosis bajas favorecen el desarrollo de sensibilización mediada por IgE. Mientras que las dosis altas y los tratamientos prolongados incrementan el riesgo de reacciones tipos II y III. Los antibióticos betalactámicos son, junto con los AINEs, el fármaco más frecuentemente implicado en las reacciones de tipo I, así como en las reacciones de hipersensibilidad celular.

Existen también factores dependientes del paciente. Las reacciones ocurren en un pequeño porcentaje de los individuos tratados. Son más frecuentes en adultos que en niños o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

ancianos y predominan en mujeres con una proporción de 2:1 con respecto a los varones. Algunos casos se asocian a atopía, a factores genéticos (alelos HLA, especialmente HLA-B), a una inherente predisposición para reaccionar a múltiples fármacos no relacionados (síndrome de alergia múltiple a fármacos) y a patología concomitante (lupus eritematoso sistémico, pacientes con VIH, asma/poliposis nasosinusal) o intercurrente (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o herpes virus, principalmente HHV-6). En el caso particular de los antibióticos BL, no se ha encontrado asociación con la atopía o con determinados alelos HLA, al menos hasta la fecha (16,26).

4.4.3 Rutas de degradación y formación de determinantes antigénicos de penicilinas y cefalosporinas.

Todas las penicilinas contienen un anillo β -lactámico, un anillo de tiazolidina y una cadena lateral unida al anillo BL. La característica básica del anillo BL es que es de naturaleza reactiva y no requiere metabolismo previo. Esto se debe a que su estructura es inestable y se abrirá rápidamente en solución, lo que hará que el grupo carbonilo forme un enlace amida con el grupo amino del residuo de lisina en las proteínas cercanas. Clásicamente, se cree que el 95% de las moléculas de penicilina se unen a las proteínas de esta manera, por lo que el epítipo formado, bencilpenicilina (BPO), se denomina determinante antigénico principal de las penicilinas. Dicho determinante se ha sintetizado combinándolo con una molécula transportadora, débilmente inmunogénica, la polilisina, para formar el conjugado bencilpeniciloil-polilisina (PPL), que está actualmente disponible comercialmente y que se utiliza de forma habitual en la realización de pruebas cutáneas.

Además del BPO, existen otros múltiples determinantes menores, que también se forman y que son capaces de producir respuestas mediadas por IgE en humanos. Dada su importancia, cuando se estudian pacientes con reacciones alérgicas a los BL en las pruebas cutáneas, además del PPL, se ha utilizado la mezcla de determinantes menores (MDM). La MDM, que se desarrolló y analizó originalmente, consistía en bencilpenicilina, su producto de hidrólisis alcalina, el bencilpeniciloato, y su producto de hidrólisis ácida, el bencilpeniloato (9), y los sujetos alérgicos a las penicilinas tienen una menor tasa de reacción frente a ellos que frente al PPL.

19

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

26 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

26 / 114

Posteriormente, y tras su retirada del mercado y nueva comercialización, la composición de los determinantes menores ha sufrido diferentes modificaciones tal y como se detallan en el apartado de pruebas cutáneas.

A pesar de que gran parte de los trabajos publicados apuntaban al grupo BPO como determinante fundamental, desde el principio se sabía que algunas penicilinas eran más inmunógenas que otras. Atsumi et al., demostraron que los anticuerpos frente al BP producidos in vitro podían dividirse en grupos bien diferenciados según sus especificidades (27). Posteriormente, Nishida y cols., señalaron que la variabilidad de la estructura química de la cadena lateral y las sustituciones en el benceno contribuían, de forma importante, al reconocimiento del anticuerpo (28). De Haan evidenció, mediante la producción de anticuerpos monoclonales frente al BP, la existencia de al menos tres determinantes antigénicos en dicha estructura: el anillo de tiazolidina, la cadena lateral y el nuevo determinante antigénico (29). La cadena lateral es la estructura que marcará las diferencias entre las distintas penicilinas, y el nuevo determinante antigénico se define como la estructura química formada por la unión entre el grupo carbonilo del anillo BL con un grupo amino de una proteína transportadora. Este último epítipo es común para todos los BL que se unan a proteínas.

Mediante la producción de anticuerpos monoclonales frente a una aminopenicilina, la amoxicilina (AX), se ha puesto de manifiesto que, si bien la estructura de la cadena lateral es la que induce la mayor parte de los anticuerpos, para que exista un reconocimiento óptimo se necesitan, además, otras estructuras de los antibióticos, indicando que los determinantes antigénicos no están tan bien definidos como anteriormente se había descrito. A partir de estudios de inhibición, los patrones de reconocimiento de estos anticuerpos se pueden agrupar en: anticuerpos selectivos frente a la cadena lateral de la AX, anticuerpos que reconocen de forma selectiva la cadena lateral de la AX pero necesitan de parte de la región nuclear de la molécula para tener un reconocimiento óptimo, anticuerpos que reconocen la cadena lateral de la AX con reactividad cruzada con la de otras penicilinas y cefalosporinas, y anticuerpos que reconocen la región nuclear del antibiótico, con lo que se produce una reactividad cruzada entre los diferentes BL(30,31). Estos patrones de reconocimiento se han confirmado igualmente en una población de pacientes con reacción inmediata a penicilinas (32). En la actualidad, la AX se

20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

27 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

27 / 114

puede considerar el determinante más importante en el diagnóstico de pacientes con reacciones alérgicas a penicilinas, siendo necesario su utilización en las pruebas cutáneas.

El conocimiento que tenemos en la actualidad sobre el metabolismo y la degradación de las cefalosporinas es más limitado que en el caso de las penicilinas. Cefalosporil, un producto metabolizado de la cefalosporina es inestable y sufre múltiples fragmentaciones del anillo dihidrotiazina, por lo que los determinantes hapténicos son desconocidos. No existe, por lo tanto, una "mezcla de determinantes menores" consistente en un anillo betalactámico parcialmente fragmentado para las cefalosporinas. Sin embargo, aunque la cadena lateral R2 puede desaparecer, la cadena lateral R1 suele mantener su estructura intacta y es el principal factor para la reactividad cruzada entre cefalosporinas y penicilinas (33)

4.4.4 Clasificación de las reacciones alérgicas.

De forma clásica, las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos se han basado en el intervalo de tiempo transcurrido entre la toma del medicamento y la aparición de la reacción (9,34):

- Inmediatas. En la primera hora tras la administración del fármaco. Suelen estar mediadas por anticuerpos IgE específicos. Las manifestaciones clínicas más comunes son la anafilaxia, urticaria-angioedema y síntomas respiratorios.
- Aceleradas. Entre 1 y 72 horas tras la administración del fármaco. El mecanismo no está suficientemente aclarado. Pueden manifestarse con urticaria-angioedema, edema laríngeo y sibilancias.
- Tardías. A partir de 72 horas desde la toma del fármaco, incluso varias semanas después. Suelen estar mediadas por linfocitos T. La clínica es muy variada, desde la aparición de un exantema cutáneo hasta cuadros más graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la dermatitis exfoliativa, aunque, afortunadamente, la mayoría son relativamente benignas como urticarias o exantemas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Dado que la mayoría de las reacciones están mediadas por mecanismos dependientes de IgE o de linfocitos T, desde un punto de vista más práctico se ha propuesto considerar reacciones inmediatas a las que suceden como máximo una hora tras la toma del fármaco y agrupar las aceleradas y tardías como "no inmediatas" (9).

4.4.5 Reacciones inmediatas

Son reacciones poco frecuentes. No obstante, constituyen el porcentaje de estudio más alto en los servicios de alergología. Están mediadas por anticuerpos IgE específicos. La historia clínica, con una descripción detallada de los síntomas, resulta crucial en la evaluación de estos pacientes. Es fundamental conocer el tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el tipo de síntomas. La urticaria se define como la aparición de habones pruriginosos, rápidamente transitorios, rodeados de una zona de eritema y que ocurre en cualquier zona de la superficie corporal, y se considera una anafilaxia cuando aparecen dos o más de los siguientes síntomas: picor sistémico o palmo-plantar, eritema generalizado, dificultad respiratoria o al tragar, síntomas cardiovasculares (hipotensión) y/o pérdida de conocimiento (9,35).

La anafilaxia es una enfermedad multisistémica, que cursa con gran variedad de síntomas y signos, con un patrón (inicio, sintomatología y curso) distinto de un paciente a otro e, incluso, de un episodio a otro en el mismo individuo (Tabla 2). Típicamente se afectan dos o más de los siguientes órganos o sistemas: piel y mucosas, vía respiratoria, tracto gastrointestinal y sistema cardiocirculatorio. La piel está afectada en el 80-90% de los pacientes, facilitando el diagnóstico precoz. Pródromos como parestesias, ansiedad, sensación de calor o de muerte inminente preceden con frecuencia al eritema generalizado, la urticaria y/o al angioedema de cuello, cara, labios y/o lengua. El prurito palmoplantar, retroauricular y genital, aunque no sea patognomónico, suele ser la primera manifestación de la anafilaxia. La piel puede reflejar la participación de otros órganos o sistemas, como cianosis por la hipoxia secundaria a la obstrucción de la vía respiratoria, livideces u otros signos de mala perfusión periférica por el colapso vascular. Los síntomas respiratorios aparecen hasta en el 70% de los episodios. La vía respiratoria se puede afectar en parte o en su totalidad. La disfonía y la sensación de cuerpo extraño faríngeo suelen preceder a síntomas respiratorios más graves, como el estridor y la disnea, debidos al edema orofaríngeo o laríngeo, y la tos ser la primera evidencia de

22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

29 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

broncoespasmo. La hipoxia, con una saturación de oxígeno menor del 92% y la cianosis central son indicadores de gravedad y de la necesidad de un tratamiento inmediato. La afectación cardiovascular se describe del 10 al 45% de los pacientes. En los casos más graves, la obnubilación, la sudoración profusa, la incontinencia o el síncope preceden o acompañan al colapso cardiovascular. Los síntomas digestivos afectan a un 10-35% de los casos y son más frecuentes en la anafilaxia por alimentos en los niños. A veces se asocian a una reacción grave, aunque a menudo pasan desapercibidos. Los síntomas neurológicos están presentes en un 15% de los pacientes. Otros síntomas menos frecuentes incluyen las contracciones uterinas en mujeres postpuberales y el sabor metálico. En niños menores de 2 años es habitual que el decaimiento y el llanto precedan a las manifestaciones más graves.

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

<p>1. Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas junto con al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia) b. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
<p>2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Afectación de piel y/o mucosas b. Compromiso respiratorio c. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica d. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal cólico, vómitos)
<p>3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Lactantes y niños: TA baja o descenso superior al 30 % de la TA sistólica* b. Adultos: TA sistólica inferior a 90 mmHg o descenso superior al 30 % sobre la basal

PEF: pico flujo espiratorio; TA: tensión arterial; TA sistólica baja en la infancia*: TA menor de 70 mmHg de 1 mes a 1 año de edad, menor de [70 mmHg +(2 x edad)] entre 1-10 años y menor de 90 mmHg de 11 a 17 años.

Tabla 2: Criterios clínicos de anafilaxia (36,37)

Para establecer la gravedad de la anafilaxia se debe valorar el nivel de conciencia, la vía respiratoria y el sistema cardiovascular. Se han propuesto varias clasificaciones. Una de las más utilizada es la de Müeller para reacciones sistémicas tras picadura de himenópteros, que las divide en 4 grados (I, II, III y IV) de menor a mayor gravedad, siendo los grados III y IV los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

correspondientes a una anafilaxia grave (broncoespasmo, síntomas neurológicos o colapso vascular). Ring propone un grado V que englobaría la parada respiratoria, la bradicardia extrema o la parada cardíaca. La más actual es la de Brown, que distingue 3 grados: leve, moderado y grave (Tabla 4). El primero para las reacciones sistémicas que afectan solo a la piel y/o el tejido celular subcutáneo; el moderado, si existe compromiso cardiovascular, respiratorio y/o digestivo, sin llegar al grado III, que vendría definido por la hipoxia, la hipotensión y/o la afectación neurológica. Es fundamental la evaluación inmediata del paciente. El sistema ABCDE del Resuscitation Council permite valorar, de forma sistemática, la gravedad y evolución de la sintomatología. Los criterios diagnósticos principales son:

1. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas.
2. Dificultad respiratoria alta (A) y/o baja (B) y/o problemas circulatorios (C).
3. Desorientación y/o inquietud y/o gran malestar y/o mareo (D).
4. Concomitancia con signos en piel y/o mucosas (eritema, prurito, edema, máculas (E).

El sistema ABCDE no incluye síntomas digestivos ni manifestaciones específicas de la anafilaxia infantil como el decaimiento, el llanto o la irritabilidad.

Grado I. Leves
Únicamente afectación cutánea y/o tejido celular subcutáneo:
<ul style="list-style-type: none">• Urticaria generalizada• Eritema• Angioedema
Grado II. Moderadas
Reacciones con afectación cardiovascular, respiratoria y/o digestiva:
<ul style="list-style-type: none">• Mareo, diaforesis• Disnea, estridor, opresión torácica, bolo faríngeo, sibilancias• Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Grado III. Graves
Cianosis o hipoxia (SaO ₂ < 92% en adultos o SaO ₂ < 94% en niños)
<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión (TA < 90 mmHg en adultos)• Confusión, presíncope, síncope, incontinencia

Tabla 3: Clasificación de la anafilaxia según gravedad (36,37)

El tiempo transcurrido desde que se produjo la reacción y el estudio es muy importante, ya que la sensibilidad de los métodos diagnósticos utilizados en las reacciones inmediatas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

disminuye con el tiempo. Es necesario recoger también datos como edad, sexo, alergia a otros fármacos, historia de atopia, historia familiar de alergia, fármacos que esté tomando el paciente, última tolerancia a los BL y si ha habido tolerancia posterior a ese BL o a otros, dosis y vía de administración, cuánto tiempo llevaba tomándolo, episodios previos y tratamiento recibido para la reacción (38).

No obstante, la realización de una historia clínica detallada es en muchas ocasiones dificultosa y hay muchos datos imposibles de recoger por diferentes motivos, sobre todo si la reacción sucedió hace bastante tiempo. Además, los síntomas clínicos de urticaria y anafilaxia se solapan. Otra dificultad estriba en la diferenciación de las reacciones inmediatas de las aceleradas; así, en algunos artículos, pacientes que fueron diagnosticados de anafilaxia por la historia clínica tuvieron una prueba de exposición positiva de 1 a 6 horas tras la administración del fármaco (9). Por lo tanto, otros métodos diagnósticos son necesarios: pruebas cutáneas, determinación de IgE específica y pruebas de provocación/exposición controlada (39).

Pruebas cutáneas. Las pruebas cutáneas son un elemento de gran importancia en el diagnóstico de las reacciones IgE- mediadas y resultan cruciales en el diagnóstico de la alergia a los betalactámicos (40). Solo deben ser realizadas por personal entrenado, generalmente en servicios de alergología. Los resultados de las pruebas cutáneas se obtienen en menos de una hora con mínimas molestias para el paciente. Estas pruebas son válidas tanto en adultos como en niños (41).

Las contraindicaciones incluyen ciertas afecciones o enfermedades de la piel (urticaria crónica, dermatografismo) en las que la piel es hiperreactiva y pueden aparecer falsos positivos si estos cuadros no están correctamente controlados, la incapacidad para suspender temporalmente medicaciones que puedan interferir en la interpretación de los resultados o en el tratamiento con adrenalina en caso de anafilaxia (poco frecuente con los test cutáneos si están correctamente realizados, pero posible). Reacciones descamativas graves previas con penicilinas, como la Necrólisis Tóxica Epidérmica, en las cuales la exposición incluso a pequeñas cantidades del fármaco podría provocar una recurrencia de los síntomas.

25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

32 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

32 / 114

Las pruebas cutáneas no deben realizarse en las semanas inmediatamente posteriores a un episodio de anafilaxia, ya que durante este tipo de reacción alérgica severa hay una activación masiva de mastocitos, y las células pueden quedar hiporreactivas por un periodo de tiempo (periodo refractario). Deben realizarse por tanto al menos 4 semanas tras la reacción. Cualquier medicación que pudiera interferir con el resultado debería ser temporalmente suspendida, si es posible (42-51). Es importante tener en cuenta cualquier medicación que pueda interferir con la adrenalina (betabloqueantes, IECAs). Si es posible, deberían suspenderse temporalmente, especialmente en los pacientes con reacciones graves, aunque en ocasiones no es necesario ya que en la mayoría de los casos es muy poco probable que se desarrolle una anafilaxia como resultado de la prueba cutánea (41).

Las pruebas cutáneas estándar incluyen dos pasos. Es obligatorio realizar primero una prueba intraepidérmica ("prick test") y, si es negativa, realizar a continuación una prueba intradérmica. Actualmente, las pruebas epicutáneas en parche no son de utilidad en las reacciones inmediatas. La prueba intradérmica se realiza inyectando 0.02-0.05 ml del hapteno (9). Tanto las pruebas intraepidérmicas como las intradérmicas se realizan en la superficie volar del antebrazo.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ser debidas al anillo betalactámico o a la cadena lateral. Las pruebas cutáneas se realizan generalmente con el determinante mayor Peniciloil-Polisina (PPL) y la mezcla de determinantes menores (MDM) formada por bencilpenicilina, bencilpeniciloato y bencilpeniloato, y parece adecuado para establecer el diagnóstico cuando el antibiótico sospechoso es la bencilpenicilina. Sin embargo, la reactividad puede ser contra la cadena lateral (como en el caso de la amoxicilina) en cuyo caso las pruebas con PPL y MDM serían negativas, pero el betalactámico sospechoso sería positivo (52). La amoxicilina ha reemplazado en los últimos tiempos al PPL y al MDM como el determinante más importante en la alergia a penicilina (53,54). Para una sensibilidad óptima, se recomienda realizar pruebas en prick e intradérmicas con PPL, MDM, bencilpenicilina, amoxicilina y el betalactámico sospechoso (55,56). Las concentraciones no irritantes para las pruebas cutáneas se muestran en la tabla 4.

26

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

33 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

33 / 114

Fármaco	PT	ID
Peniciloil-poli-L-lisina	5 x 10-5 mM	5 x 10-5 mM
MDM	2 x 10-5 mM	2 x 10-5 mM
Bencilpenicilina	10000 UI	10000 UI
Amoxicilina	20 mg/ml	20 mg/ml
Ampicilina	20 mg/ml	20 mg/ml
Piperacilina-tazobactam	20 mg/ml	20 mg/ml
Ertapenem	1 mg/ml	1 mg/ml
Meropenem	1 mg/ml	1 mg/ml
Cefazolina	330 mg/ml	33 mg/ml
Cefepime	20 mg/ml	2 mg/ml
Ceftriaxona	100 mg/ml	10 mg/ml
Cefuroxima	100 mg/ml	10 mg/ml

Tabla 4. Concentraciones para pruebas cutáneas con los principales BL(39)

Los BL pueden ser utilizados en combinación con una betalactamasa, por ejemplo, amoxicilina con ácido clavulánico. En este caso, una reacción puede ser debida a alergia al clavulánico y no a la amoxicilina (56). Las pruebas cutáneas deben realizarse con el fármaco original y los componentes individuales si están disponibles. Para el estudio de las cefalosporinas es recomendable estudiar la cefalosporina sospechosa, PPL, MDM y betalactámicos con similar cadena lateral (40). En el caso de reacciones severas (anafilaxia, síntomas sistémicos graves) los test ID deben realizarse a diluciones 1/1000 o 1/100 para reducir el riesgo de provocar reacciones sistémicas.

La lectura de las pruebas cutáneas se realiza a los 15-20 minutos de su aplicación. Una respuesta positiva en prick consiste en un habón con un diámetro medio de 3 mm o más en comparación con el control negativo. La respuesta positiva en la prueba intradérmica consiste en un aumento del habón inicial de 3 mm o más de diámetro medio con respecto al control negativo (41).

Cuando son realizadas por personal entrenado, las pruebas cutáneas raramente provocan reacciones alérgicas sistémicas. Este tipo de reacciones, incluyendo la anafilaxia, son

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42
--	---------------------------

más probables con las pruebas intradérmicas. No se han registrado casos de anafilaxias fatales desde que se utilizan los métodos modernos para los test cutáneos (57–60). Actualmente, la frecuencia de reacciones sistémicas con las pruebas cutáneas es de alrededor del 3 % (61). Se han realizado de forma segura tanto en embarazadas (35) como en pacientes críticos (62–64).

En las reacciones no inmediatas, las pruebas cutáneas con PPL y MDM son de escasa utilidad. Las pruebas intradérmicas con lectura tardía tienen generalmente una mayor sensibilidad que las pruebas en parche, con una especificidad similar (65). La validez de las pruebas epicutáneas en parche asociadas a las intradérmicas sigue sin estar del todo aclarada.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas con betalactámicos varía según los estudios y puede ser de hasta el 70 % para las reacciones inmediatas y entre el 10-30 % para las no inmediatas (58,60,66–69). La especificidad está en torno al 98-99 % (67).

Numerosos estudios han mostrado un valor predictivo negativo en torno al 97 % cuando el MDM se usa junto al PPL. El uso de amoxicilina como determinante menor adicional ayuda a identificar alrededor del 2-8 % de pacientes positivos en algunas poblaciones (70). Cuando las pruebas cutáneas son negativas, el diagnóstico no puede establecerse sin una prueba de provocación controlada.

Técnicas in vitro. Se han descrito múltiples métodos para el diagnóstico de los pacientes alérgicos a la penicilina, aunque no todos han sido estandarizados. La ventaja fundamental que tienen estos métodos sobre las pruebas cutáneas es que el paciente se expone a un menor riesgo, son útiles en los sujetos con enfermedades cutáneas y pueden, ocasionalmente, ser positivas en pacientes con pruebas cutáneas negativas. Sin embargo, estos métodos suelen ser más caros y tienen menos sensibilidad.

Existen múltiples métodos para la cuantificación de anticuerpos IgE específicos a BL pero los más usados son los inmunoanálisis, como el radioinmunoanálisis (RIA), el enzimoimmunoanálisis (ELISA), o el fluoroinmunoanálisis (FEIA), siendo los más validados el RIA, fundamentalmente el radioalergosorbent test (RAST), y el FEIA mediante el método CAP-System). Todos ellos se basan en la detección de complejos hapteno-molécula transportadora-

28

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

35 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

35 / 114

anticuerpo. La desventaja del RIA es que utiliza reactivo isotópico que necesita un laboratorio y un equipamiento especial. Estas técnicas no son tan fiables como las pruebas cutáneas o la prueba de provocación controlada y pueden ser susceptibles a la pérdida o descomposición de importantes estructuras antigénicas.

Otras técnicas in vitro como el test de activación de basófilos, que se basa en la medición por citometría de flujo de la molécula CD63, que se expresa durante la activación de estas células ante la exposición a un alérgeno, han sido referidas en diferentes estudios, con resultados variables. Actualmente no existe consenso sobre la utilidad de esta técnica en el estudio de alergia a betalactámicos. (9,33)

Biopsias cutáneas

La utilidad fundamental de las biopsias de piel es que, mediante técnicas inmunohistoquímicas, se pueden analizar las células que infiltran los tejidos afectados, así como los marcadores que se expresan, no solo estas células infiltrantes, sino también las del endotelio vascular. Se pueden obtener muestras de la respuesta de fase aguda de la prueba cutánea y la respuesta después de una exposición controlada. Ayuda a comprender los mecanismos involucrados en este tipo de respuesta, pero no puede distinguir la causa (9)

Pruebas de exposición a simple ciego controladas con placebo. Constituyen en la actualidad el "Gold Standard" para confirmar o descartar la alergia a antibióticos betalactámicos, dado que la sensibilidad de las pruebas cutáneas y los métodos in vitro disponibles no es óptima. El paciente con una reacción inmediata a un derivado penicilínico puede ser alérgico a varias penicilinas, a un subgrupo de fármacos con cadenas laterales similares o, simplemente, a un único fármaco. Por qué ocurre esto, es algo que aún queda por aclarar. Lo lógico, por lo tanto, es comenzar la exposición con la BP y, si es positiva, el paciente se clasifica como alérgico a todas las penicilinas y, si esta evaluación es negativa, se probará el fármaco implicado que, habitualmente, es una aminopenicilina. Si esta segunda evaluación es positiva, el paciente se clasifica como selectivo y, si es negativa, como no alérgico. El fármaco se administra a dosis

29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

36 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

36 / 114

crecientes hasta alcanzar la dosis terapéutica, con un intervalo de unos 60 minutos entre las dosis, si la tolerancia es buena. Normalmente se utiliza la vía oral para la provocación siempre que es posible. Algunos autores recomiendan, una vez alcanzada la dosis máxima del antibiótico BL, que el paciente continúe recibiendo, en el domicilio, dosis terapéuticas del antibiótico durante 48 horas. No obstante, no existe consenso sobre la utilidad de esta práctica.

Aunque por la historia clínica se considere la posibilidad de una reacción inmediata, puede ocurrir que no lo sea y el paciente pueda reaccionar, con un intervalo de horas o días, tras la administración del fármaco, por lo que se debe dejar pasar una semana para la administración de un fármaco diferente en la prueba de exposición, para así evitar confusión. Existe una asociación directa entre la dosis a la que el paciente reacciona y el tipo de reacción; cuanto mayor es la dosis a la que el paciente reacciona, mayor es el intervalo entre la administración del fármaco y el comienzo de los síntomas o, lo que es lo mismo, en las reacciones no inmediatas se necesita mayor dosis para producir la reacción (53). Estos pacientes que responden a dosis altas y con un intervalo de tiempo superior a una hora, suelen tener urticarias aceleradas que confunden en la anamnesis, en las que hasta ahora no se ha demostrado un mecanismo mediado por IgE y que, normalmente, suelen tener pruebas cutáneas negativas (24,53). Es, por lo tanto, fundamental, no confundir a los pacientes con urticarias aceleradas, que suelen tener pruebas cutáneas e IgEs negativas, con las verdaderas urticarias inmediatas mediadas por IgE. Esta es una causa frecuente de disparidad de resultados entre los diferentes grupos de investigadores. En los pacientes de alto riesgo, siempre debe analizarse el riesgo-beneficio para valorar si se debe realizar el estudio. Existen dos tipos de pacientes de alto riesgo: aquellos con enfermedades previas, edad elevada o toma de medicación concomitante, y aquellos que han presentado reacción muy grave, como el choque anafiláctico. En caso de necesidad de tratamiento con el fármaco implicado, una opción razonable es plantear una desensibilización.

Se ha propuesto dos algoritmos diagnósticos, uno "largo" (Figura 4) y otro "corto" (Figura 5). En las unidades de Alergología en las que ha trabajado este autor, suele utilizarse el que denominaríamos como "corto". Tras una historia clínica detallada, se realizan pruebas cutáneas con PPL, MDM, penicilina y el fármaco implicado. Si las pruebas cutáneas son negativas, se procede a la prueba de exposición controlada con el fármaco implicado en la reacción. Si el resultado es negativo, se descarta la alergia. El estudio puede repetirse en un plazo de 15-21

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

37 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

37 / 114

días si la historia es muy sugestiva de alergia y ha pasado más de un año entre el momento de la reacción y el del estudio. Si la prueba de exposición es positiva, se diagnostica al paciente de alérgico y se prohíbe el uso de penicilinas. Normalmente, solo se solicitan estudios in vitro caso de reacciones muy graves o pacientes con muchos factores de riesgo para la prueba de exposición, no realizándose de rutina la determinación de IgEs.

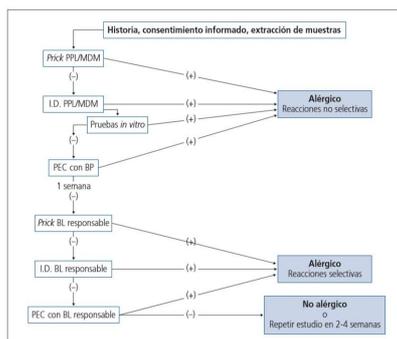


Figura 5: Algoritmo "largo" para el diagnóstico de alergia a BL (7)

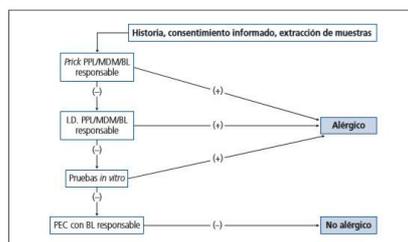


Figura 6: Algoritmo "corto" para el diagnóstico de alergia a BL (7)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

4.4.6 Reacciones no inmediatas.

En este grupo se incluyen todas aquellas reacciones que no están mediadas por la IgE, que ocurren con un intervalo superior a 1 hora tras la toma del fármaco y que incluye las reacciones denominadas aceleradas y tardías. En general suelen provocar una clínica leve (sobre todo urticarias y exantemas maculopapulares), aunque pueden desencadenar cuadros graves como la Necrólisis Epidérmica Tóxica o el Síndrome de Stevens-Johnson. La evaluación clínica de los pacientes con reacciones no inmediatas por fármacos es más difícil que en el caso de las reacciones inmediatas, por diversos motivos. El intervalo de tiempo prolongado, entre la toma del fármaco y la reacción, hace que mucha información se olvide por parte del paciente o que, incluso, no esté recogida en los informes clínicos, dificultando encontrar una relación causal con la toma del fármaco. La gran diversidad de cuadros clínicos complica la anamnesis, especialmente si no se está evaluando al paciente en fase aguda, lo que ocurre en la mayoría de los casos. Los cuadros cutáneos son, muchas veces, indistinguibles de cuadros virales e, incluso, no se puede descartar que la reacción se haya producido por la coexistencia de fármacos e infección por virus. Por todo ello, en este tipo de reacciones, la anamnesis se ha de hacer de una forma especialmente cuidadosa, intentando recoger la mayor cantidad de información posible. La evaluación diagnóstica de estos pacientes incluye la realización de pruebas cutáneas y de exposición, ya que el papel de los métodos diagnósticos in vitro es muy controvertido. El mecanismo propuesto para este tipo de reacciones es una respuesta mediada por linfocitos T y en las biopsias cutáneas se ha demostrado la presencia de un infiltrado inflamatorio con linfocitos T CD4+ y CD8+.

En cuanto a las pruebas cutáneas, parecen tener mayor utilidad las pruebas intradérmicas con lectura tardía que las pruebas epicutáneas en parche. Las pruebas intraepidérmicas se realizan exactamente de la misma manera que en el caso de las reacciones inmediatas, con la salvedad de que, tras la lectura a los 20 minutos, deben marcarse y realizar una lectura a las 48 y 72 horas, midiendo el grado de eritema y de induración. Las pruebas epicutáneas pueden realizarse bien empapando el parche con la misma solución y a las mismas concentraciones que para las intradérmicas, o bien mezclando el fármaco en polvo con vaselina a la concentración de 5 % p/p. En todos los casos, el tiempo de oclusión es de 48 horas y se realizan lecturas a las 48 y 72 horas. Los resultados se valorarán de la siguiente forma: a) un

32

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

39 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

39 / 114

eritema débil se considera una respuesta dudosa; b) eritema y edema discretos, se considerará una reacción positiva débil (+); c) eritema, infiltración, pápula y vesículas, una reacción positiva fuerte (++); d) eritema intenso, infiltración, pápulas y vesículas coalescentes, se considerará una respuesta extremadamente positiva (+++). La utilidad de la realización de las pruebas intraepidérmicas (prick) en las reacciones no inmediatas es muy discutida, y su único valor es descartar la existencia de reacciones inmediatas. Es opcional realizar una biopsia cutánea de la lesión resultante para comprobar la infiltración celular.

Se desconoce a ciencia cierta la sensibilidad de las pruebas cutáneas en las reacciones no inmediatas, siendo menor del 10 % en estudios recientes, y siempre mejor para las intradérmicas que para las epicutáneas. Por el contrario, la especificidad es muy buena, siendo raro la aparición de falsos positivos.

Las pruebas de exposición solo deben realizarse en casos de exantemas maculopapulosos o urticarias, estando totalmente contraindicadas en casos más graves como exantemas descamativos, Stevens-Johnson y otros. Se realizarán siguiendo el mismo protocolo que en el caso de las reacciones inmediatas, con dos modificaciones. Por un lado, el paciente debe seguir una observación domiciliaria, durante los días posteriores a la prueba de exposición, y debe tener un teléfono de contacto donde poder avisar en caso de presentar cualquier síntoma. Además, dado que las reacciones no inmediatas son dependientes de la dosis, no hay que llegar a la dosis máxima del fármaco en estudio en el primer día de la exposición controlada y esto es especialmente recomendable en los pacientes con reacciones más graves. Esto hace que las pruebas de exposición en los pacientes con reacciones no inmediatas, sea más larga que en pacientes con reacciones inmediatas

No existe, en la actualidad, ningún método in vitro disponible con una sensibilidad suficiente como para recomendar su uso en el caso de las reacciones no inmediatas (9,39).

4.5 Reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas.

Dado que las cefalosporinas poseen un anillo BL en común con la penicilina, la primera posibilidad que se planteó fue que las reacciones alérgicas a las cefalosporinas surgieran por

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

40 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

40 / 114

reactividad cruzada con dicho anillo BL. Inicialmente, la reactividad cruzada entre ambos tipos de antibióticos se sobreestimó. En un primer momento, se estimaba que el 10 % de los pacientes alérgicos a penicilina, lo serían también a cefalosporinas. Este "dogma" se ha demostrado incorrecto porque, en primer lugar, el 90 % de los pacientes que refieren ser alérgicos a penicilina pueden en realidad tolerarla, al ser consideradas "reacciones alérgicas" cuadros que en realidad no lo son (71), y, en segundo lugar, muchos de los pacientes realmente alérgicos a penicilinas que han presentado reacciones con cefalosporinas, lo han hecho con las de primera generación. En este último caso, es más probable que la reactividad se deba a las similitudes estructurales entre la cadena lateral (R1) de las cefalosporinas y las penicilinas (72,73), o a la contaminación de las cefalosporinas de generaciones primera o segunda con penicilina, debido a que en los procesos de manufacturación iniciales se utilizaba el hongo *Penicillium* para producir un compuesto que era posteriormente modificado químicamente para crear la estructura del anillo de cefalosporina (33,74) . El porcentaje actual de reactividad cruzada es probablemente menor del 1 % (33).

34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

41 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

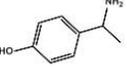
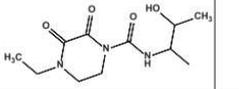
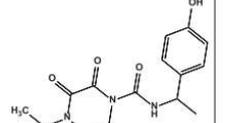
Cephalosporin	R ₁ Structure	Penicillin	
		Identical R ₁	Similar R ₁
Cephalexin Cephaloglycin Cefaclor Loracarbef		Ampicillin Pivampicillin* ¹ Bacampicillin* ¹ Tampicillin* ¹	Mezlocillin ² Piperacillin Azlocillin ²
Cefadroxil Cefatrizine Cefprozil		Amoxicillin	Mezlocillin Piperacillin Azlocillin
Cefamandole Cefonicid			Ampicillin Amoxicillin Pivampicillin Bacampicillin Tampicillin
Cefoxitin Cephaloridine Cephalothin			Ticarcillin ² Temocillin ²
Cefbuperazone			Piperacillin
Cefoperazone ³			Piperacillin

Figura 7: penicilinas y cefalosporinas con cadenas laterales similares o idénticas (33)

Sin embargo, no todas las cadenas laterales estructuralmente relacionadas tendrán reactividad cruzada con penicilinas, ya que los compuestos con estructuras diferentes, pero con propiedades bioisostéricas similares (similares propiedades tridimensionales electrónicas y estéricas) pueden tener reactividad cruzada. Esto ocurre, por ejemplo, con el grupo bencilo de la penicilina G y el grupo tiofeno de la cadena lateral de la cefalotina, aunque ha sido sugerido también que la reactividad cruzada entre la penicilina G y la cefalotina puede ser por un grupo metileno común de las cadenas laterales (33,75,76). No obstante, la cefalotina es un caso especial en cuanto a la reactividad cruzada con penicilina, dado que al ser la primera cefalosporina comercializada en los Estados Unidos (en 1964) estaba contaminada con

35

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO Fecha: 22/06/2021 18:36:14
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
 Arturo Hardisson de la Torre 23/06/2021 06:02:52
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
 María de las Maravillas Aguiar Aguilar 13/07/2021 13:46:55
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

42 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguilar Fecha 27/07/2021 11:10:42
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

42 / 114

bencilpenicilina, y solo ese hecho podría explicar los casos de reacciones alérgicas cruzadas entre ambos antibióticos (33).

La evaluación de la reactividad cruzada se ha realizado seleccionando grupos más o menos bien definidos de pacientes originalmente alérgicos a penicilina y determinando si podían tomar con seguridad cefalosporinas, con resultados variables. Considerando la clasificación de las cefalosporinas, todas las de primera generación tendrían potencial reactividad cruzada, dadas sus mayores similitudes estructurales con la penicilina, mientras que en el caso de la mayoría de las de segunda y tercera generación es bastante improbable la existencia de RC. En casos de alergia selectiva a amoxicilina, se ha observado mayor porcentaje de RC con cefalosporinas que comparten la misma cadena lateral (en un estudio de Torres et al. 38 % de los pacientes selectivos a amoxicilina presentaron reactividad cruzada con cefadroxilo, que presenta una cadena lateral R1 idéntica) (9).

El hecho de que el anillo betalactámico no sea el principal determinante antigénico se ve apoyado por los resultados de estudios con pacientes con pruebas cutáneas positivas a penicilina en los que se ha estudiado la posible sensibilización a carbapenems (que sólo comparten con la penicilina el anillo BL). El bajo porcentaje de reactividad cruzada entre penicilinas y carbapenems (0.8 %-1%) puede ser atribuible a sensibilizaciones separadas a los dos antibióticos en el mismo paciente. Estos resultados concuerdan con estudios en pacientes alérgicos a penicilinas donde los test cutáneos e in vitro establecen que la IgE se fija a las cadenas laterales R1 de penicilinas estructuralmente relacionadas (33).

En aquellos casos en los que un paciente reacciona tanto a una penicilina como a una cefalosporina estructuralmente diferentes, no está claro si existe una verdadera reactividad cruzada o una cosensibilización a ambos medicamentos (77). En un estudio de pacientes alérgicos a penicilina, el 11 % presentó pruebas cutáneas positivas a cefalosporinas (78) y el 64 % reaccionaron con cefamandol, que contiene un grupo bencil R1 similar a muchas penicilinas, y/o a la cefalotina, la cual contiene un grupo R1 tiofeno similar al de las penicilinas ticarcilina o temocilina. El resto de los pacientes que tuvieron pruebas cutáneas positivas a cefalosporinas tuvieron diferentes patrones de positividad a ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima y cefotaxima, las cuales contienen una cadena lateral R1 similar a un bioisómero de la cadena lateral R1 de la

36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

43 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

oxacilina (79). Cuando los pacientes con test positivos a cefamandol o cefalotina que tenían pruebas cutáneas negativas para otras cefalosporinas fueron provocados con cefuroxima y ceftriaxona, ninguno de ellos presentó reacciones adversas (78).

Existe debate sobre si la cadena lateral R2 podría actuar también como determinante antigénico junto con la porción R1, debido a que la primera puede perderse en el proceso de apertura del anillo BL y degradación del anillo dihidrotiazina (33).

En base a todos estos hallazgos, en pacientes con alergia a penicilina deberían evitarse aquellas cefalosporinas con similar cadena lateral (33,73).

Es difícil determinar el papel de las pruebas cutáneas en la evaluación de la reactividad cruzada. Aunque se acepta que una prueba cutánea positiva a una cefalosporina en un paciente alérgico a penicilina indica RC, existe controversia sobre si una prueba negativa con cefalosporina en este tipo de paciente predice una buena tolerancia a la cefalosporina en cuestión. En un estudio de 128 pacientes con una alergia a penicilina confirmada, los 101 que presentaron pruebas cutáneas negativas con cefuroxima, ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima y que fueron provocados con cefuroxima y ceftriaxona presentaron buena tolerancia. En un estudio con 22 pacientes alérgicos a penicilinas realizado por el autor de este texto, se confirmó tolerancia a cefuroxima y cefixima en todos los casos (80). Sin embargo, se han registrado casos de alérgicos a amoxicilina con pruebas cutáneas negativas con cefadroxilo pero con provocación positiva. Es importante tener en cuenta que la presencia de RC in vitro, no implica que el paciente presente RC clínica, tanto con estudios de IgE específica como de TAB (9,33,81).

La reactividad cruzada no es un fenómeno bilateral. Los pacientes evaluados tras una reacción alérgica inmediata a una cefalosporina pueden mostrar uno de estos tres diferentes patrones de respuesta (9):

- Pacientes con positividad a cefalosporinas que presentan pruebas cutáneas positivas con determinantes de penicilinas y pueden, por tanto, presentar reacción clínica.

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

44 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

44 / 114

- Pacientes con positividad a cefalosporinas, pero negatividad a determinantes de penicilina y la toleran.
- Pacientes con respuesta selectiva a una cefalosporina en particular.

La reactividad cruzada entre cefalosporinas debe ser considerada en términos de las similitudes entre sus cadenas laterales R1 (15,33,81). Se ha encontrado una importante RC entre ceftriaxona, cefotaxima y cefepime, que comparten una cadena lateral R1 idéntica, así como entre estas 3 con cefuroxima y ceftazidima, que tienen cadenas laterales similares. No obstante, algunos pacientes presentan RC entre cefalosporinas que tienen diferente cadena lateral, probablemente debido a Ac específicos dirigidos a la estructura química común compartida por todas (9,33).

En aquellos casos en los que un paciente reacciona tanto a una penicilina como a una cefalosporina estructuralmente diferentes, no está claro si existe una verdadera reactividad cruzada o una cosensibilización a ambos medicamentos (33).

La reactividad cruzada entre penicilinas y carbapenems es muy baja (0,8-1 %)(33,82). Se ha observado tolerancia a aztreonam en pacientes con alergia a penicilina, aunque sí puede presentar RC con ceftazidima, que comparte la misma cadena lateral(33).

La postura de la ENDA en cuanto a la administración de un BL alternativo en un paciente alérgico a penicilina es que, una vez que la alergia a penicilina ha sido correctamente diagnosticada, deben realizarse pruebas cutáneas con el BL alternativo (cefalosporina, carbapenem, aztreonam) de forma obligatoria y, si son negativas, debe realizarse una provocación controlada con el medicamento en cuestión (39,83).

En la figura 7 puede verse el algoritmo diagnóstico para las reacciones alérgicas por cefalosporinas propuesto por la SEAIC en su Tratado de Alergología.

38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

45 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

45 / 114

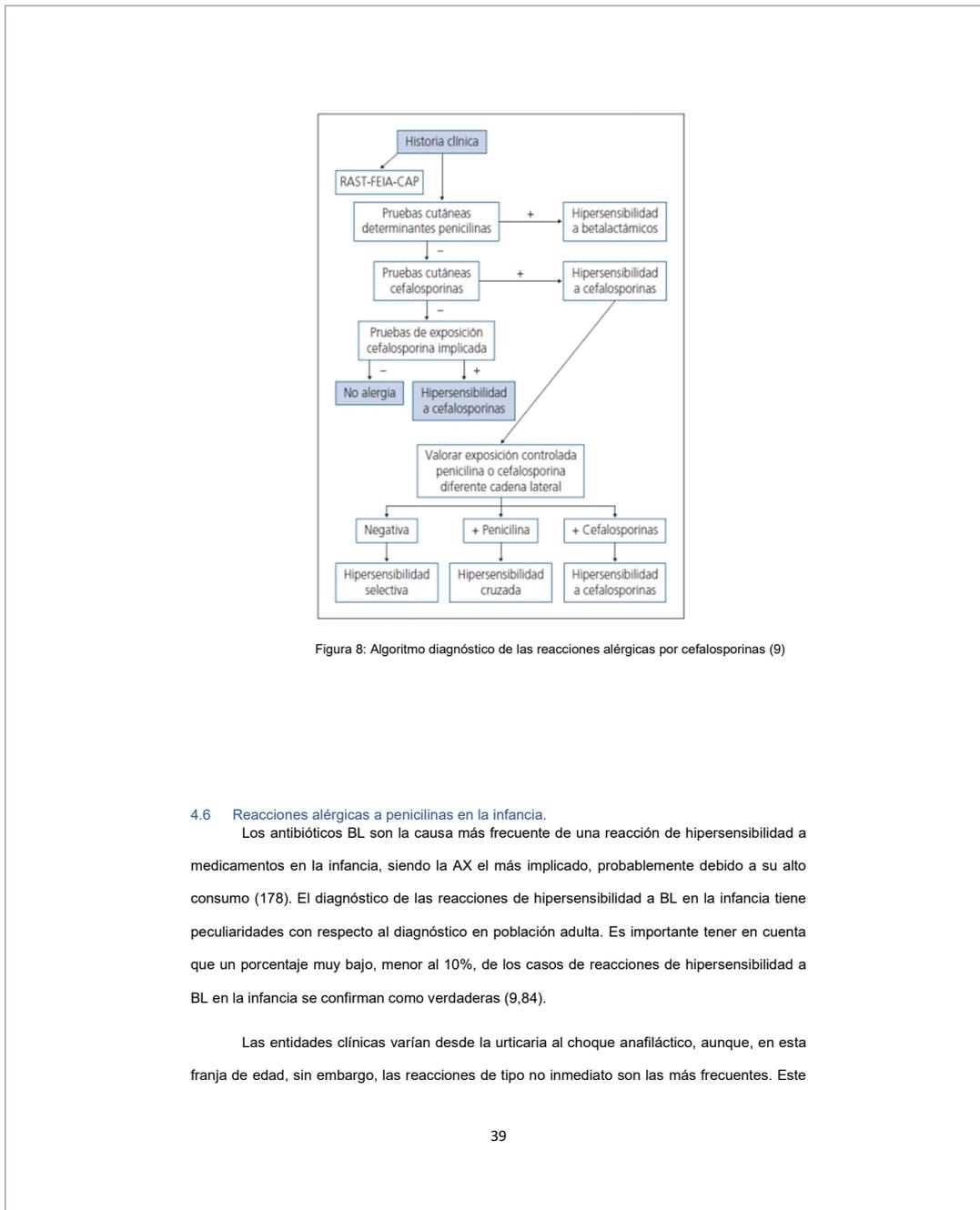


Figura 8: Algoritmo diagnóstico de las reacciones alérgicas por cefalosporinas (9)

4.6 Reacciones alérgicas a penicilinas en la infancia.

Los antibióticos BL son la causa más frecuente de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos en la infancia, siendo la AX el más implicado, probablemente debido a su alto consumo (178). El diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a BL en la infancia tiene peculiaridades con respecto al diagnóstico en población adulta. Es importante tener en cuenta que un porcentaje muy bajo, menor al 10%, de los casos de reacciones de hipersensibilidad a BL en la infancia se confirman como verdaderas (9,84).

Las entidades clínicas varían desde la urticaria al choque anafiláctico, aunque, en esta franja de edad, sin embargo, las reacciones de tipo no inmediato son las más frecuentes. Este

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

tipo de reacciones no inmediatas varían desde erupciones maculopapulares o urticariales que, afortunadamente, son las más frecuentes, hasta erupciones ecematosas, eritrodermias, exfoliación palmoplantar, lesiones tipo exantema fijo o eritema exudativo multiforme (84,85).

Las reacciones exantemáticas pueden ocurrir en el contexto de una infección activa en niños tratados con BL y, más aún, en los inducidos por virus de Epstein-Barr, resultando mucho más frecuente en los menores de 5 años (86–88). El mecanismo por el cual estos virus inducen una reacción exantemática no está bien aclarado, pero un porcentaje elevado de estos niños tienen un estudio alergológico negativo y toleran el fármaco una vez resuelto el cuadro vírico (9,89,90). Esto indica que la reacción fue inducida por otro agente, en este caso un virus (90).

El diagnóstico de la alergia a BL en la infancia se fundamenta en una detallada historia clínica que, en muchas ocasiones, es diferida en el tiempo, con formas de presentación variadas que pueden ser confundidas con infecciones víricas y bacterianas y, en las cuales, en muchas ocasiones, se están administrando otros fármacos, como paracetamol e ibuprofeno (89,90). Por ello, la historia clínica tiene un valor predictivo positivo y negativo insuficiente (91).

Las técnicas diagnósticas habituales en la edad adulta, descritas previamente (pruebas cutáneas, determinación de IgE y exposición controlada) suponen un estudio largo, que conlleva extracciones de sangre y pruebas molestas, difíciles de explicar para que colaboren en su realización los niños de corta edad. Otra dificultad que se añade a la tarea del diagnóstico es que, en los niños, las pruebas intradérmicas son más difíciles de valorar que en los adultos por las características de su piel. En el pasado, la falta de estandarización de estas pruebas cutáneas ha llevado a la sobreestimación de la prevalencia de tipo de alergia, siendo este diagnóstico incorrecto en la infancia, uno de los motivos de consulta en los pacientes adultos. Un estudio llevado a cabo con 88 niños suizos confirma que solo el 6,8% de los exantemas ocurridos en la infancia, en el contexto de tratamientos con BL, son reproducibles en la prueba de exposición controlada, y que ni las pruebas cutáneas ni la IgE específica predicen el resultado de la prueba de exposición. Su conclusión es que se ha sobrediagnosticado esta patología y recomiendan las pruebas de exposición controlada como única técnica fiable (84). En un estudio finlandés, con más de 1.000 pruebas de exposición controlada con fármacos, se concluyó que la exposición oral controlada es segura en los casos de exantema (92). Sin embargo, diferentes estudios han

40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

47 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

47 / 114

confirmado que, en el caso de las reacciones inmediatas, aunque son poco frecuentes, la realización de pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica son de utilidad en el diagnóstico (93).

En la actualidad, sabemos que la mayoría de las reacciones a BL en menores de 14 años no son alérgicas y, por lo tanto, la mayoría de los pacientes que las padecen podrán beneficiarse de un diagnóstico de exclusión y las ventajas que conlleva no limitar el uso de estos antibióticos. Por ello, el comité de Alergia Infantil de la SEAIC ha realizado un estudio multicéntrico en el que, con más de 200 pacientes reclutados, se confirman los resultados de los estudios previos que indican que la mayoría de las reacciones son no inmediatas, en pacientes con edades de 5 a 6 años, siendo la amoxicilina y amoxicilina-clavulánico los antibióticos BL más frecuentemente implicados. En las reacciones no inmediatas, las pruebas cutáneas tienen una rentabilidad casi nula, aunque, en las reacciones inmediatas, de forma similar a como ocurre en los adultos, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica son de utilidad. Las reacciones exantemáticas pueden ocurrir en el contexto de una infección activa en niños tratados con BL y, más aún, en los inducidos por virus de Epstein-Barr, resultando mucho más frecuente en los menores de 5 años. El mecanismo por el cual estos virus inducen una reacción exantemática no está bien aclarado, pero un porcentaje elevado de estos niños tienen un estudio alergológico negativo y toleran el fármaco una vez resuelto el cuadro vírico (9).

4.7 Desensibilización a antibióticos betalactámicos.

En el caso de que un paciente alérgico a penicilina requiriera de forma absoluta un tratamiento con una penicilina por no existir otro antibiótico igualmente efectivo, la desensibilización puede ser una alternativa. La desensibilización a un medicamento es un procedimiento que induce temporalmente la tolerancia, permitiendo que el paciente alérgico a ese tratamiento reciba de forma segura un ciclo ininterrumpido de ese medicamento. Este procedimiento hace que los mastocitos no respondan, aunque los mecanismos inmunológicos exactos no están completamente aclarados y es efectiva mientras el paciente esté recibiendo el fármaco, ya que la sensibilidad se recupera poco después de que el medicamento ya no está en el organismo. Resulta crítico asegurar que el paciente entienda que es un procedimiento temporal y que sigue siendo alérgico. De entre todos los antibióticos, la desensibilización con penicilina es

41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

48 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

la que cuenta con una mayor evidencia publicada. El procedimiento puede hacerse por vía oral, IV o SC, siendo preferible la oral si es posible. Sin embargo, las desensibilizaciones con frecuencia se realizan en pacientes hospitalizados que requieren medicación parenteral.

Indicaciones. La desensibilización a penicilina está indicada en los siguientes pacientes cuando no existe alternativa terapéutica:

- Historia sugestiva de reacción IgE mediada con pruebas cutáneas positivas. • Historia sugestiva de reacción IgE mediada en el pasado reciente (p.e. en los 10 años previos) en quienes no se pueden realizar pruebas cutáneas en ese momento. Tras la desensibilización y el tratamiento, estos pacientes deben ser remitidos para estudio alérgico y confirmar o excluir si eran realmente alérgicos.
- Historia sugestiva de reacción IgE mediada hace más de 10 años en los que las pruebas cutáneas no pueden realizarse en ese momento. No obstante, pacientes con reacciones tan antiguas en muchos casos no son realmente alérgicos y pueden ser candidatos a una provocación controlada más que a una desensibilización. Los pacientes que toleran una provocación controlada no requieren estudios posteriores, ya que la alergia estaría descartada.

Contraindicaciones. Reacciones descamativas graves como Stevens-Johnson o NET, en la que incluso pequeñas dosis pueden inducir reacciones severas. Tampoco es apropiada para los casos de anemia hemolítica o nefritis intersticial (reacciones tipo II o III de Gell y Coombs).

La desensibilización debe ser realizada por especialistas en Alergología. En manos experimentadas es segura y efectiva. Son realizadas habitualmente en el hospital y en ocasiones en unidades de cuidados intensivos, ya que es necesario tener disponible equipo y personal para tratar una anafilaxia. Sin embargo, se ha realizado en consultas por especialistas en el caso de medicamentos vía oral, con acceso venoso y enfermería exclusiva para el procedimiento. Se ha realizado con seguridad también en embarazadas. No existen datos publicados de muertes por desensibilizaciones con penicilina (9).

42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

49 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

5 MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 Población de estudio.

Mediante seguimiento retrospectivo se realizó la selección de todos aquellos pacientes remitidos al Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria por sospecha de reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos. El Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria se encuentra situado en Santa Cruz de Tenerife, capital de la isla de Tenerife. Está adscrito a la red de hospitales públicos del Servicio Canario de la Salud y desde hace 50 años presta asistencia sanitaria especializada a la población tinerfeña, así como a ciudadanos de El Hierro, La Gomera y La Palma en aquellas especialidades no existentes en su área sanitaria. Los servicios que presta este complejo hospitalario se desarrollan en torno a varias infraestructuras arquitectónicas y centros dependientes, como son el Hospital de Ofra, el CAE J. A. Rumeu (en Santa Cruz de Tenerife) y el Hospital del Sur, (municipio de Arona). El servicio de Alergología se encuentra situado en la 4ª planta del edificio de Traumatología, siendo el servicio de referencia para la especialidad en la provincia de Tenerife (94).

El Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria atiende a una población que supera el medio millón de habitantes, en un complejo que dispone de 904 camas, 23 quirófanos, 3 paritorios, 131 locales de consulta en el hospital y 70 locales más en sus centros dependientes.

El Complejo Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria presta la asistencia recogida en su Cartera de Servicios a los beneficiarios del Servicio Canario de Salud adscritos a las siguientes Zonas Básicas de Salud: Adeje, Anaga, Arico, Arona Costa I, Arona Costa II, Arona-Vilaflor, Añaza, Barranco Grande, Barrio de la Salud, Candelaria, Duggi Centro, El Rosario-San Isidro, Granadilla, Guía de Isora, Güímar, Los Gladiolos, Ofra-Delicias, Ofra-Miramar, Parque Marítimo, Salamanca, Santiago del Teide, Toscal Centro.

43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

50 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

La población asignada a diciembre 2018 es de 490.696 (fuente PGC 2019). Su distribución por edad y la población gineco-obstétrica se muestra a continuación (95):

CITY DE SALUD	POBLACIÓN HOSPITAL GENERAL			POBLACIÓN INFANTIL			POBLACIÓN GINECO-OBSTÉTRICA			TOTAL
	Población < 15	Población < 65	Población > 65	0 a 23 meses	2 a 5	6 a 14	Mujeres < 15	Mujeres de 15 a 49	Mujeres de 50 a 69	
ADIFE	35.083	4.019	742	697	1.673	4.394	17.728	11.843	4.513	41.884
ANAGA	12.514	2.976	942	172	383	1.114	6.379	3.107	1.976	14.183
ARICO	4.650	985	269	80	145	393	2.248	1.174	674	5.260
ARONA COSTA I	22.200	3.024	623	336	800	2.854	13.720	7.428	3.248	24.496
ARONA COSTA II	24.122	3.106	521	490	1.127	3.010	11.915	7.427	3.443	28.749
ARONA VILARLOR	22.127	3.189	773	422	999	2.768	11.057	6.812	3.098	28.116
AYAZA	9.300	965	226	211	432	1.287	4.910	3.038	1.497	11.205
BARBANCO GRANDE	22.900	4.483	1.119	444	1.113	4.716	16.913	10.430	4.668	39.792
BARRO DE LA SALUD	22.213	5.001	1.604	372	653	1.851	11.786	5.814	3.704	24.989
CANDELARIA	20.635	3.974	1.158	379	861	2.353	10.819	5.986	3.169	24.218
DUQUE CENTRO	17.972	4.175	1.317	292	625	1.985	9.996	5.071	2.989	20.874
EL ROSARIO-SAN VICENTE	5.588	661	130	156	352	808	2.879	1.656	862	6.814
GRANADILLA	14.337	6.827	1.485	1.200	2.762	7.287	27.495	17.840	7.154	65.656
GUÍA DE ISORA	17.206	2.755	663	372	769	2.001	8.689	5.205	2.424	20.348
GUMAR	22.025	4.662	1.581	352	858	2.323	11.251	5.951	3.249	25.558
LOS OLIVOS	18.631	4.171	1.274	203	550	1.677	9.682	4.787	2.994	21.061
OFRA-OLLECHES	18.887	4.023	939	224	516	1.715	9.862	5.187	3.084	21.462
OFRA-MIRAMAR	11.995	2.731	818	141	288	860	6.291	3.083	1.968	13.234
PARGUE MARITIMO	12.835	3.047	881	187	389	880	6.918	3.408	2.116	14.211
SALAMANCA	8.977	2.392	886	120	321	933	4.857	2.253	1.437	10.917
SANTO DEL TEIDE	6.830	1.199	272	124	249	710	3.475	2.046	964	7.859
TODICAL CENTRO	17.650	4.127	1.279	234	578	1.510	8.554	4.676	3.051	19.972
Suma Total	419.647	72.481	19.527	7.228	16.843	46.978	216.419	124.345	62.325	490.696

5.2 Área de trabajo.

La selección de pacientes para el presente estudio, la recogida de datos y el estudio alérgico se realizó en la unidad de medicamentos del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria, situado en la planta cuarta del edificio de Traumatología y Rehabilitación.

5.3 Personal.

El servicio de Alergología está constituido por 8 alergólogos y 5 enfermeras. La actividad inicial de anamnesis y exploración física es realizada por los facultativos en las consultas y, si consideran indicado un estudio de medicamentos, remiten al paciente a la Unidad de Alergia a Medicamentos. Esta última está coordinada por un alergólogo y 2 D.U.E. con experiencia en las técnicas específicas y que son los encargados de realizar las provocaciones indicadas por el médico.

5.4 Equipo.

Sala de pruebas de alergia a medicamentos. Dispone de:

- Mesas de trabajo y sus correspondientes sillas para enfermería
- Asientos y mesas de pruebas cutáneas para pacientes
- Ordenador

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2021 18:36:14

Arturo Hardisson de la Torre
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2021 06:02:52

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Sala de exploración funcional respiratoria. En esta sala se realizan las exploraciones funcionales respiratorias (espirometría) así como pruebas de provocación-exposición con alérgenos inhalatorios. Dispone de:

- Espirómetros (3). 2 SIBELMED y 1 JAEGGER con nebulizador
- 1 nebulizador Mefar-MB3 para estudios de provocación inhalativa
- 1 medidor de óxido nítrico exhalado
- 1 rinómetro acústico Rhinometric SR-2000
- Endoscopio nasal
- Medidores de peak-flow
- Bicicleta
- Pesa-tallímetro

Sala de urgencias. Se emplea para el tratamiento de pacientes que han sufrido reacciones durante la realización de procedimientos diagnóstico-terapéuticos en el servicio. También para el tratamiento de pacientes que acuden a consulta reagudizados. Dotada de:

- Cama
- Sillones de urgencias
- Material de urgencias
- Pulsioxímetro
- Tensiómetro
- Tomas de O2.
- Mesas de trabajo y su correspondiente silla
- Ordenador

En el servicio se dispone de un equipo de RCP (carro de parada completamente equipado y sujeto a las correspondientes revisiones periódicas). Necesario para la asistencia de pacientes en situación de riesgo vital

5.5 Temporalidad.

Los años de selección de los pacientes están entre los años 2016 y 2017. En datos cuantitativos la muestra alcanza la cifra de más de 700 pacientes estudiados por sospecha de alergia a penicilinas.

La mayor parte de los pacientes fueron remitidos desde Atención Primaria, aunque algunos también provienen de otras especialidades médicas o interconsultas hospitalarias. La muestra incluye pacientes de ambos sexos, en su mayor parte adultos, aunque se han incluido también los niños que fueron remitidos durante el periodo de estudio.

5.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con sospecha de reacción de hipersensibilidad tipo I (lgE mediada) secundaria a la administración de penicilinas.
- Pacientes con edad no inferior a 3 años.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

- Pacientes que den su consentimiento (por escrito) para el estudio alérgico.

5.5.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con sospecha de reacción de hipersensibilidad no IgE mediada (tipo II o III de Gell y Coombs).
- Pacientes con sospecha de reacciones descamativas graves (Síndrome de Stevens - Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica).
- Pacientes con otras enfermedades alérgicas mal controladas (asma bronquial, dermatitis atópica grave).
- Pacientes con enfermedades que contraindiquen el procedimiento y/o que contraindiquen la administración de adrenalina.
- Pacientes que denieguen el consentimiento (por escrito) para el estudio alérgico.

5.6 Métodos

El estudio se desarrolla principalmente en dos etapas:

- Etapa 1: Inicio del estudio. Reclutamiento de pacientes, perfil clínico y epidemiológico. Estudio alérgico de penicilinas y confirmación/descarte del diagnóstico de alergia.
- Etapa 2: En los pacientes con alergia confirmada a penicilinas, estudio alérgico completo con betalactámicos diferentes del que indujo la reacción.

5.6.1 Etapa 1. Muestra de pacientes.

Se incluyen un total de 718 pacientes remitidos al servicio de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria por sospecha de alergia a penicilinas durante 2 años consecutivos (2016 y 2017).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Se analiza el perfil clínico de los pacientes. Se evaluó a cada paciente a través de la historia clínica, donde se recogieron datos socioeconómicos y variables relacionadas con el medicamento y las reacciones adversas presentadas.

En la historia clínica se recoge sistemáticamente lo siguiente:

- Datos demográficos: edad, sexo.
- Antecedentes familiares y personales de atopía: se considera antecedente familiar cualquiera de las siguientes patologías en cualquiera de los progenitores rinoconjuntivitis, asma bronquial, dermatitis atópica, alergia a medicamentos o alimentos.
- Antecedentes patológicos de interés: enfermedades crónicas o intercurrentes, así como el consumo de medicación.
- Patología por la que se prescribió la penicilina que provocó la reacción, duración del tratamiento y exposiciones previas al fármaco.
- Tiempo transcurrido entre el consumo del medicamento y el inicio de los síntomas, número de dosis toleradas antes de la aparición de la clínica.
- Toma conjunta de otros fármacos y tolerancia posterior a los mismos.
- Otros factores asociados: ejercicio físico, fiebre...
- Tiempo transcurrido entre el momento en que tuvo lugar la reacción y la consulta en el Servicio de Alergología (disminuye la sensibilidad de los métodos diagnósticos con el tiempo).
- Síntomas de la reacción. Los síntomas se clasifican en:
 - Cutáneos: urticaria/angioedema, exantemas.
 - Gastrointestinales: náuseas, vómitos.
 - Respiratorios: rinorrea, estornudos, prurito nasocular, hiperemia conjuntival, tos seca persistente, estridor laríngeo, sibilancias, etc.
 - Anafilaxia: Cuadro clínico compatible con la definición de la guía GALAXIA 2016: "reacción de tipo alérgico grave de instauración rápida y potencialmente mortal que engloba síntomas diversos

47

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

54 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

afectando a diferentes órganos (síntomas digestivos, cutáneos, respiratorios y/o cardiovasculares).

- Tratamiento recibido en urgencias (corticoides, antihistamínicos, adrenalina).
- Evolución (posibilidad de reacción bifásica).
- Tolerancia posterior al fármaco o a otros de la misma familia.

Diagnóstico alérgico. A continuación, se detallan las pruebas complementarias realizadas para el diagnóstico de alergia a penicilinas.

- Se realizan pruebas cutáneas en prick con determinantes betalactámicos mayores (PPL) y menores (MDM), penicilina y el antibiótico responsable (generalmente amoxicilina y/o amoxicilina-clavulánico). El PPL y el MDM son proporcionados por una casa comercial (Diater Laboratorios S.A., Madrid, España). Aunque el número de determinantes menores de penicilina era, inicialmente, mayor, la inestabilidad de alguno de ellos ha restringido la composición del MDM comercial a una mezcla de BP y ácido bencilpeniciloico y más recientemente, debido a necesidades de registro, solo se comercializa el ácido bencilpeniciloico y se denomina DAP®-DM (Diater Laboratorios) Para las pruebas con penicilina, amoxicilina y demás antibióticos se utilizan las preparaciones comerciales disponibles para tratamiento endovenoso.
- Antes de su realización se debe comprobar que el área cutánea donde van a ejecutarse es adecuada, no presenta daño tisular o alteraciones cutáneas (tatuajes) y el paciente no padece ninguna enfermedad o está recibiendo medicación que interfiera con los resultados de la prueba (Tabla 6).
- La zona del antebrazo donde se realizan es la comprendida entre unos 5 cm de la muñeca y unos 3 cm del codo (superficie volar del antebrazo). Tras marcar adecuadamente, con rotulador, se deposita una gota de cada extracto, separados entre sí al menos 2 cm. A través de la gota, con un ángulo de 90º con respecto a la piel, se punciona ésta con una lanceta. La punción a través de la

48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

55 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

55 / 114

gota del extracto permite que una pequeña cantidad del mismo penetre en las capas superficiales de la piel (se estima que penetra unos $3,3 \times 10^{-6}$ ml). No debe producirse sangrado, porque puede ser causa de un falso positivo, pero debe penetrar lo suficiente en la piel para que el extracto la traspase u obtendríamos un falso negativo. Debe emplearse una lanceta por cada extracto, a fin de no mezclarlos. Si la colocación de los extractos es demasiado próxima, se superpondrán las reacciones o se puede causar un falso positivo por reflejo axónico de una reacción próxima intensamente positiva.

Medicamento	Suprimir durante	Prueba afectada
Antihistamínicos	Astemizol	1-2 meses
	Resto de antihistamínicos	1-10 días
Cromoglicato, nedocromil, montelukast		No interfieren
β-adrenérgicos, anti-H2, teofilina		6-72 horas
Antidepresivos	Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	> 10 días
Corticoide tópico		2-3 semanas
Corticoide sistémico	Dosis equivalente a 30 mg prednisona al día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)	No siempre es necesario suspenderlas
Otros	Ketotifeno	> 7 días

Tabla 5. Medicamentos que deben suprimirse para la realización de las pruebas de alergia (96).

- o Normalmente, la lectura de la reacción inmediata se realiza a los 15-20 minutos, coincidiendo con el punto de máxima reacción a los extractos, aunque el control positivo de histamina alcanza su máxima reacción a los 10-15 minutos. Se dibuja el habón y eritema con rotulador de punta fina y se traspasa al esparadrapo o cinta adhesiva transparente, aplicándolo directamente sobre el dibujo cutáneo y pegándolo posteriormente en papel. Los resultados se comparan con el control negativo. En general, se considera una prueba positiva si tiene un diámetro de pápula ≥ 3 mm que el control negativo. Errores comunes en la realización de las pruebas intraepidérmicas (prick) son la aplicación de los extractos demasiado cerca (<2 cm), lo que puede producir reacciones superpuestas o la producción de sangrado al utilizar la lanceta, ocasionando falsos positivos, o la penetración

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42
--	---------------------------

insuficiente de la piel con la lanceta, lo que puede producir resultados falsos negativos.

- o Si las pruebas en prick son negativas, se realizan pruebas intradérmicas. Éstas se realizan inyectando entre 0.02 y 0.05 ml de la solución del hapteno. Consisten en inyectar el extracto de forma intracutánea. Se emplean agujas de insulina de un solo uso. Se aplican, al igual que las pruebas intraepidérmicas, en la piel de la superficie volar del antebrazo o, en su defecto, en la zona alta de la espalda, manteniendo una separación entre ellas de al menos 3-5 cm. Con la mano libre se estira la piel del antebrazo y se introduce la aguja, evitando la penetración en lecho capilar subepidérmico, con la jeringa a 45° y el bisel hacia arriba, haciendo un movimiento hacia arriba para coger solo la piel. Una vez con el bisel bajo la piel y sin introducir toda la aguja, se inyecta suavemente el extracto hasta conseguir un habón de unos 2-3 mm de diámetro (0,01 a 0,05 ml). Para evitar falsos positivos se eliminan las burbujas de aire de la aguja.

50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

57 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

57 / 114

- o Al igual que en las pruebas intraepidérmicas, se valora la reacción inmediata, que aparece a los 20 minutos. Se considera positiva una pápula de al menos 5 mm de diámetro, con un eritema mayor que el control negativo, generalmente 3 mm. La falta de eritema acompañante debe hacer dudar de su validez. Las respuestas positivas pueden valorarse según escala de King y Norman (Tabla IV).

Grado	Eritema (mm)	Habón (mm)
0	<5	<5
+/-	5 a 10	5-10
1+	11 a 20	5-10
2+	21-30	5-10
3+	31-40	10-15 o pseudópodos
4+	>40	>15 o con muchos pseudópodos

Tabla 6: Interpretación de las pruebas cutáneas (96).

- o Las pruebas intradérmicas son más dolorosas que los prick test y no suelen realizarse en los niños, dada su menor rentabilidad en la edad infantil y baja incidencias de verdaderos alérgicos a penicilinas.

ETIQUETA

Nombre (Oblig): _____

Apellidos: _____

DNI: _____

Sexo: _____

Edad: _____

Profesión: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Correo electrónico: _____

CIUDAD: _____

PROVINCIA: _____

País: _____

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

SEÑORA ALERGIKA

EL TEST DE ALERGIKA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14

Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52

María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Figura 8: Consentimiento estándar para pruebas de alergia a medicamentos del servicio de Alergología del HUNSC.

- o Si las pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción son negativas, o si existe discordancia entre la clínica referida y los resultados obtenidos, se realiza una prueba de provocación o exposición controlada con el fármaco sospechoso (la mayor parte de las veces amoxicilina o amoxicilina-clavulánico, penicilina con menor frecuencia). Hay que valorar muy bien el riesgo -beneficio de estas pruebas. Nos aseguramos nuevamente de que el paciente no esté consumiendo medicación que pueda enmascarar los síntomas y registramos de nuevo las constantes. Las pruebas de provocación pueden realizarse de forma abierta (el paciente y el médico conocen el medicamento que se va a suministrar), simple ciego controladas con placebo (solo el médico conoce el fármaco que se va a administrar) o doble ciego controladas con placebo (tanto el paciente como el médico desconocen el fármaco con el que se provoca). En nuestra unidad de medicamentos suelen realizarse casi siempre abiertas o simple ciego controladas con placebo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3705575	Código de verificación: 34vPzeRw
Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42

- o Generalmente, comenzamos con una dosis de 5 mg del fármaco y dejamos al paciente unos 60 minutos en observación. Si no hay clínica, se procede a continuar con cantidades crecientes hasta alcanzar una dosis terapéutica completa, que varía según el medicamento implicado. Lo más habitual es que se administren en total 2-3 dosis, que pueden ser más en función de la gravedad de la reacción referida por el paciente. Tras la última dosis, el paciente permanece un mínimo de 2 horas en observación. En todo momento se instruye al paciente sobre el tipo de síntomas que nos debe comunicar desde el instante en que comience a notarlos.
- o Se considerará positivo la aparición de signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad alérgica (prurito, especialmente palmoplantar y en zona genital, urticaria, tos, dificultad respiratoria). Debe valorarse precozmente al paciente para detectar la posible reacción y comenzar el tratamiento sin demora. El tratamiento se realizará según la guía GALAXIA (36) y en función de la gravedad de los síntomas y puede consistir desde únicamente medicación oral en caso de síntomas muy leves hasta el uso de adrenalina en los casos sugestivos de anafilaxia. En ocasiones y ante síntomas subjetivos o poco concordantes con una reacción alérgica puede ser útil el uso de placebo como medida terapéutica.
- o Una vez que se produce la reacción y comienza el tratamiento, el paciente deberá permanecer en observación en la unidad de medicamentos hasta la resolución completa de los síntomas. Al alta, deben darse indicaciones sobre las medidas a tomar en caso de reaparición de los síntomas en su domicilio y generalmente se le prescriben antihistamínicos y corticoides orales durante 72 horas para prevenir una posible reacción bifásica.
- o Si la provocación controlada resulta positiva, nos confirma definitivamente la existencia de alergia al betalactámico en estudio. Una prueba negativa nos descarta que el paciente sea alérgico y, en consecuencia, podrá autorizarse su prescripción en caso preciso. Solamente en el caso de pacientes con historia muy clara y con un intervalo de más de un año entre el estudio y la reacción, se repetirá el estudio completo a los 15-30 días para valorar la posibilidad de una

54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

61 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

resensibilización. Si vuelve a ser negativo, se considerará al paciente como no alérgico.

- o En aquellos pacientes que resultan positivos a la provocación con amoxicilina o penicilina, y si el paciente da su consentimiento expreso, realizamos pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción con betalactámicos alternativos. Las condiciones de realización e interpretación de estas pruebas son las mismas que ya se han descrito en los párrafos anteriores.
- o Por lo general, los BL alternativos empleados son cefalosporinas de segunda y tercera generación, cuyas cadenas laterales difieren de la de la amoxicilina/penicilina. Para las pruebas cutáneas utilizamos cefuroxima, cefixima y ceftriaxona. Con la cefixima solo podemos realizar prueba intraepidérmica al no disponer de presentación para inyección intravenosa.
- o Si las pruebas cutáneas con los betalactámicos alternativos son negativas, procedemos a realizar una prueba de provocación/exposición controlada con estos fármacos. Por una cuestión práctica y de mayor comodidad para el paciente, solemos provocar con las cefalosporinas disponibles en presentación oral (cefuroxima y cefixima), salvo que el paciente presente alguna patología para la que su médico desea emplear una cefalosporina específica. Evitaremos siempre aquellas que tengan cadenas laterales idénticas o muy similares a aquellas con las que el paciente ha presentado reacción.
- o Si la provocación con las cefalosporinas es negativa, descartamos que exista reactividad cruzada entre éstas y la penicilina a la que el paciente ha resultado alérgico. Ello nos permitirá autorizar el uso de dichas cefalosporinas (y solo de esas) en un futuro si fuera preciso, con lo cual no limitaremos tanto las opciones de terapéutica antibiótica en estos pacientes. Siempre especificaremos en el informe clínico cuáles han sido las cefalosporinas probadas. Aunque intuitivamente podamos suponer que el paciente tolerará también otras cefalosporinas que difieran en cadena lateral a la penicilina con la que el paciente dio positivo, por motivos de seguridad preferimos no autorizarlas

55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

62 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

directamente. En el caso de precisar otras cefalosporinas, indicaremos en el informe que el paciente debe ser remitido nuevamente para estudio.

- Si el paciente no desea provocación con BL alternativos o las pruebas con los BL alternativos elegidos son positivas, lo diagnosticaremos de "alergia a antibióticos betalactámicos" y prohibiremos el uso de todos los fármacos pertenecientes a este grupo. Se le proporcionará al paciente un listado de los medicamentos que debe evitar para que lo lleve siempre consigo y se lo proporcione a su médico de familia y diferentes especialistas (Figura 9).
- Todas las provocaciones se realizaron bajo estricta supervisión médica., con disponibilidad permanente de un equipo completo de RCP básica, así como accesibilidad rápida a la Unidad de Cuidados Intensivos dotada para la RCP avanzada.

56

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

63 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42



Hospital Ntra. Sra. de Candelaria
 SERVICIO DE ALERGIA
 Teléfono: 922 60 21 18
 922 60 29 44

FÁRMACOS PROHIBIDOS A PACIENTES "ALÉRGICOS A PENICILINAS"

AMOXICILINA	Actimox, Agerpen, Agerpen Mucolítico, Amiloxin, Amo Esan, Amoclav, Amoflamisan, Amoxistrán, Amoxi Gobeas, Amoxi Gobeas Mucol, Amoxicibacter, Amoxicilina Alcor, Amoxicilina Balsám, Amoxicilina Bolán, Amoxicilina Clay, Geminis, Amoxicilina Clay, Bado, Amoxicilina Edigen, Amoxicilina Esteve, Amoxicilina Geminis, Amoxicilina Juventus, Amoxicilina Llorente, Amoxicilina Mersey, Amoxicilina Mundogen, Amoxicilina Normon, Amoxicilina Ratiopharm, Amoxicilina Sabater, Amoxicilina Smithkline, Amoxicidol, Amoxicidol bronquial, Amoxicidol, Amoxicidol, Amoxicilina Assomox, Actidise, Actidise Bronquial, Augmentin, Eupren, Eusolón, Amoxicilina Blesox, Bolchipen, Borbalán, Bronco Tonic, Bronconoxar, Broxidin, Burnicín, Clamoxyl, Clamoxyl Mucolítico, Clavapén, Clavucid, Clavumox, Co Amoxin, Combitor, Danoxicil, Dobriciclin, Duonasa, Edoxil, Edoxil Mucolítico, Eupenicin, Eupen, Eupen Bronquial, Eubiotic MC, Halmil, Halmil Mucolítico, Hialbexal, Hialbexal Bronquial, Iesbexal, Iesbexal Mucolítico, Imurex, Metiforma, Metiforma Mucolito, Moraxenil, Pangamon, Picoxina, Picoxpen Mucolítico, Pulmo Borbalán, Raxopren, Reloxyl, Reloxyl Mucolítico, Salvapen, Salvapen Mucolítico, Suapoxil, Tolodina
AMPICILINA	Alonpasicina Balsám, Ampicilina Búbbes, Ampicilina Llorente, Ampicilina Medical, Ampibol, Amibionex, Bacinas, Bactoxina Esed, Bio Espectrum, Eriapen, Electopen balsám retard, Espectral, Espectral balsámico, Espectrosita Inv, Eto, Eto balsámico, Gobemicina, Gobemicina retard, Hispanicina retard, Maricilina Inv, Miliken mucol med retard, Miliken mucol retard, Minipén mucolítico, Mucopén, ampicilina, Salvapen, Pectoxina ampicilina, Peminipén bronquial, Pulmidinamatoria, Salmozina, Salmozina retard, Resin mucolítico, Resin retard, Resistin retard, Retapén, Retapén balsámico, Retapén mucolítico, Sulgubron, Ultrabém balsámico, Ultrabém Inv, Ultrapenil Unaxyn
BACAMPICILINA	Ambaximo, Peniglobé, Velbacil
CLOXACILINA	Asacolón Gobeas
MEFLAMPICLINA	Dompil, Meta Framán, Metakás, Serzibiotic
MEZLOCILINA	Baypen
PIPERACILINA	Pipul, tazocel
PIVAMPICILINA	Lercapén, Piramister
TICARCILINA	Ticaron
PENICILINA G (Bencilpenicilina)	Asocilina, Aocilina DA, Benzetacil, Benzetacil compuesto, Capacilina, Farnasproina, Eradicilina, Neoperyl, Neomobiot, Bekamin, Bekamin antialérgico, Penibiot, Penicilina G Llorente, Penilevel, Penilevel retard, Sodiopen, Unicilina, Coltriozilina
PENICILINA V (Fenoximetilpenicilina)	Benoral, Penilevel oral, Penilevel retard
IMPENEM	Tienam
AZTREONAM	Acactam, Urobactam
MEROPENEM	Meropen
CEFALOSPORINAS	CEFACLOR: Cefaclor, Cefaclor Basal // CEFADROXILO: Cefadroxilo Clarina Bn, Cefadroxilo Sabater, Duracef // CEFALEXINA: Bioscefal, Cefalexoglobina, Cefalexina Llorente, Cefamox, Defaxina, Karilexina, Kefloridina, Kefloridina mucolítico, Lexibiotic, Lexincef, Sulamoxen, Tofasporin // CEFALOTINA: Cefalotina Normon, Cefalotina sódica Derly, Keflin // CEFAMANDOL: Cefamandole Derly, Mandolef // CEFAPIRINA: Eusitina // CEFAZOLINA: Arestolin, Buzolina, Conest, Cofa Resin, Cefobol Inv, Cefocina, Cefodex, Cefafix, Cefamezin, Cefazolina Cepa, Cefazolina Llorente, Eazoplex, Eloklin, Gencefal, Intraoxolina, Karolina, Ketol, Kurgán, Neotazol, Primoterin mucolito, Tasso, Tectazolina, zohral // CEFEPIMA: Maspapen // CEFIXIMA: Demax, Utopapen // CEFMISOX: Alerpoxina Demax // CEFONICIDA: Cefonida, Combinó Pharm, Cefonidá, Cefurazema, Monocid, Luidia, Fournier // CEFOPERAZONA: Cefobid // CEFOTAXIMA: Cefotaxima Combinó Pharm, Cefotaxima Edigen, Cefotaxima Lorian, Claforan, Primaxén // CEFOTAXIMA: Mefoxim // CEFPIROMA: Mestán // CEFODIXIMA: Kelloum, Oxiol, Oxiol, // CEFEROZILIO: Amoxil, Bivoral // CEFRADINA: Senecef, Senecef Inyectable, Valocéf forte, Valocéf inyectable // CEFTAZIDIMA: Fortam, Kefamin, Potendal // CEFTRIBUTENO: Biocéf, Cedax, Cefitran // CEFTIZOXIMA: Cefzox // CEFTRIAXONA: Ceftriaxona Edigen, Ceftriaxona

Figura 9: Documento que se entrega a los pacientes diagnosticados de alergia a BL en el servicio de Alergología del HUNSC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

5.6.2 Método estadístico.

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS Statistics 23.0 para Windows. Se obtuvo una distribución de frecuencias, resumiendo los valores de las variables cuantitativas de los distintos grupos mediante media, mediana y desviación estándar.

Se han analizado variables cuantitativas y cualitativas como la edad, el sexo, tipo de antibiótico implicado, y la relación entre estas variables utilizando test no paramétricos (test de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis) al no existir normalidad de los datos ni homogeneidad de las varianzas. La confirmación de la no normalidad de los datos se realizó mediante un test de normalidad (Saphiro wilks) y un test de homogeneidad de las varianzas (Estadístico de Levene). Se han analizado también el porcentaje de pacientes positivos sobre el total de los estudiados, porcentaje de pruebas cutáneas positivas tanto en prick como intradermorreacción con los diferentes reactivos utilizados y porcentaje de pacientes positivos que han tolerado cefalosporinas como alternativa.

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.

58

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

65 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

65 / 114

RESULTADOS y DISCUSIÓN

59

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

66 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Resultados generales.

6.1.1 Pacientes.

Durante el período del estudio consultaron al Servicio de Alergología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria un total de 742 pacientes por sospecha de alergia a penicilinas. Se confirmó el diagnóstico de alergia en 24 pacientes. De estos 24, fueron provocados con betalactámicos alternativos 20, obteniéndose buena tolerancia en todos ellos. El antibiótico más frecuentemente implicado fue la amoxicilina (tabla 7).

Totales	Alergia Penicilina confirmada	Alergia Penicilina descartada	Antibiótico más frecuentemente implicado	Alérgicos que toleraron cefalosporinas
742	24	718	Amoxicilina	20

Tabla 7. Resultados generales de los pacientes estudiados en el Servicio de Alergología del HUNSC por sospecha de alergia a penicilina (años 2016 y 2017).

La mayoría de los pacientes atendidos fueron de sexo femenino (63.34 % mujeres frente a 36.66 % varones) (Figura 10). La edad media en el caso de las mujeres fue de 38.41 ± 23.95 y en el caso de los varones de 28.81 ± 24.72 . La distribución de la edad fue significativamente menor en el caso de los varones (tablas 8 y 10).

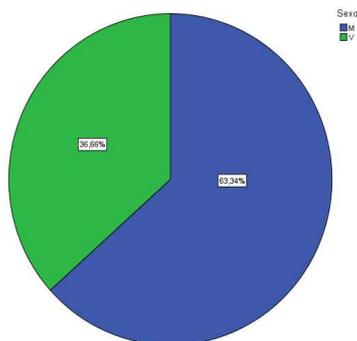


Figura 10: distribución por sexos (total de pacientes estudiados).

60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14

Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52

María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

67 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha 27/07/2021 11:10:42

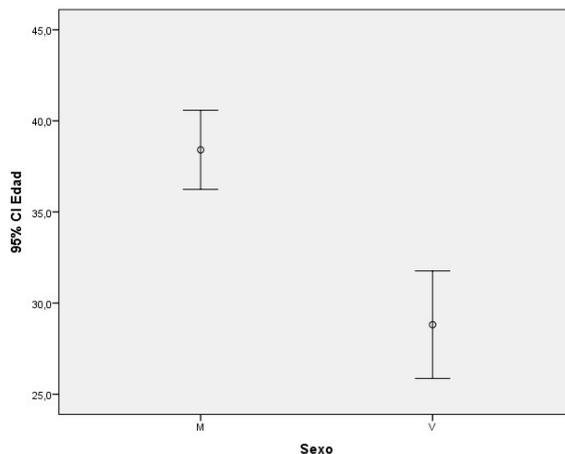


Tabla 8: Distribución de edad entre ambos sexos.

Tabla 9: Resumen de procesamiento de casos

Sexo	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad M	470	100,0%	0	0,0%	470	100,0%
V	272	100,0%	0	0,0%	272	100,0%

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14
 Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52
 María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha 27/07/2021 11:10:42

Sexo		Estadístico	Error estándar	
M	Media	38,411	1,1047	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	36,240 40,581	
	Media recortada al 5%	38,012		
	Mediana	40,000		
	Varianza	573,543		
	Desviación estándar	23,9488		
	Mínimo	3,0		
	Máximo	87,0		
	Rango	84,0		
	Rango intercuartil	45,0		
	Asimetría	,025	,113	
	Curtosis	-1,264	,225	
	V	Media	28,816	1,4990
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	25,865 31,767
Media recortada al 5%		27,316		
Mediana		18,000		
Varianza		611,213		
Desviación estándar		24,7227		
Mínimo		3,0		
Máximo		88,0		
Rango		85,0		
Rango intercuartil		42,0		
Asimetría		,709	,148	
Curtosis		-,837	,294	

Tabla 10: Datos descriptivos por sexo del total de la muestra.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14
 Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52
 María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha 27/07/2021 11:10:42

Más de la mitad de los pacientes estudiados fueron de sexo femenino (tablas 9 y 10). Este dato coincide con la mayoría de series publicadas y de datos disponibles, tanto de RAM en general como de RAM a antibióticos en particular, donde normalmente la proporción de mujeres es aproximadamente 2:1 con respecto a los hombres (16,25). Llama la atención el hecho de que la edad de los varones estudiados fuera significativamente menor que la de las mujeres, aunque este dato hay que tomarlo con cautela, ya que puede estar sesgado por el tamaño de la muestra al abarcar solo dos años. No obstante, si es frecuente observar un cierto predominio de sexo masculino en las consultas por sospecha de alergia a medicamentos por debajo de los 18 años (25).

6.1.2 Betalactámicos implicados. Distribución por edad y sexo.

El antibiótico más frecuentemente estudiado ha sido la amoxicilina, tanto sola como asociada al ácido clavulánico (73.6%) seguido de la penicilina (24.7%). Otros betalactámicos que han sido motivo de consulta han sido la cefazolina, el cefaclor, la cloxacilina y el imipenem, todos en ellos con mucha menor frecuencia (Tabla 11 y Figura 11). Este hecho probablemente se deba a que la mayor parte de los pacientes estudiados proceden de Atención Primaria donde tanto el imipenem como la cefazolina no se prescriben por ser de uso hospitalario. Por otra parte, tanto el cefaclor como la cloxacilina no suelen ser de primera elección en las consultas del Médico de Familia, motivo este por el que la consulta por reacciones adversas con estos BL es muy inferior.

Estos datos concuerdan además con la tendencia de los últimos años, en los que se ha observado un aumento de la prescripción de la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico en detrimento de la penicilina (9,25,97).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
AMOXICILINA	273	36,8	36,8	36,8
AMX-CLAV	273	36,8	36,8	73,6
CEFACLOR	1	,1	,1	73,7
CEFAZOLINA	8	1,1	1,1	74,8
CLAVULÁNICO	1	,1	,1	74,9
CLOXACILINA	2	,3	,3	75,2
IMIPENEM	1	,1	,1	75,3

63

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14
 Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52
 María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

70 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha 27/07/2021 11:10:42

PENICILINA	183	24,7	24,7	100,0
Total	742	100,0	100,0	

Tabla 11: Betalactámicos estudiados en el total de los pacientes.

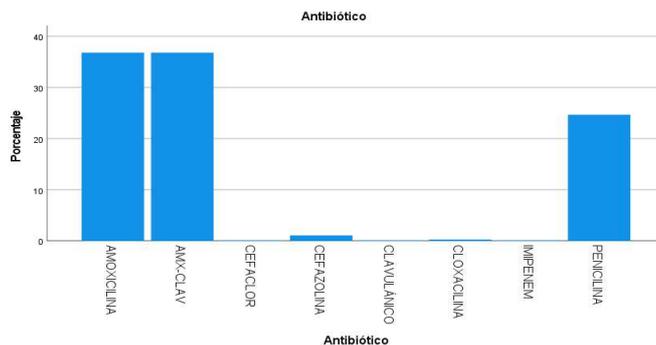


Figura 11: Porcentaje de betalactámicos estudiados en el total de pacientes.

En cuanto a la distribución de los antibióticos implicados según edad y sexo, se han observado diferencias estadísticamente significativas tanto en varones como en mujeres. Así, la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico han sido los fármacos implicados en los rangos de edad más bajos, mientras que la penicilina ha sido el betalactámico motivo de la consulta en los pacientes de mayor edad. (tablas 12 a 20)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Tabla 12: Comparación entre amoxicilina (1) y penicilina (2) función de la edad de los pacientes (varones)

Rangos			
ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad 1	98	57,98	5682,50
2	61	115,37	7037,50
Total	159		

Estadísticos de prueba^a

	Edad
U de Mann-Whitney	831,500
W de Wilcoxon	5682,500
Z	-7,645
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: ANT (antibiótico)

Tabla 13: Comparación entre amoxicilina (1) y amoxicilina-clavulánico (3) en función de la edad (varones).

Rangos			
ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad 1	98	109,51	10731,50
3	111	101,02	11213,50
Total	209		

Estadísticos de prueba^a

	Edad
U de Mann-Whitney	4997,500
W de Wilcoxon	11213,500
Z	-1,013
Sig. asintótica (bilateral)	,311

a. Variable de agrupación: ANT

Tabla 14: Comparación entre penicilina (2) y amoxicilina-clavulánico (3) en función de la edad (varones).

Rangos			
ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad 2	61	131,06	7994,50
3	111	62,01	6883,50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2021 18:36:14

Arturo Hardisson de la Torre
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2021 06:02:52

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Total	172
-------	-----

Estadísticos de prueba ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	667,500
W de Wilcoxon	6883,500
Z	-8,704
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: ANT

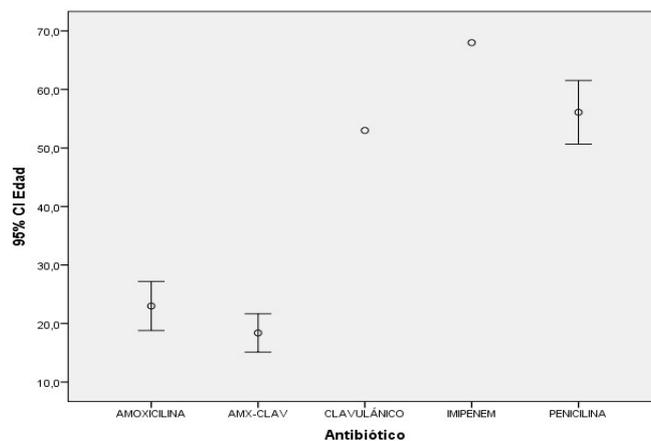


Figura 12: Distribución de los betalactámicos estudiados en función de la edad (varones).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

Tabla 15: Comparación entre amoxicilina (1) y penicilina (2) función de la edad de los pacientes

(mujeres)

Rangos			
	ANT	N	Suma de rangos
Edad	1	175	120,97
	2	122	189,20
Total		297	

Estadísticos de prueba ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	5770,000
W de Wilcoxon	21170,000
Z	-6,737
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: ANT

Podemos observar en la figura 12 como la penicilina ha sido el fármaco predominante en pacientes mayores de 40 años, mientras que la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico predominan en los menores de 30 años. Esto es concordante con las series previamente publicadas y con la tendencia en la prescripción en las últimas décadas, desplazando las aminopenicilinas (amoxicilina y amoxicilina-clavulánico) a la penicilina como primera elección (9,25,72,97).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42
--	---------------------------

Tabla 16
 : Comparación entre amoxicilina (1) y amoxicilina-clavulánico (3) en función de la edad (mujeres).

Rangos				
	ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	1	175	185,70	32497,50
	3	161	149,80	24118,50
Total		336		

Estadísticos de prueba ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	11077,500
W de Wilcoxon	24118,500
Z	-3,385
Sig. asintótica (bilateral)	,001

a. Variable de agrupación: ANT

Tabla 17: Comparación entre penicilina (2) y amoxicilina-clavulánico (3) en función de la edad (mujeres).

	ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	2	122	191,33	23342,00
	3	161	104,62	16844,00
Total		283		

Estadísticos de prueba ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	3803,000
W de Wilcoxon	16844,000
Z	-8,828
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: ANT

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575	Código de verificación: 34vPzeRw
Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42

Tabla 18: Comparación entre amoxicilina (1) y cefazolina (7) en función de la edad (mujeres).

Rangos			
ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad 1	175	90,42	15824,00
7	7	118,43	829,00
Total	182		

Estadísticos de prueba^a

	Edad
U de Mann-Whitney	424,000
W de Wilcoxon	15824,000
Z	-1,380
Sig. asintótica (bilateral)	,168

a. Variable de agrupación: ANT

Tabla 19: Comparación entre penicilina (2) y cefazolina (7) en función de la edad (mujeres)

Rangos			
ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad 2	122	65,94	8044,50
7	7	48,64	340,50
Total	129		

Estadísticos de prueba^a

	Edad
U de Mann-Whitney	312,500
W de Wilcoxon	340,500
Z	-1,191
Sig. asintótica (bilateral)	,234

a. Variable de agrupación: ANT

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14
 Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52
 María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha 27/07/2021 11:10:42

Tabla 20: Comparación entre amoxicilina-clavulánico (3) y cefazolina (7) en función de la edad (mujeres)

Rangos			
ANT	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad 3	161	82,67	13309,50
7	7	126,64	886,50
Total	168		

Estadísticos de prueba ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	268,500
W de Wilcoxon	13309,500
Z	-2,343
Sig. asintótica (bilateral)	,019

a. Variable de agrupación: ANT

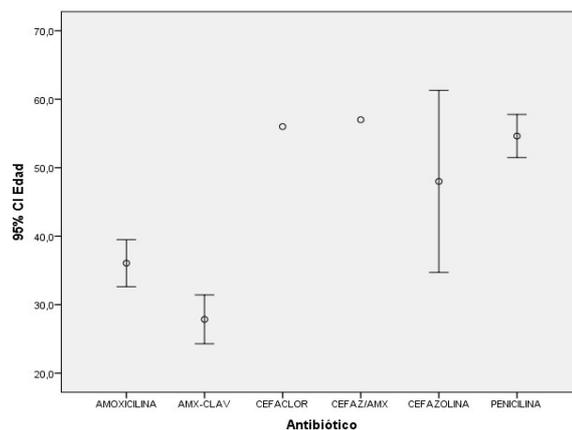


Figura 13: Distribución de los betalactámicos estudiados en función de la edad (mujeres).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42
--	---------------------------

En el caso de las mujeres, observamos una distribución similar (figura 13). Se ha incluido la cefazolina, que fue objeto de estudio en solo 7 pacientes. Dado el escaso número de pacientes en los que se estudió este betalactámico, los resultados no pueden tomarse como significativos, aunque el rango de edad de los pacientes concuerda con la prescripción de esta cefalosporina en general (casi siempre como profilaxis antibiótica en cirugías). Llama la atención que, en el caso de los pacientes de sexo femenino, sí encontramos diferencias significativas en la distribución por edades entre la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico (tabla 16), siendo más jóvenes los pacientes en el caso de este último fármaco. Esta diferencia no se observaba en los varones. Podría deberse a una mayor tendencia en los últimos tiempos a utilizar la amoxicilina asociada a inhibidor de betalactamasas en las infecciones del tracto respiratorio y las otitis medias (98–100) y por ello observarse más frecuentemente en el rango de menor edad. No obstante, el hecho de que no lo observemos también en varones puede llevar a pensar en un hallazgo casual. Probablemente, investigar la infección que originó la prescripción de un antibiótico u otro podría aclarar este punto, así como incluir un número de pacientes mayor. No obstante, este no es el objetivo de este trabajo.

6.2 Estudio alérgico. Casos positivos.

De los 742 pacientes estudiados por sospecha de alergia a penicilinas en la Unidad de Alergia a Medicamentos del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria a lo largo de los años 2016 y 2017, el diagnóstico de hipersensibilidad IgE mediada se confirmó solo en 24 de ellos (tabla 21 y figura 14).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
negativo	718	96,8	96,8	96,8
positivo	24	3,2	3,2	100,0
Total	742	100,0	100,0	

Tabla 21: Resultado del estudio alérgico

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 22/06/2021 18:36:14

Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 23/06/2021 06:02:52

María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha 27/07/2021 11:10:42

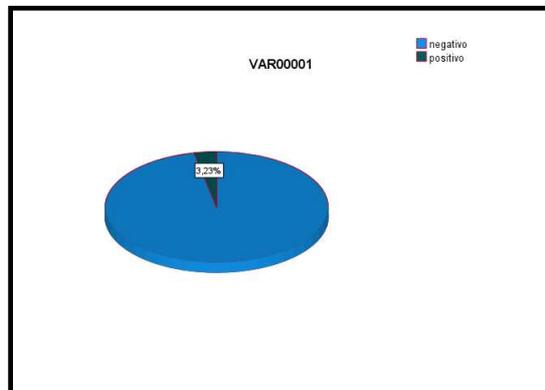


Figura 14: Resultados de las pruebas de alergia (VAR00001)

Tenemos, por lo tanto, una prevalencia de alergia a penicilina de solo el 3.23 % en el periodo de estudio. Este porcentaje es sensiblemente inferior a los reportados en estudios previos, que era de entre el 8-10 % (101). Estas diferencias pueden deberse tanto a una mejora del diagnóstico alergológico a lo largo de los años, como a un descenso real de los casos de alergia debido al uso de nuevas formulaciones con menor antigenicidad y a los cambios en la vía de administración (con mayor preferencia por la vía oral, con menor capacidad de sensibilización) (102). Aun así, en la actualidad, entre el 5 y el 15 % de los pacientes en países desarrollados están etiquetados como "alérgicos a penicilina" (102).

En cuanto a la distribución por sexos en los casos positivos, observamos un 62.5% de mujeres y un 37.5 % de varones (tabla 22 y figura 15).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
M	15	62,5	62,5	62,5
V	9	37,5	37,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Tabla 22: distribución por sexos en positivos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

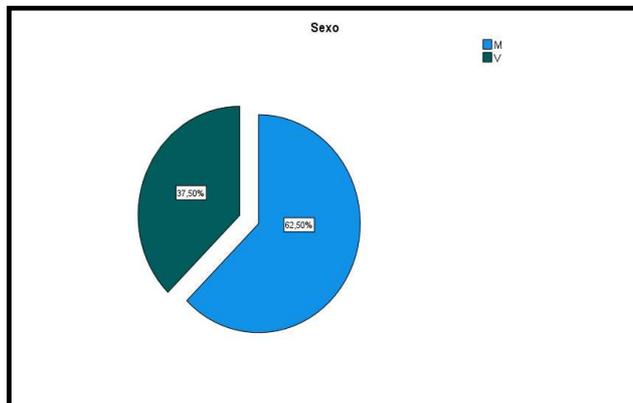


Figura 15: Distribución por sexos en positivos

Al igual que cuando analizamos los casos totales, observamos en los casos positivos un predominio del sexo femenino (más de un 60 % de los positivos). Este dato concuerda nuevamente con las series previamente publicadas (16,101). Ello puede deberse a un mayor consumo de medicamentos por parte de las mujeres o a una mayor tendencia a consultar al médico cuando se producen reacciones adversas a fármacos con respecto a los varones (16,25). No obstante, según Park y cols., el sexo femenino es un factor de riesgo independiente para la alergia a penicilina (103).

6.2.1 Tipos de reacción.

La reacción reportada más frecuente dentro de los casos confirmados fue la anafilaxia (13 pacientes), seguida por la urticaria (9). Un paciente reportó un episodio de angioedema y en uno de ellos la reacción era desconocida (sospecha de alergia por información materna) (tabla 24 y figura 16).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ANAFILAXIA	13	54,2	54,2	54,2
ANGIOEDEMA	1	4,2	4,2	58,3
DESCONOCIDA	1	4,2	4,2	62,5
URTICARIA	9	37,5	37,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Tabla 23: tipos de reacción reportadas por los pacientes con alergia confirmada

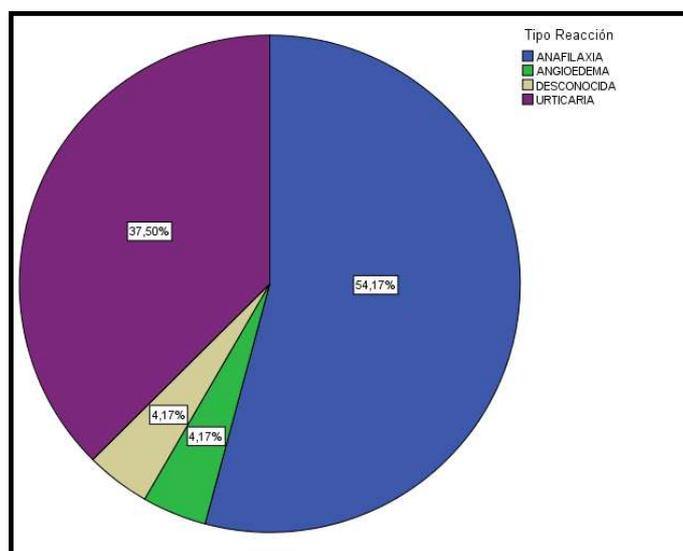


Figura 16: Tipo de reacción en los pacientes alérgicos a penicilinas

Como podemos observar, más del 50 % de los pacientes alérgicos a penicilinas manifestaron clínica de anafilaxia tras la administración del fármaco. Aunque estudios recientes refieren la manifestaciones cutáneas como la forma de reacción más frecuente en las alergias a antibióticos y, concretamente describen a los BL como rara vez causantes de anafilaxia (97,102),

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha 27/07/2021 11:10:42
--	---------------------------

varias series han destacado los antibióticos como los principales fármacos causantes de anafilaxia (104,105). En cualquier caso, vemos que, en los pacientes verdaderamente alérgicos, este tipo de reacción alérgica grave no es ni mucho menos despreciable, lo cual refuerza la necesidad de realizar un correcto estudio alergológico en unidades especializadas con amplia experiencia en el manejo de este tipo de reacciones.

La urticaria es también una manifestación muy frecuente (tanto aislada como en el contexto de una anafilaxia) (16,36,102). Las manifestaciones respiratorias o digestivas de forma aislada son muy raras. El angioedema, en el caso que nos ocupa, puede considerarse una forma de urticaria, ya que su patogenia es la misma (106).

De los 13 casos de anafilaxia, 8 corresponden a mujeres y 5 a varones. Es decir, más del 60 % de las anafilaxias ocurrieron en pacientes del sexo femenino. Aunque no podemos saber si esta diferencia es estadísticamente significativa, concuerda con el predominio en el sexo femenino de las RAM que ya se ha comentado antes (16,19,101) y con el mayor riesgo que parece suponer para la alergia a penicilinas (103). Las urticarias también fueron más frecuentes en las mujeres (figura 17).

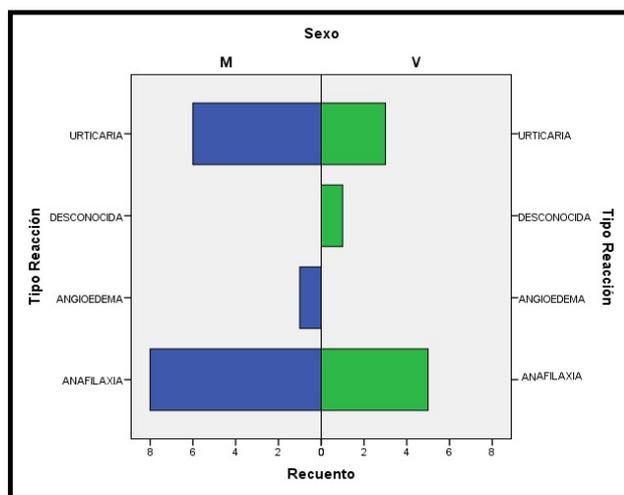


Figura 17: tipos de reacción en función del sexo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

6.2.2 Pruebas cutáneas intraepidérmicas ("prick").

Las pruebas intraepidérmicas o "prick test" son siempre el primer paso, tras la historia clínica completa, en la evaluación de los pacientes con sospecha de alergia a antibióticos BL. Como ya se ha expuesto con anterioridad, en todos los pacientes se realizan pruebas en prick con los determinantes betalactámicos mayores y menors (PPL y MDM), penicilina y, según el caso, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y otros betalactámicos que estuvieran implicados.

Los resultados de las pruebas en prick de los 24 pacientes con alergia confirmada se exponen a continuación (figuras 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24):

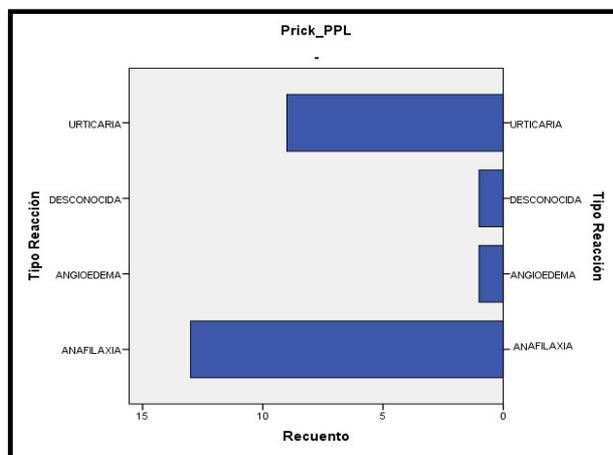


Figura 18: resultados prick PPL

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

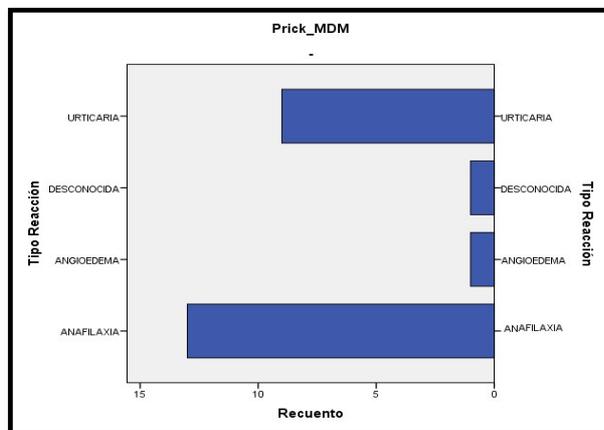


Figura 19: resultados prick MDM

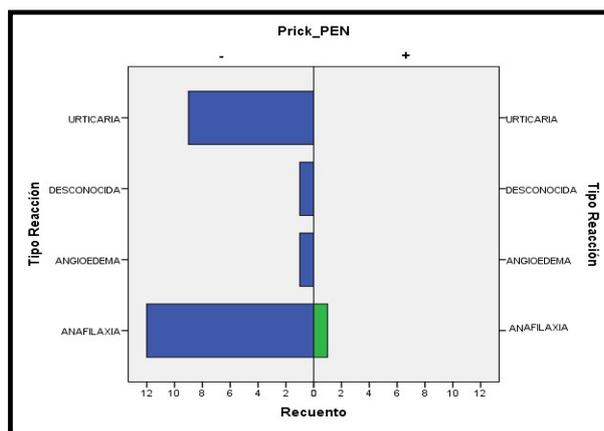


Figura 20: resultados prick penicilina (PEN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

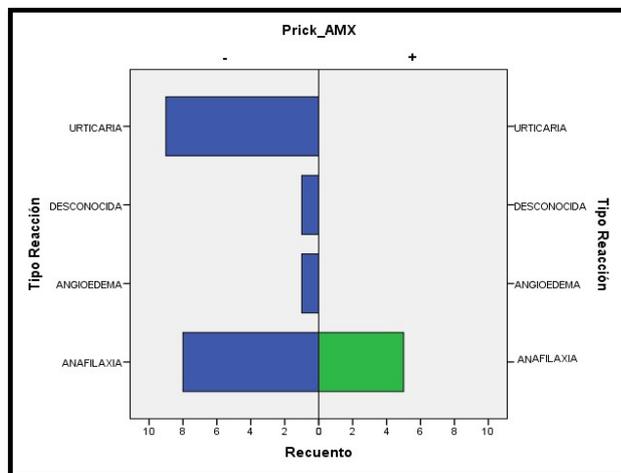


Figura 21: resultados prick amoxicilina (AMX)

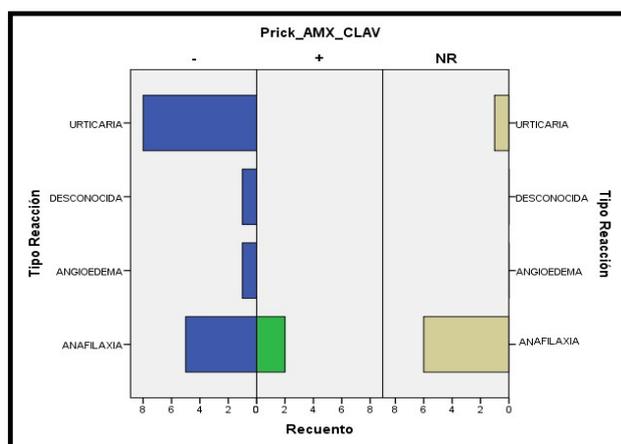


Figura 22: resultados prick amoxicilina-clavulánico (NR: no realizadas)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

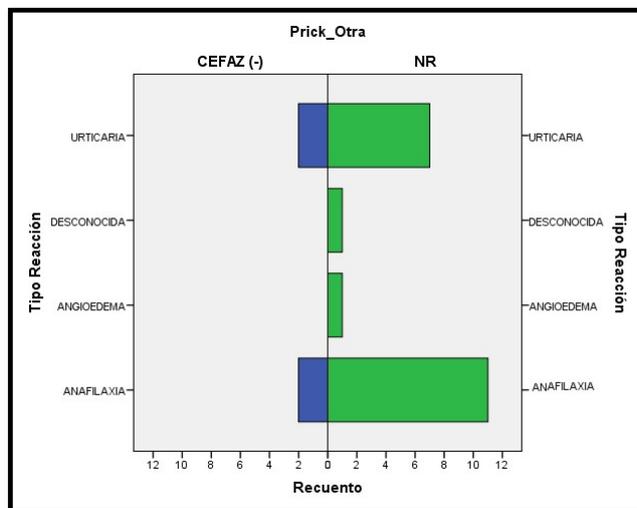


Figura 23: resultados prick otro BL (cefazolina), NR: no realizadas.

Como podemos observar en las figuras, los prick con los determinantes betalactámicos mayores y menores han resultado negativos en todos los pacientes. Esto es concordante con el hecho de que la mayoría de las reacciones hayan estado ocasionadas por amoxicilina, cuyo determinante alergénico más importante parece ser la cadena lateral (72), siendo mucho menos rentable en estos casos el PPL y el MDM, que no obstante se recomiendan probar siempre para optimizar la sensibilidad del estudio (39,52,70,83,107). Encontramos un patrón similar en los pricks con penicilina, aunque en este caso sí hubo un resultado positivo en un paciente, el cual presentó una anafilaxia con amoxicilina, que también resultó positiva en el prick de ese mismo paciente. Podría deberse a una reactividad cruzada entre los dos antibióticos o a una doble sensibilización (anillo betalactámico + cadena lateral) (33,72). No obstante, por motivos prácticos y de riesgo-beneficio no se amplió el estudio en este paciente.

En el caso de los pricks con amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, encontramos muchos más resultados positivos. En concreto, de 13 anafilaxias (8 por amoxicilina y 5 por amoxicilina-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

clavulánico) encontramos prick positivos en un total de 7 casos (5 de las 8 atribuidas a amoxicilina y 2 de las 5 atribuidas a amoxicilina-clavulánico). Estos resultados son muy reveladores en cuanto a la importancia y sensibilidad de las pruebas cutáneas en prick y se corresponden con la mayor rentabilidad descrita a mayor gravedad de la reacción (9,39,83).

En cuanto a otros BL probados en prick, de los 5 pacientes en los que el antibiótico sospechoso fue la cefazolina, ninguno tuvo un resultado positivo en el prick. Para las pruebas cutáneas con cefalosporinas se utilizan las preparaciones comerciales disponibles para inyección IV, y se recomiendan concentraciones no irritantes pero su valor predictivo y negativo sigue siendo incierto (33,108).

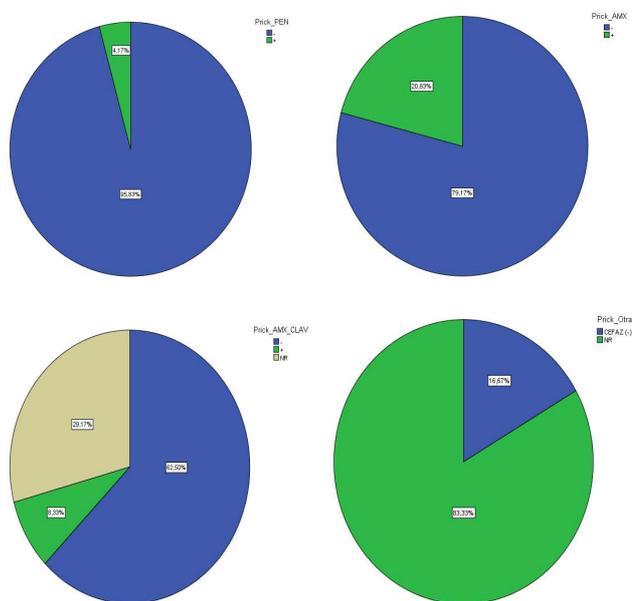


Figura 24: resultados pruebas cutáneas en prick (porcentajes)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

6.2.3 Pruebas cutáneas intradérmicas (ID).

Quando las pruebas en prick son negativas, se realizan pruebas intraepidérmicas, utilizando los mismos determinantes mayores y menores y antibióticos referidos previamente. La técnica e interpretación de las pruebas ya se ha explicado previamente en la sección de material y métodos. Los resultados de las pruebas intradérmicas en los pacientes positivos se exponen a continuación (figuras, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31):

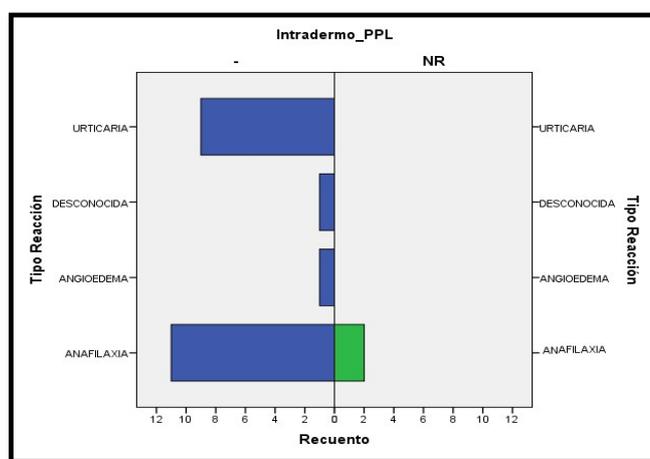


Figura 25: resultados pruebas ID con PPL. NR: no realizadas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

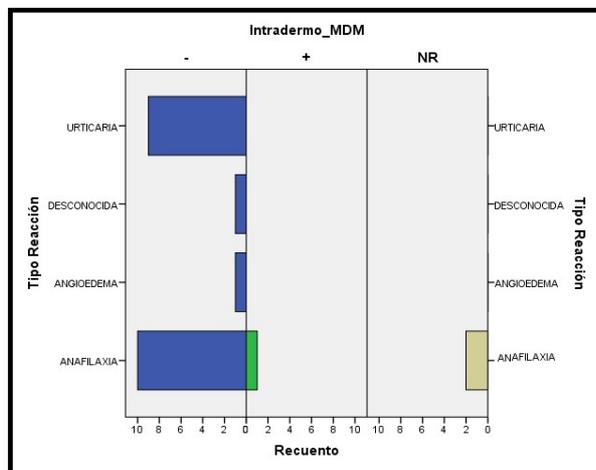


Figura 26: Resultados pruebas ID con MDM. NR: no realizadas

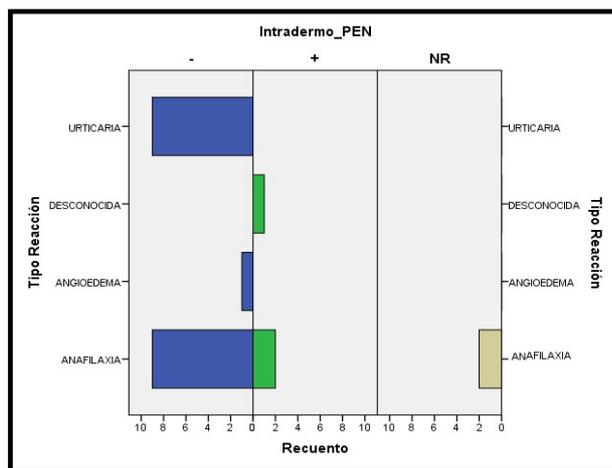


Figura 27: resultados pruebas ID con penicilina. NR: no realizadas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

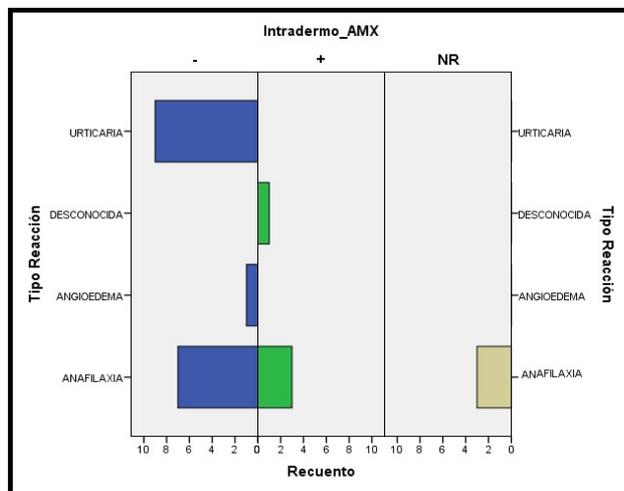


Figura 28: resultados pruebas ID con amoxicilina. NR: no realizadas

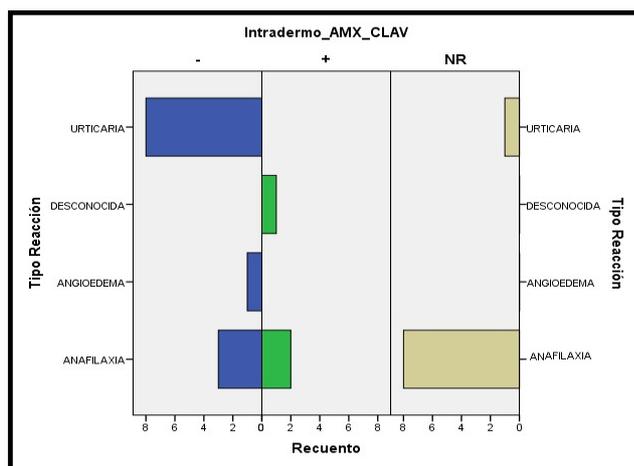


Figura 29: resultados pruebas ID con amoxicilina-clavulánico. NR: no realizadas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO Fecha: 22/06/2021 18:36:14
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Arturo Hardisson de la Torre 23/06/2021 06:02:52
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

María de las Maravillas Aguiar Aguilar 13/07/2021 13:46:55
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguilar Fecha 27/07/2021 11:10:42
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

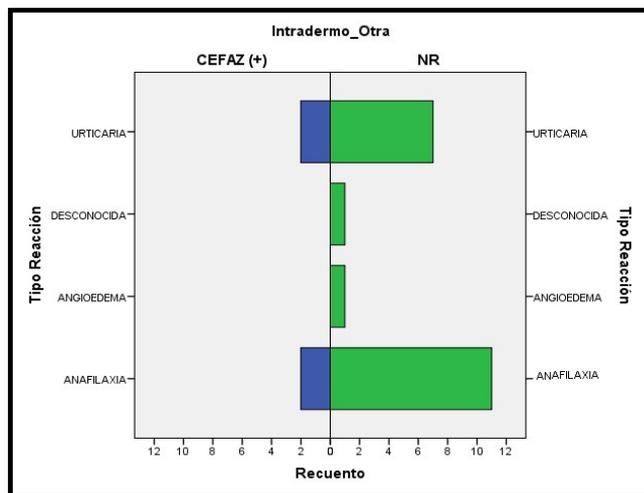


Figura 30: resultados pruebas ID con cefazolina. NR: no realizadas

Las pruebas intradérmicas con los determinantes mayores y menores de penicilina (PPL y MDM), resultaron negativas en todos los casos, salvo en un caso de anafilaxia por amoxicilina donde encontramos una ID con MDM positiva además de la correspondiente prueba positiva con la amoxicilina. En este caso podemos interpretar la existencia de una alergia no selectiva, con sensibilización tanto a la cadena lateral de la amoxicilina como a componentes del anillo betalactámico (9,40,72). Este alto porcentaje de negatividades de los determinantes puede explicarse porque la mayoría de los alérgicos estén sensibilizados a la cadena lateral de la aminopenicilina (40).

En el caso de las pruebas intradérmicas con penicilina, observamos una tendencia similar. Sin embargo, sí tenemos tres pacientes con ID positiva para este antibiótico, dos en casos de anafilaxia y la restante en el paciente cuya reacción resultaba desconocida. En los 3 casos el antibiótico sospechoso resultó ser la amoxicilina/amoxicilina-clavulánico. La

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

sensibilización a estos otros antibióticos se confirmó con las correspondientes pruebas cutáneas con ellos, salvo en uno de los casos, donde precisamos realizar una provocación controlada. Nuevamente, podemos inferir de estos resultados la existencia de una alergia no selectiva en estos pacientes (40,83).

Las pruebas intradérmicas con la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico muestran bastante concordancia con la clínica referida por los pacientes. Así, vemos que los resultados positivos aparecen fundamentalmente en los casos de anafilaxia, aumentando la sensibilidad de las pruebas en aquellos que presentaron pruebas en prick negativas permitiendo en uno de los casos diagnosticar una sensibilización selectiva al clavulánico. Aunque generalmente es la amoxicilina la responsable de la sensibilización en los pacientes con reacciones con amoxicilina-clavulánico, la betalactamasa puede ser también el responsable dando lugar a sensibilizaciones selectivas. No solemos disponer del clavulánico de forma aislada para pruebas, pero en los pacientes con sospecha de reacciones por amx-clav, probar por separado éste y la amoxicilina, pueden ayudarnos a detectar esta selectividad (109).

En cuanto a las pruebas intradérmicas realizadas con otros BL, en este caso la cefazolina, una cefalosporina de primera generación, hemos encontrado positividad en 4 de los 5 pacientes alérgicos a este antibiótico. En el paciente restante, el diagnóstico se alcanzó tras realizar una provocación controlada. En todos estos pacientes las pruebas en prick habían sido negativas, con lo que podemos corroborar la mejora en la sensibilidad al realizar las ID (39,77,93).

Es interesante reseñar que en 4 de los pacientes alérgicos a cefazolina se confirmó buena tolerancia a amoxicilina. La cefazolina es una cefalosporina de primera generación, pero su cadena lateral no comparte similitudes con la de la amoxicilina, lo que explica la ausencia de reactividad cruzada entre ambos betalactámicos (33).

85

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

92 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

92 / 114

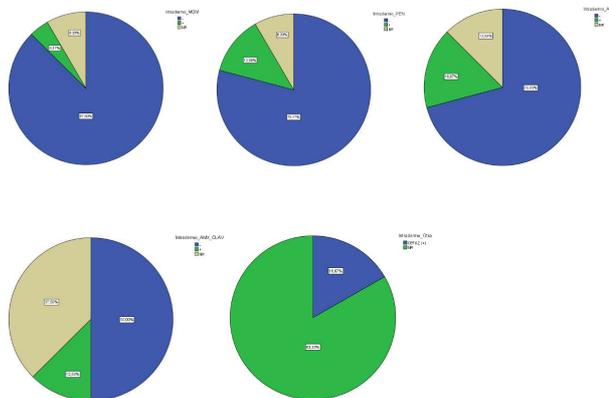


Figura 31: resultado pruebas intradérmicas (porcentaje)

En aquellos pacientes en los que todas las pruebas cutáneas resultaron negativas para todos los determinantes y antibióticos testados, el diagnóstico se confirmó con una provocación controlada, realizada en las condiciones de seguridad y monitorización previamente comentadas. Estas provocaciones se realizaron por vía oral siempre que fue posible, salvo con aquellos antibióticos que no están disponibles en esta presentación, como es el caso de la cefazolina. Las reacciones presentadas durante las provocaciones coincidieron con las descritas previamente en las historias clínicas y todas respondieron bien al tratamiento precoz con adrenalina IM y tratamiento adyuvante con corticoides y antihistamínicos.

En general, podemos concluir que las pruebas cutáneas tuvieron una rentabilidad considerable para el diagnóstico de la alergia a penicilinas. No obstante, las pruebas de provocación fueron precisas hasta en 11 pacientes de los 24 para confirmar el diagnóstico, lo cual vuelve a incidir en el hecho de que una prueba cutánea negativa no es suficiente para

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

descartar el diagnóstico de alergia a penicilina y la consideración de las pruebas de provocación controlada como "patrón oro" para el diagnóstico de la alergia a medicamentos (68,110,111).

6.3 Provocación con betalactámicos alternativos (cefalosporinas de 2ª y 3ª generación).

De los 24 pacientes con alergia confirmada, fueron provocados con BL alternativos 20 de ellos (figura 32). Los 4 restantes o bien no podían acudir más días para las pruebas por motivos laborales o familiares, o bien no dieron su consentimiento para estas pruebas por lo que fueron descartados. Los BL alternativos fueron por lo tanto probados en el 83,33 % de los pacientes alérgicos (figura 33). Se decidió utilizar cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, concretamente cefuroxima y cefixima, que no comparten cadena lateral ni con la amoxicilina ni con la cefazolina (33) y que, además, pueden administrarse por vía oral.

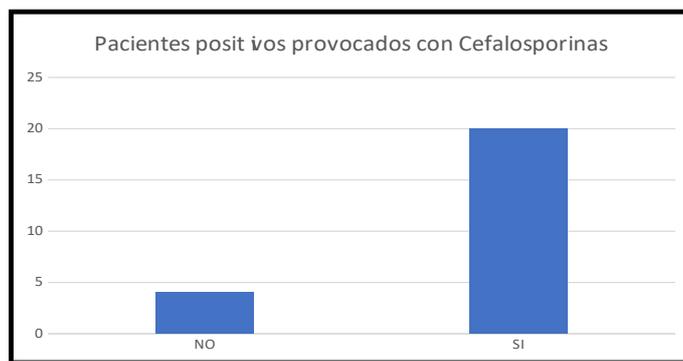


Figura 32: pacientes positivos provocados con BL alternativos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2021 18:36:14

Arturo Hardisson de la Torre
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2021 06:02:52

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

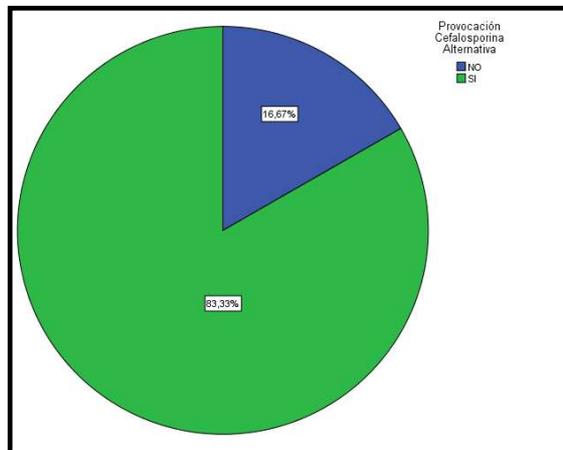


Figura 33: porcentaje de pacientes positivos provocados con cefalosporinas

Todos los pacientes mostraron buena tolerancia en las provocaciones con las cefalosporinas referidas (100 % de los provocados). En nuestra unidad siempre se intenta provocar a todos los alérgicos confirmados con las dos, no obstante, algunos solo fueron provocados con una de ellas por cuestiones logísticas que afectaban a los pacientes. Cada provocación se realiza en días independientes y los pacientes en muchas ocasiones no tienen disponibilidad por motivos fundamentalmente laborales. Por consiguiente, de los 20 pacientes provocados con cefalosporinas, 18 recibieron cefixima y cefuroxima y 2 solo cefixima (figura 34).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

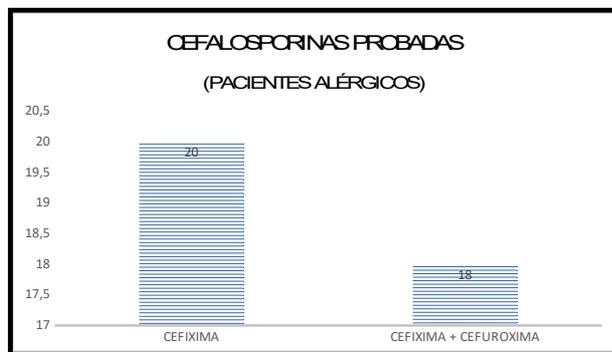


Figura 34: cefalosporinas probadas en los pacientes alérgicos

La tolerancia mostrada con estos BL alternativos concuerda con lo descrito en otras series (15,80) y refuerza nuevamente la importancia de las cadenas laterales como determinantes de reactividad cruzada (33,73). Esto nos permite intuir que en pacientes como los de nuestra serie, alérgicos a penicilina y fundamentalmente amoxicilina, puedan utilizarse con seguridad aquellas cefalosporinas con cadenas laterales diferentes. Es decir, probablemente estos pacientes toleren sin problemas ceftriaxona (cuya cadena lateral es muy similar a la cefixima), cefotaxima, ceftazidima u otras cefalosporinas cuya cadena lateral no muestre ninguna similitud con la de la amoxicilina. No obstante, en los servicios de alergología la actitud es la de solo autorizar aquellas cefalosporinas con las que se ha comprobado tolerancia tras un test de provocación oral (68,110). Esta actitud obedece también a una cuestión práctica ya que, tanto en la atención primaria como en la hospitalaria, no suelen conocerse en profundidad las características químicas de los betalactámicos y una actitud restrictiva parece más razonable atendiendo a criterios de seguridad del paciente y a la evitación de reacciones indeseadas y evitables.

En cualquier caso, el diagnóstico alergológico correcto resulta de vital importancia para quitar la etiqueta de "alérgico a penicilinas", que como hemos comentado antes puede llevar hasta el 15 % de la población (102). Esto nos ha permitido también asistir a un "cambio de paradigma", en tanto en cuanto tenemos cada vez más certezas de que determinadas cefalosporinas de segunda y tercera generación pueden ser utilizadas con seguridad en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3559208	Código de verificación: RG/4PKF3
Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

pacientes alérgicos a penicilinas (15), siendo fundamental la estructura química de las mismas para determinar la reactividad cruzada (73).

90

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

97 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

CONCLUSIONES

91

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO Fecha: 22/06/2021 18:36:14
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Arturo Hardisson de la Torre 23/06/2021 06:02:52
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

María de las Maravillas Aguiar Aguiar 13/07/2021 13:46:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

98 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar Fecha 27/07/2021 11:10:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

7 CONCLUSIONES

- 1, La alergia a penicilinas en nuestro medio en los años 2016 y 2017 tuvo una prevalencia inferior al 4 % (3.23 %), inferior a series anteriores y concordante con el descenso en la hipersensibilidad a BL reportado en los estudios más recientes. Es también muy inferior a la estimada por la población general (hasta un 15 %).
- 2, El antibiótico más frecuentemente implicado en los pacientes más jóvenes es la amoxicilina, tanto sola como asociada con ácido clavulánico, superando ya con diferencia a la penicilina, mientras que la penicilina lo es en los mayores de 40 años.
- 3, Los sujetos de sexo femenino son mayoría, tanto los que consultan como los diagnosticados definitivamente como alérgicos, con una razón de aproximadamente 6:4 respecto a los varones. La edad media de las mujeres fue de 38.41 y en el caso de los varones de 28.81.
- 4, La reacción más frecuentemente reportada fue la anafilaxia en más de la mitad de los casos (54.17 %), seguida de la urticaria (37.50 %). Los casos de anafilaxia fueron también más frecuentes en mujeres, con una razón aproximada de 6:4 respecto a los hombres. En este tipo de reacciones graves, las pruebas cutáneas ofrecieron una mayor rentabilidad.
- 5, La provocación controlada fue necesaria en casi la mitad de los pacientes para confirmar el diagnóstico de alergia a penicilina. Todos los pacientes alérgicos a penicilina toleraron los BL alternativos probados: cefuroxima (2ª generación) y cefixima (3ª generación).
- 6, Determinadas cefalosporinas de 2ª y 3ª generación parecen seguras en los pacientes alérgicos a penicilina/amoxicilina. Esto depende fundamentalmente de la diferencia en la cadena lateral.

92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

99 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

BIBLIOGRAFÍA

93

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO Fecha: 22/06/2021 18:36:14
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Arturo Hardisson de la Torre 23/06/2021 06:02:52
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

María de las Maravillas Aguiar Aguilar 13/07/2021 13:46:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

100 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguilar Fecha 27/07/2021 11:10:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

100 / 114

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Cristina Suárez y Francesc Gudiol. Antibióticos betalactámicos. [citado 22 de noviembre de 2018]; Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X08000323>
2. Calvo A. A finales del siglo XIX Historia Ehrlich y el concepto de «bala mágica». Vol. 19, Marzo. 2006.
3. De la Bédoyère G. The discovery of penicillin. Evans; 2005. 48 p.
4. Brown K, Brown K. Penicillin man : Alexander Fleming and the antibiotic revolution. Sutton Pub; 2004. 300 p.
5. Swan HT. C.G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. Med Hist [Internet]. 1986 [citado 3 de noviembre de 2020];30(1):42-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1139580/>
6. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Masson; 1997.
7. edición HP de MI 16a, edición HP de MI 16a. Patogenia de las reacciones a fármacos. Harrison online en español [Internet]. 2006 [citado 22 de noviembre de 2018]; Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=57736&searchStr=fototoxicidad>
8. Kong K-F, Schnepel L, Mathee K, Schnepel L. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. APMIS [Internet]. enero de 2010 [citado 22 de noviembre de 2018];118(1):1-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20041868>
9. Torres Jaén MJ, Moreno Rodilla E, Moya Quesada MC, López NB, Audicana MT, Capítulo B. Alergia a los antibióticos betalactámicos.
10. Dash CH, CH D. Penicillin allergy and the cephalosporins. J Antimicrob Chemother [Internet]. 1975 [citado 22 de noviembre de 2018];1(3 Suppl):107-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1201975>
11. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 1 de febrero de 2009 [citado 17 de febrero de 2021];27(2):116-29. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323>
12. Lozano Valdés D, Hilev Larrondo Muguercia D, María Luisa Herrera Torres D, Rivero Arias E, Zamora Marín R, José Araújo Praderes L. Penicilinas [Internet]. Vol. 8, ACTA MEDICA. 1998 [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en:

94

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

101 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

101 / 114

http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act04198.pdf

13. Clasificación ATC - j01ca: Penicilinas de amplio espectro: Penicilinas de amplio espectro [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/atc-j01ca>
14. Mensa Pueyo J. Guía de terapéutica antimicrobiana 2008. Masson; 2008.
15. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. Disponible en: www.elsevier.com/locate/diagmicrobio
16. Lopez-San Martín M, Martín-Lázaro J, Ortega Rodríguez N, Moreno Rodilla E, C MM. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. Cap 12. Tratado Alergol. 2016;4:1395-414.
17. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. BMJ [Internet]. 16 de mayo de 1998 [citado 29 de septiembre de 2020];316(7143):1511. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1113161/>
18. Drug hypersensitivity: Classification and clinical features - UpToDate [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features?search= Drug allergy: Classification and clinical features&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features?search=Drug%20allergy%3AClassification%20and%20clinical%20features&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
19. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions [Internet]. Vol. 5, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. Lippincott Williams and Wilkins; 2005 [citado 30 de septiembre de 2020]. p. 309-16. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985812/>
20. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2004 [citado 30 de septiembre de 2020];113(5):832-6. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131563/>
21. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol [Internet].

95

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

102 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

102 / 114

- 2014 [citado 30 de septiembre de 2020];69(4):420-37. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697291/>
22. Pichler WJ. Drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 1 de agosto de 2001 [citado 30 de septiembre de 2020];1(4):285-6. Disponible en:
<http://ipsstgapp003.lwwonline.com/article.asp?doi=10.1097/01.all.0000011027.38878.db>
23. ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER J. Inmunología celular y molecular (6ª edición). Ed. Interamericana-McGraw Hill; Elsevier Saunders; 2008. 419-39 p.
24. Drug allergy: Pathogenesis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-pathogenesis?search=drug-allergy&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
25. SEAIC. VV.AA. Alergológica 2015. 2015.
26. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. N Engl J Med [Internet]. 9 de febrero de 2006 [citado 28 de septiembre de 2020];354(6):601-9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467547/>
27. Atsumi T, Nishida K, Kinoshita Y, Shibata K, Horiuchi Y. The heterogeneity of combining sites of anti-benzylpenicilloyl antibodies obtained from individual rabbits: fractionation of antibodies with a specific immunoabsorbent. J Immunol [Internet]. 1 de diciembre de 1967 [citado 22 de noviembre de 2018];99(6):1286-93. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4964794>
28. Nishida K, Kinoshita Y, Atsumi T, Shibata K, Horiuchi Y. The analysis of combining sites of rabbit anti-benzylpenicilloyl antibodies. Immunochemistry [Internet]. 1 de diciembre de 1972 [citado 22 de noviembre de 2018];9(12):1195-202. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0019279172902935?via%3Dihub>
29. de Haan P, de Jonge AJ, Verbrugge T, Boersma DM. Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin. Int Arch Allergy Appl Immunol [Internet]. 1985 [citado 22 de noviembre de 2018];76(1):42-6. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2578436>
30. Mayorgaa C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Del Prado JM, Carreira J, et al. Epitope

96

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

103 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

103 / 114

mapping of β -lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. Toxicology [Internet]. 31 de marzo de 1995 [citado 22 de noviembre de 2018];97(1-3):225-34.

Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300483X94029832?via%3Dihub>

31. Ariza A, Td F, Martín-Serrano, Pérez-Sala D, Sánchez-Gómez, FJ, et al. Hypersensitivity Reactions to β -Lactams: Relevance of Hapten-Protein Conjugates [Internet]. Vol. 25, J Investig Allergol Clin Immunol. 2015 [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue1/2.pdf>
32. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, Terrados S, Moya M, Pérez E, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. septiembre de 1995 [citado 22 de noviembre de 2018];108(1):74-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544181>
33. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;
34. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy [Internet]. noviembre de 1988 [citado 22 de noviembre de 2018];18(6):515-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2977302>
35. Torres MJ, Blanca M, de Weck A, Fernández J, Demoly P RA et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. Allergy. 2003;58:854-63.
36. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui-Zubeldia IJ, Arias-Cruz A, Ivancevich JC, González-Díaz SN, et al. Guia Galaxia de Anafilaxia_2016. Vol. 66, Revista Alergia Mexico. 2019. 2-68 p.
37. Noche CD, Castro AV, Jiménez AR, Matas IMS, Martín PMC. Capítulo 6 Anafilaxia. Tomo IV. Tratado de Alergología 2016. 2009;(18).
38. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. for EAACI interest group on drug hypersensitivity 2. Allergy [Internet]. 1999 [citado 23 de noviembre de 2018];54:999-1003. Disponible en: https://www.eaaci.org/attachments/668_Questionnaire_DrugIG.pdf
39. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: The value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge.

97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

104 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

104 / 114

- Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2013;
40. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2013;
 41. Solensky R. Penicillin skin testing [Internet]. Disponible en:
[https://www.uptodate.com/contents/penicillin-skin-testing/print?search=penicillin allergy&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage...1/17OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com](https://www.uptodate.com/contents/penicillin-skin-testing/print?search=penicillin%20allergy&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage...1/17OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com)
 42. Pearlman DS, Grossman J, Meltzer EO. Histamine skin test reactivity following single and multiple doses of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 1 de septiembre de 2003 [citado 23 de noviembre de 2018];91(3):258-62. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610635272>
 43. Jones JD, Temino VM, Dworski R, Anderson CK, Fahrenholz JM, An AQ. Use of olopatadine ophthalmic solution and reactivity of histamine skin testing. Allergy Asthma Proc [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 23 de noviembre de 2018];29(6):636-9. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2008.29.3173>
 44. Kupczyk M, Kupryś I, Bocheńska-Marciniak M, Górski P, Kuna P. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. Allergy Asthma Proc [Internet]. 1 de noviembre de 2007 [citado 23 de noviembre de 2018];28(6):711-5. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2007.28.3064>
 45. Andersson M, Pipkorn U. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. J Allergy Clin Immunol [Internet]. febrero de 1987 [citado 27 de noviembre de 2018];79(2):345-9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2434546>
 46. GRADMAN J, WOLTERS OD. Suppressive Effects of Topical Mometasone Furoate and Tacrolimus on Skin Prick Testing in Children. Pediatr Dermatol [Internet]. 1 de marzo de 2008 [citado 23 de noviembre de 2018];25(2):269-70. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-1470.2008.00651.x>
 47. PIPKORN U, HAMMARLUND A, ENERBACK L. Prolonged treatment with topical

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

- glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced weal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. Clin <html_ent glyph="@amp;" ascii="&"/> Exp Allergy [Internet]. 1 de enero de 1989 [citado 23 de noviembre de 2018];19(1):19-25. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.1989.tb02338.x>
48. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. mayo de 2003 [citado 23 de noviembre de 2018];131(1):46-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759489>
49. Corren J, Shapiro G, Reimann J, Deniz Y, Wong D, Adelman D, et al. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. [citado 23 de noviembre de 2018]; Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)02264-6/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)02264-6/pdf)
50. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. J Allergy Clin Immunol [Internet]. noviembre de 1988 [citado 27 de noviembre de 2018];82(5 Pt 1):752-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903876>
51. Isik SR, Celikel S, Karakaya G, Ulug B, Kalyoncu AF. The effects of antidepressants on the results of skin prick tests used in the diagnosis of allergic diseases. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2011 [citado 23 de noviembre de 2018];154(1):63-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664279>
52. Torres MJ, Ariza A, Fernández J, Moreno E, Laguna JJ, Montañez MI, et al. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. Allergy [Internet]. 1 de mayo de 2010 [citado 23 de noviembre de 2018];65(5):590-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2009.02245.x>
53. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, DeWeck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. Clin Exp Allergy [Internet]. 1 de febrero de 2007 [citado 23 de noviembre de 2018];37(2):166-

99

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

106 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

106 / 114

73. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2007.02656.x>
54. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2010 [citado 23 de noviembre de 2018];152(4):313-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185923>
55. Torres MJ, Blanca M. Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006.
56. Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR. Skin testing and drug challenge outcomes in antibiotic-allergic patients with immediate-type hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 26 de noviembre de 2018];118(1):73-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864093>
57. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. febrero de 2010 [citado 26 de noviembre de 2018];125(2):502-505.e2. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909017692>
58. Park M, Markus P, Matesic D, Li JTC. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. noviembre de 2006 [citado 26 de noviembre de 2018];97(5):681-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610611003>
59. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical Experience With Penicillin Skin Testing in a Large Inner-City STD Clinic. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 24 de noviembre de 1993 [citado 26 de noviembre de 2018];270(20):2456. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1993.03510200062033>
60. 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*

100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

107 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

107 / 114

- Allergy Clin Immunol [Internet]. diciembre de 1977 [citado 27 de noviembre de 2018];60(6):339-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/925260>
61. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. noviembre de 2000 [citado 27 de noviembre de 2018];85(5):363-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101176>
62. Macy E. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. agosto de 2006 [citado 27 de noviembre de 2018];97(2):164-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937745>
63. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of β -lactam allergy. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. abril de 2007 [citado 27 de noviembre de 2018];98(4):355-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17458432>
64. Arroliga ME, Radojicic C, Gordon SM, Popovich MJ, Bashour CA, Melton AL, et al. A prospective observational study of the effect of penicillin skin testing on antibiotic use in the intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2 de mayo de 2003 [citado 27 de noviembre de 2018];24(5):347-50. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700083478/type/journal_article
65. Rimawi RH, Mazer MA. Expanding the pool of healthcare providers to perform penicillin skin testing in the ICU. Intensive Care Med [Internet]. 18 de marzo de 2014 [citado 27 de noviembre de 2018];40(3):462-3. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-013-3196-1>
66. Padiál A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to β -lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. Clin Exp Allergy [Internet]. mayo de 2008 [citado 27 de noviembre de 2018];38(5):822-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2008.02961.x>
67. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of

101

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

108 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

- skin testing. Allergy [Internet]. septiembre de 2001 [citado 27 de noviembre de 2018];56(9):850-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551249>
68. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. Clin Exp Allergy [Internet]. enero de 2008 [citado 27 de noviembre de 2018];38(1):185-90. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2007.02867.x>
69. Parker CW. Allergic reactions in man. Pharmacol Rev [Internet]. marzo de 1982 [citado 27 de noviembre de 2018];34(1):85-104. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7041144>
70. Franklin Adkinson Jr N, Mendelson LM, Ressler C, Keogh MWC JC, Franklin Adkinson N, Keogh JC. Accepted Manuscript Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2018 [citado 19 de octubre de 2018]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.09.459>
71. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. Ann Allergy, Asthma Immunol. 1 de octubre de 2015;115(4):294-300.e2.
72. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. Vol. 112, Annals of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2014. p. 404-12.
73. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. Vol. 136, Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2007. p. 340-7.
74. Gueant J-L, Gueant-Rodriguez R-M, Viola M, Luigi Valluzzi R, Romano A. IgE-Mediated Hypersensitivity to Cephalosporins. Curr Pharm Des. 29 de agosto de 2006;12(26):3335-45.
75. Hasdenteufel F, Luyasu S, Hougardy N, Fisher M, Boisbrun M, Mertes P-M, et al. Structure-Activity Relationships and Drug Allergy. Curr Clin Pharmacol. 31 de enero de 2012;7(1):15-27.

102

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

109 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

109 / 114

76. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(3):671-7.
77. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sánchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(6):1177-83.
78. Romano A, Guéant-Rodríguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with Immediate Hypersensitivity to Penicillins. Ann Intern Med [Internet]. 6 de julio de 2004 [citado 20 de octubre de 2019];141(1):16. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00010>
79. Baldo BA, Pham NH. β -Lactam Antibiotics. En: Drug Allergy [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [citado 20 de octubre de 2019]. p. 129-81. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7261-2_5
80. Martínez Tadeo JA, Pérez Rodríguez E, Almeida Sánchez Z, Callero Viera A, García Robaina JC. No cross-reactivity with cephalosporins in patients with penicillin allergy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(3).
81. Pichichero ME, ME P. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. J Fam Pract [Internet]. febrero de 2006 [citado 22 de noviembre de 2018];55(2):106-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451776>
82. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle JM, Bédard F, Biron É, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;
83. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy [Internet]. octubre de 2003 [citado 27 de noviembre de 2018];58(10):961-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14510712>
84. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge.

103

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

110 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

110 / 114

85. Kamphof WG, Rustemeyer T, Bruynzeel DP. Sensitization to clavulanic acid in Augmentin®. Contact Dermatitis [Internet]. 1 de julio de 2002 [citado 28 de septiembre de 2020];47(1):47-47. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0536.2002.470109.x>
86. Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. Allergy [Internet]. 1 de julio de 1995 [citado 28 de septiembre de 2020];50(7):563-7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.1995.tb01200.x>
87. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. N Engl J Med [Internet]. 9 de febrero de 2006 [citado 28 de septiembre de 2020];354(6):601-9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp043986>
88. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis [Internet]. 1 de diciembre de 2001 [citado 28 de septiembre de 2020];45(6):321-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0536.2001.450601.x>
89. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. Pediatrics [Internet]. 1999 [citado 28 de septiembre de 2020];104(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506270/>
90. Blanca M, Torres MJ. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children. En: Allergologia et Immunopathologia [Internet]. Ediciones Doyma, S.L.; 2003 [citado 28 de septiembre de 2020]. p. 103-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783760/>
91. Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. Arch Intern Med [Internet]. 11 de julio de 2005 [citado 28 de septiembre de 2020];165(13):1500-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009865/>
92. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: Findings in 784 patients during a 25-year-period. Acta Derm Venereol [Internet]. noviembre de 2005 [citado 29 de septiembre de 2020];85(6):491-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16396795/>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

93. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. febrero de 2014 [citado 29 de septiembre de 2020];25(1):80-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24329898/>
94. (No Title) [Internet]. [citado 1 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/scs/as/tfe/27/Memorias/2018/pdf/1.1.2.area_de_influenza.pdf
95. COMPLEJO HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA
MEMORIA ANUAL DE ACTIVIDAD. 2018.
96. Allergy G, Network AE. Técnicas diagnósticas in vivo.
97. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review [Internet]. Vol. 321, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019 [citado 27 de octubre de 2020]. p. 188-99. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2720732>
98. Easton J, Noble S, Perry CM, Cuffini AM, Jacobs MR, Subba Rao SD, et al. Amoxicillin/clavulanic acid: A review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. Vol. 63, *Drugs*. 2003. p. 311-40.
99. Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: Past, present and future [Internet]. Vol. 22, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2003 [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14567000/>
100. White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: A review of the continuing development of an antimicrobial agent. Vol. 53, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004.
101. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis [Internet]. Vol. 14, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2014 [citado 29 de octubre de 2020]. p. 1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-014-0476-y>
102. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy HHS Public

105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

112 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

112 / 114

- Access. Lancet. 2019;393:183-98.
103. Park MA, Matesic D, Markus PJ, Li JTC. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 1 de julio de 2007 [citado 29 de octubre de 2020];99(1):54-8. Disponible en:
<http://www.annallergy.org/article/S1081120610606217/fulltext>
104. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy [Internet]. 1 de julio de 2013 [citado 29 de octubre de 2020];68(7):929-37. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12168>
105. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: A decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. Eur J Clin Pharmacol. marzo de 2013;69(3):673-81.
106. Scherer K. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2016 [citado 29 de octubre de 2020];54(1):88-101. Disponible en: www.zora.uzh.ch/year:2018URL:https://doi.org/10.5167/uzh-139444
107. Blanca M, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Canto MG. Penicillin determinants in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to β -Lactams. Vol. 155, International Archives of Allergy and Immunology. 2011. p. 187-8.
108. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins [Internet]. Vol. 45, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Springer; 2013 [citado 30 de octubre de 2020]. p. 131-42. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-013-8367-x>
109. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 26 de noviembre de 2018];125(2):502-505.e2. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159266>
110. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. julio de 2019

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

113 / 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42

113 / 114

[citado 25 de octubre de 2019];15(7):707-21. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31161822>

111. Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR. Skin testing and drug challenge outcomes in antibiotic-allergic patients with immediate-type hypersensitivity.

Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. enero de 2017 [citado 26 de noviembre de 2018];118(1):73-9. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120616311632>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3559208 Código de verificación: RG/4PKF3

Firmado por: JUAN ANTONIO MARTÍNEZ TADEO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/06/2021 18:36:14
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2021 06:02:52
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/07/2021 13:46:55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3705575 Código de verificación: 34vPzeRw

Firmado por: María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 27/07/2021 11:10:42