



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA INMEDIATA SELECTIVA A AMOXICILINA

FRANCISCO JAVIER RUANO PÉREZ

Salamanca, 2009



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA
FACULTAD DE MEDICINA**

D. FÉLIX LORENTE TOLEDANO, Profesor Titular de Pediatría del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, y **D^a. MARÍA GABRIELA CANTO DÍEZ**, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección de Alergología del Hospital Infanta Leonor de Madrid.

HACEN CONSTAR

Que la memoria titulada “**ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA INMEDIATA SELECTIVA A AMOXICILINA**” ha sido realizada bajo su dirección en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid por el Licenciado en Medicina y Cirugía **D. FRANCISCO JAVIER RUANO PÉREZ**.

Considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario, autorizan su presentación como tesis doctoral.

En Salamanca, 1 de septiembre de 2009

Dr. Félix Lorente Toledano

Dra. María Gabriela Canto Díez

ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA INMEDIATA SELECTIVA A AMOXICILINA

Memoria presentada por el Licenciado en Medicina y Cirugía **Francisco Javier Ruano Pérez**, para optar al **Grado de Doctor en Medicina y Cirugía**.

Salamanca, 1 de septiembre de 2009

Francisco Javier Ruano Pérez

A Cristina, Claudia y mis padres

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de este trabajo, tanto por la inestimable ayuda prestada en la elaboración de su planteamiento como por su apoyo y confianza durante el proceso de su realización. Al Dr. Félix Lorente por ser el responsable de que mis inclinaciones se orientaran hacia el estudio de la Alergología y a la Dra. Gabriela Canto porque, como dice el juramento hipocrático, es la "que me enseñó este arte". Ambos me distinguieron posteriormente con su amistad.

Otros muchos compañeros han contribuido, de una u otra forma, a la elaboración de este trabajo y, muy especialmente, aquellos que componen el Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre en donde realicé mi residencia bajo la tutela de la que posteriormente ha sido la directora de esta Tesis Doctoral. A todos ellos mi más profundo agradecimiento.

A la Dra. María Purificación Galindo Villardón por la ayuda prestada en la valoración estadística de los datos.

Por último, no quisiera dejar de mencionar a los pacientes que han participado en este estudio, porque sin ellos no hubiera sido posible y porque, aunque son las personas por las que nos esforzamos cada día, nunca nos acordamos de ellos en estos momentos.

Parte de los resultados que se presentan en este trabajo de investigación ya han sido publicados. A continuación se exponen las referencias:

- Ruano FJ, Quintana M, Garcimartín M, Amores A, Canto G. Amoxicillin selective reactors. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org* 2005; S1: 163-164.
- Ruano FJ, Amores A, Fernández-Ruiz N, Allen E, Feliu A, Canto G. Test de provocación a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 253-254.
- Ruano FJ, Amores A, Mielgo R, Hidalgo AC, Canto G, Rodríguez J. Pruebas diagnósticas en alergia a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 355-356.
- Ruano FJ, Amores A, Mielgo R, Fernández J, Canto G, Rodríguez J. Valoración clínica del CAP en el estudio de alergia a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 356-357.
- Ruano FJ, Amores A, Casasnovas P, Ortega C, Rico P, Canto G. Pruebas cutáneas en alergia a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 356.
- Ruano FJ, Hidalgo AC, Casasnovas P, Rico P, Cárdenas R, Canto G, et al. Prevalence of drug sensitization in a one-year period in a referral hospital. *Allergy* 2003; 58: 342.

ABREVIATURAS

AMP: ampicilina

AX: amoxicilina

BP: bencilpenicilina

BPO: bencilpeniciloil-polilisina

CEF: cefuroxima

F: prueba F del análisis de varianza (anova)

gl: grado de libertad

ID: identificación

Id: intradérmica

IM: intramuscular

IV: intravenosa

KU/L: kilounidades /litro

M: mujer

MDM: mezcla determinantes menores

MMOL/L: milimoles/litro

RAST: radio allergen absorbent test

RX-ESTUDIO: reacción estudio

Sig: significación

UI: unidades internacionales

V: varón

VO: vía oral

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS	4
1.- Penicilinas	4
1.1.- Recuerdo histórico y evolución	4
1.2.- Propiedades químicas de las penicilinas	5
1.3.- Clasificación de las penicilinas según su actividad antimicrobiana	7
2.- Cefalosporinas	8
2.1.- Recuerdo histórico	8
2.2.- Propiedades químicas de las cefalosporinas	9
2.3.- Clasificación de las cefalosporinas	10
3.- Otros β -lactámicos	11
3.1.- Carbapenemas	11
3.2.- Monobactamas	13
3.3.- Clavamas	13
4.- Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas	14
5.- Clasificación de las reacciones alérgicas a β -lactámicos	15
6.- Propiedades antigénicas de las penicilinas	16
7.- Propiedades antigénicas de las cefalosporinas	19
8.- Importancia de la cadena lateral	20
8.1.- Reactividad cruzada penicilina-cefalosporinas	20
8.2.- Reactividad cruzada cefalosporina-cefalosporina	21
8.3.- Reactividad cruzada penicilina-carbapenemas	23
8.4.- Reactividad cruzada penicilina-amoxicilina	23
9.- Métodos de estudio de las reacciones alérgicas a antibióticos β -lactámicos	26
9.1.- Evaluación diagnóstica: la historia clínica	27
9.2.- Evaluación diagnóstica: las pruebas cutáneas	29
9.2.1.- Requisitos previos	29
9.2.2.- Procedimiento para la realización de las pruebas cutáneas	30
9.2.3.- Evaluación de las pruebas cutáneas	31

9.2.4.- Intervalo de tiempo entre la reacción y el estudio	31
9.2.5.- Pacientes con mayor riesgo	32
9.2.6.- Preparados comerciales	32
9.2.7.- Sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas	33
9.3.- Evaluación diagnóstica: las pruebas de administración controlada	34
9.3.1.- Procedimiento diagnóstico: vía de administración	35
9.3.2.- Preparación de los fármacos, dosis e intervalos de tiempo	36
9.3.3.- Método de administración	36
9.3.4.- Confirmación del resultado	37
9.4.- Evaluación diagnóstica: utilización de pruebas in vitro	38
9.4.1.- Determinación de anticuerpos IgE específicos	38
9.4.2.- Estudio de los mediadores de la inflamación	40
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
MATERIAL Y MÉTODOS	47
1.- Tipo de estudio	49
2.- Selección de los sujetos participantes	49
2.1.- Criterios de inclusión	49
2.2.- Criterios de exclusión	50
3.- Método de estudio	50
3.1.- Anamnesis	50
3.2.- Realización de las pruebas cutáneas	51
3.3.- Administración controlada del fármaco	53
3.4.- Determinación de anticuerpos IgE específicos	54
4.- Descripción del protocolo diagnóstico	54
5.- Aspectos éticos	58
6.- Estudio estadístico	61

RESULTADOS	63
1.- Descripción de los pacientes	65
1.1.- Características demográficas	65
1.2.- Fármaco implicado	66
1.3.- Clínica referida	67
1.4.- Diagnóstico	69
2.- Alergia selectiva a amoxicilina	72
2.1.- Características demográficas	72
2.2.- Fármaco implicado	73
2.3.- Dosis que indujo la reacción	73
2.4.- Clínica referida	75
2.5.- Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio	76
2.6.- Diagnóstico	77
2.7.- Diagnóstico: pacientes diagnosticados por anamnesis	79
2.7.1.- Características demográficas	79
2.7.2.- Fármaco implicado	80
2.7.3.- Dosis que indujo la reacción	80
2.7.4.- Clínica referida	81
2.7.5.- Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio	82
2.7.6.- Estudio realizado	83
2.8.- Diagnóstico: pacientes diagnosticados por prueba cutánea	85
2.8.1.- Características demográficas	85
2.8.2.- Fármaco implicado	86
2.8.3.- Dosis que indujo la reacción	86
2.8.4.- Clínica referida	87
2.8.5.- Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio	88
2.8.6.- Estudio realizado	88
2.9.- Diagnóstico: pacientes diagnosticados por administración controlada	91

2.9.1.- Características demográficas	91
2.9.2.- Fármaco implicado	92
2.9.3.- Dosis que indujo la reacción	92
2.9.4.- Clínica referida	93
2.9.5.- Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio	95
2.9.6.- Estudio realizado	95
2.10.- Valoración global según el tipo de diagnóstico empleado	101
2.11.- Diagnóstico: determinación de IgE específica	108
2.12.- Valoración de la tolerancia a cefuroxima	108
2.13.- Valoración de la seguridad del protocolo diagnóstico propuesto	109
DISCUSIÓN	111
ALERGIA INMEDIATA SELECTIVA A AMOXICILINA	113
1.- Valoración de la prevalencia de alergia selectiva a amoxicilina en los pacientes con alergia a β -lactámicos	116
2.- Valoración de la historia clínica	118
3.- Valoración de los pacientes diagnosticados por prueba cutánea	122
4.- Valoración de los pacientes diagnosticados por administración controlada	124
5.- Valoración de la determinación in vitro de IgE específica en los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina	128
6.- Valoración de la tolerancia a cefuroxima en los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina	131
7.- Valoración de la seguridad del protocolo diagnóstico propuesto	132
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA	137

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos β -lactámicos han representado y representan una de las opciones terapéuticas más importantes en la medicina actual. Prácticamente desde que comenzaron a utilizarse se han descrito reacciones alérgicas a estos fármacos, siendo en la actualidad la causa más frecuente de reacción alérgica a fármacos mediada por un mecanismo inmunológico ¹.

En el año 1988, M. Blanca y colaboradores describieron por primera vez la existencia de reacciones selectivas a amoxicilina en tres pacientes que, habiendo presentado una reacción anafiláctica tras la toma de amoxicilina, presentaban una buena tolerancia a bencilpenicilina ². Este hallazgo, junto con el aportado por otros autores, permitió evidenciar la existencia de anticuerpos específicos que reconocían únicamente a la cadena lateral de la amoxicilina ³.

Unos años más tarde se publicó un estudio de incidencia en pacientes con reacción inmediata a penicilinas en el cual se observó que un 30% de los pacientes presentaban una alergia selectiva a amoxicilina, siendo la amoxicilina y no la bencilpenicilina el fármaco más relevante ⁴.

Con este trabajo, recogemos la experiencia clínica, de tres años y medio de estudio, en un grupo de pacientes alérgicos a antibióticos de la familia de los β -lactámicos, concretamente con alergia selectiva a amoxicilina.

Para la realización de este trabajo se ha utilizado una modificación del protocolo recomendado por el grupo de interés en alergia a fármacos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (ENDA: European Network for Drug Allergy). Este protocolo permite diagnosticar las reacciones de hipersensibilidad inmediata producidas por los antibióticos β -lactámicos distinguiendo reacciones de tipo selectivo y de reactividad cruzada ⁵.

ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

La familia de los fármacos β -lactámicos 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 los siguientes grupos ⁶:

1. Penicilinas
2. Cefalosporinas
3. Carbapenemas
4. Monobactamas
5. Clavamas

1. Penicilinas

1.1 Recuerdo histórico y evolución

En 1928, Alexander Fleming observó, mientras estudiaba una variante de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital en Londres, que un moho que contaminaba uno de sus cultivos producía lisis de las bacterias que estaban junto a él. Además observó que el caldo de cultivo en el que crecía el moho producía una extraordinaria inhibición de muchos microorganismos. El moho en cuestión pertenecía al género *Penicillium*, razón por la cual Fleming dio el nombre de penicilina a esa sustancia bacteriana ⁷.

Sin embargo, no fue hasta diez años más tarde, cuando un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham obtuvieron por primera vez penicilina para utilizarla como compuesto terapéutico sistémico. Así en 1941, tras haber acumulado suficiente cantidad de penicilina, se pudieron realizar los primeros estudios terapéuticos en pacientes, escogiéndose inicialmente a aquellos que presentaban infecciones estafilocócicas y estreptocócicas extraordinariamente graves, resistentes a todos los demás tratamientos. En los años 1942 y 1943 en la Universidad de Yale y en la Clínica Mayo se realizaron más estudios en humanos con

resultados extraordinarios, lo cual supuso una mayor generalización de su uso en todos los Estados Unidos y posteriormente en el resto del mundo ⁸⁻¹⁰.

1.2 Propiedades químicas de las penicilinas

Todos los antibióticos β -lactámicos se caracterizan por poseer un núcleo común de cuatro miembros denominado anillo β -lactámico que da nombre al grupo (A). La estructura básica de las penicilinas incluye un anillo de tiazolidina de cinco átomos (B), unido al anillo β -lactámico que a su vez está unido a una cadena lateral (R) (Figura 1).

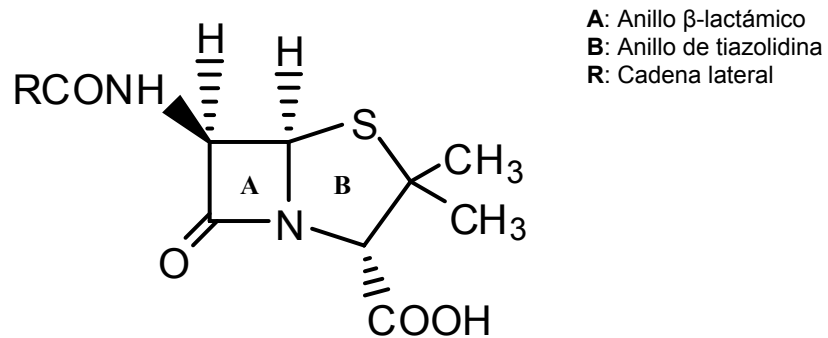


Figura 1. Estructura química de la penicilina

El anillo β -lactámico es el elemento estructural fundamental para su actividad biológica, así, la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda acción bactericida importante. Por otro lado, la cadena lateral es la que rige muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de cada grupo particular de penicilinas, siendo la responsable de las diferencias dentro de cada grupo.

A través de la modificación de la composición química del medio de fermentación utilizado en el cultivo de *penicillium*, es posible producir penicilinas naturales. En la actualidad la penicilina G (bencilpenicilina) y la fenoximetilpenicilina (penicilina V) son las únicas penicilinas naturales que se

utilizan en la práctica clínica puesto que son, de todas las penicilinas naturales, las que presentan mayor actividad antimicrobiana.

El descubrimiento de que el ácido 6-aminopenicilánico podía obtenerse de cultivos de *Penicillium chrysogenum*, de los que se eliminaban precursores de las cadenas laterales, permitió obtener las penicilinas semisintéticas entre las que se encuentra la amoxicilina (Figura 2) (Tabla 1).

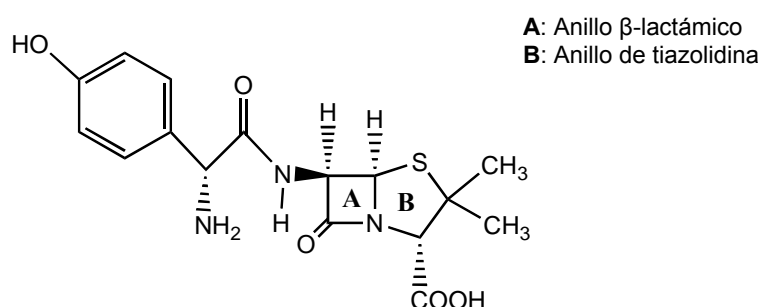


Figura 2. Estructura química de la amoxicilina

Además es posible agregar cadenas laterales que modifican la sensibilidad de los compuestos resultantes a enzimas (β -lactamasas) y que cambian la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas del producto. El ácido 6-aminopenicilánico actualmente puede producirse en gran cantidad con el auxilio de una amidasa de *Penicillium chrysogenum*, dicha enzima rompe la unión peptídica que une la cadena lateral de penicilina al ácido 6-aminopenicilánico ¹¹.

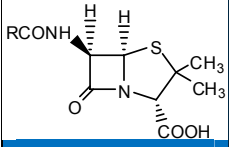
PENICILINAS 	NATURALES	Bencilpenicilina (penicilina G) Fenoximetilpenicilina (penicilina V)	
	ISOXAZOLILPENICILINAS	Cloxacilina, Oxacilina y Dicloxacilina	
	AMINOPENICILINAS	Amoxicilina Ampicilina Bacampicilina	Metampicilina Pivampicilina
	AMIDINOPENICILINAS	Pivmecilinam	
	CARBOXIPENICILINAS	Carbenicilina y Ticarcilina	
	UREIDOPENICILINAS	Mezlocilina Piperacilina	

Tabla 1. Clasificación de las penicilinas: naturales y semisintéticas

1.3 Clasificación de las penicilinas según su actividad antimicrobiana

Las penicilinas difieren entre sí además de por su naturaleza química por su espectro de acción así según su actividad antimicrobiana se clasifican en penicilinas naturales, penicilinas resistentes a la penicilinas, aminopenicilinas y penicilinas activas frente a pseudomona ¹².

1. Las penicilinas naturales, **penicilina G y la penicilina V**, son fuertemente activas frente a cepas sensibles de cocos gram positivos pero sufren hidrólisis fácilmente por la penicilinas. Por tal motivo son ineficaces frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, sin embargo continúan siendo de utilidad en infecciones por *Streptococcus*, *enterococcus*, listeria, *Neisseria meningitidis*, anaerobios (no *Bacteroides fragilis*), espiroquetas, *Actinomyces*, especies de *Erysipelothrix* o por *Pasteurella multocida*.
2. Las **penicilinas resistentes a penicilinas**: metilina, nafcilina y el grupo de las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina) generan efectos antimicrobianos menos potentes contra organismos sensibles a penicilina G pero a diferencia de ésta son eficaces contra *Staphylococcus aureus* productor de penicilinas y *Staphylococcus epidermidis* no resistentes a metilina.

3. **Aminopenicilinas:** amoxicilina, ampicilina, bacampicilina y otras constituyen un grupo de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se ha extendido para abarcar microorganismos gram negativos como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Desafortunadamente los fármacos de esta categoría son hidrolizados fácilmente por betalactamasas de amplio espectro que han surgido con mayor frecuencia en cepas de estas bacterias gram negativas. Es por ello por lo que se asocian a inhibidores de las betalactamasas como por ejemplo el ácido clavulánico.

4. **Penicilinas activas frente a pseudomona:** carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y ureidopenicilinas (mezlocilina y piperacilina). Tienen actividad antimicrobiana útil contra pseudomona, enterobacter y especies de proteus.

2. Cefalosporinas

2.1 Recuerdo histórico

En 1948, el científico italiano Giuseppe Brotzu consiguió aislar el microorganismo *Cephalosporium acremonium*, que fue la primera fuente de cefalosporinas, del agua de mar de una descarga de aguas negras en la costa de Cerdeña. Los filtrados “en bruto” del cultivo de dicho hongo inhibieron la proliferación in vitro de *Staphylococcus aureus* y permitieron curar infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en seres humanos. Los líquidos de cultivo en que proliferó el hongo de Cerdeña contenían tres antibióticos diferentes que fueron llamados cefalosporinas P, N y C.

Después de aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y con adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original ¹³.

2.2 Propiedades químicas de las cefalosporinas

La cefalosporina C está formada por un anillo β -lactámico que se encuentra fusionado con un anillo dihidrotiazina de seis elementos (Figura 3).

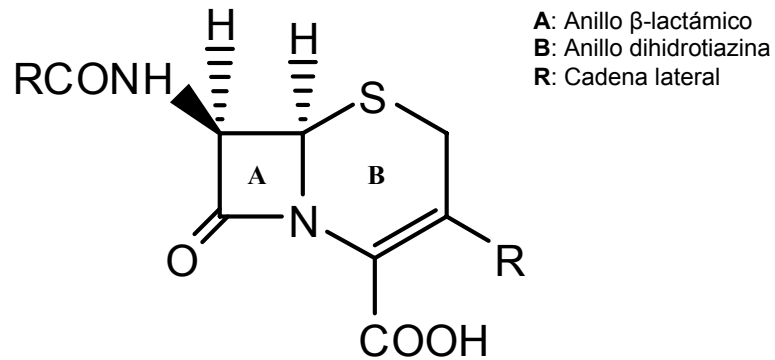


Figura 3. Estructura química de las cefalosporinas

De la hidrólisis ácida de la cefalosporina C se genera el ácido 7-aminocefalosporánico, que es la estructura básica para el desarrollo de las diferentes cefalosporinas. A partir de su modificación mediante la adición de cadenas laterales distintas se crea toda la familia de antibióticos cefalosporínicos. Las modificaciones se dan por sustituciones en la posición 1, por el agregado de sustituyentes en la posición 3 o 7 o por la agregación de varias cadenas laterales acilo a partir de la posición 7.

Las modificaciones de la posición 7 del anillo β -lactámico se acompañan de alteraciones en la actividad antibacteriana, y las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico se acompañan de cambios metabólicos y farmacocinéticos de las sustancias ¹⁴.

2.3 Clasificación de las Cefalosporinas

A pesar de que pueden clasificarse en base a su estructura química, características clínico-farmacológicas, resistencia a la β -lactamasa o espectro antimicrobiano, es muy útil el sistema aceptado de clasificación por “generaciones”.

La clasificación por generaciones se basa en características generales de acción antimicrobiana ¹⁵ (Tabla 2).

Las cefalosporinas de la **primera generación** actúan satisfactoriamente contra bacterias gram positivas y relativamente moderada contra las gram negativas. Casi todos los cocos gram positivos (con excepción de los enterococos, *S.aureus* resistente a metilina y *S. epidermidis*) son sensibles. Muchos de los anaerobios de la cavidad bucal son sensibles, pero el grupo de *Bacteroides fragilis* es resistente.

Las cefalosporinas de **segunda generación**, entre las que se encuentra la cefuroxima, tienen una acción mayor contra gram negativos, pero menor que los compuestos de tercera generación. Un subgrupo de productos de segunda generación (cefoxitina, cefotetán y cefmetazol) también son activos contra el grupo de *Bacteroides fragilis*.

Las cefalosporinas de **tercera generación** casi siempre son menos activas que las de primera generación frente a cocos gram positivos, pero son mucho más activas contra *Enterobacteriaceae* que incluyan cepas productoras de β -lactamasa. Un subgrupo de compuestos de tercera generación (ceftazidima y cefoperazona) también es activo contra *P. aeruginosa*, pero no lo es tanto frente a gram positivos.

Las cefalosporinas de **cuarta generación**, como el cefepime, presentan un espectro ampliado de actividad y una mayor estabilidad a la hidrólisis por β -lactamasas. Los medicamentos de cuarta generación pueden ser particularmente útiles en terapéutica de infecciones por bacilos gram negativos aerobios resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

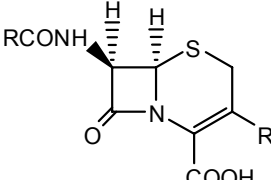
CEFALOSPORINAS 	PRIMERA GENERACION	Cefadroxilo Cefalexina Cefradina Cefaloridina	Cefalotina Cefapirina Cefazolina
	SEGUNDA GENERACION	Cefaclor Cefamandol Cefprozilo Cefmetazol Cefminox	Cefonicida Cefotetán Cefoxitina Cefuroxima
	TERCERA GENERACION	Cefditoreno Cefixima Cefpodoxima-proxetilo Ceftibuteno Cefminox Cefoperazona	Cefotaxima Ceftazidima Ceftizoxima Ceftriaxona
	CUARTA GENERACION	Cefepime Cefpiroma	

Tabla 2. Clasificación de las cefalosporinas por generaciones

3. Otros β -lactámicos

3.1 Carbapenemas

Las carbapenemas son antibióticos β -lactámicos que contienen un anillo β -lactámico fusionado y un sistema de anillos de cinco miembros que difiere de las penicilinas por cuanto están insaturados y contienen un átomo de carbono en lugar del de azufre (Figura 4). Poseen un espectro de actividad más amplio que casi todos los otros antibióticos β -lactámicos.

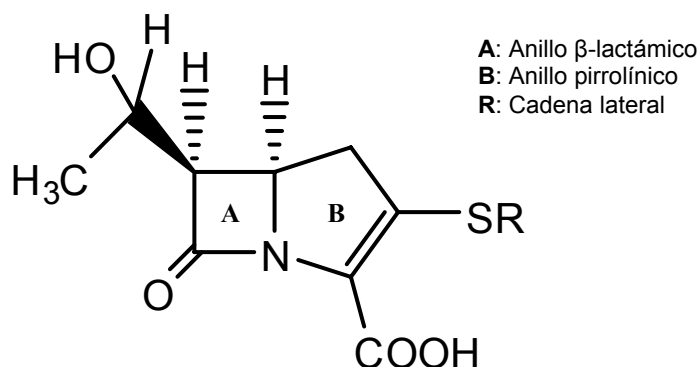


Figura 4. Estructura química de las carbapenemas

Actualmente se dispone de más fármacos de esta familia como son el ertapenem, imipenem y el meropenem. El **ertapenem** es el de más reciente aparición, sin embargo a diferencia de las otras carbapenemas no se ha demostrado útil en el tratamiento de infecciones nosocomiales, no siendo activo frente a *P. aeruginosa*, especies del género *Acinetobacter* ni *Enterococcus*.

El **imipenem** se distribuye combinado con cilastatina que inhibe la degradación del imipenem por una dipeptidasa en los túbulos renales. La acción del imipenem es excelente contra diversos microorganismos aerobios y anaerobios. Es útil especialmente en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes a cefalosporinas, además se recomienda como tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados que han recibido en fecha reciente otros β-lactámicos por el riesgo aumentado de infecciones por bacterias resistentes a cefalosporinas, penicilinas o a las dos ¹⁶.

El **meropenem** es un derivado dimetilcarbamoil pirrolidinil de la tienamicina. No necesita combinarse con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal. La experiencia clínica con el meropenem demuestra equivalencia terapéutica con el imipenem.

3.2 Monobactamas

El **aztreonam** es un compuesto β -lactámico monocíclico (monobactam) aislado de *Chromobacterium violaceum*. La acción antimicrobiana del aztreonam difiere de la de otros β -lactámicos y se asemeja muy íntimamente a la de un aminoglucósido. Las bacterias gram positivas y los anaerobios son resistentes. Sin embargo es excelente su actividad contra *Enterobacteriaceae* como lo es frente a *P. aeruginosa*¹⁷ (Figura 5).

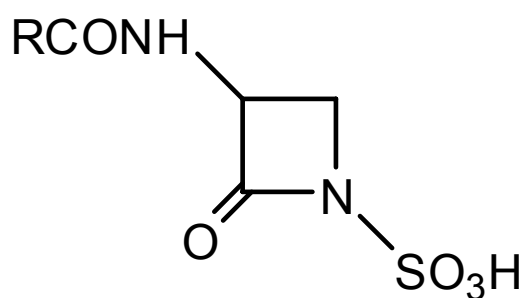


Figura 5. Estructura química de las monobactamas

3.3 Clavamas

Las clavamas son fármacos de la familia de los β -lactámicos, por lo tanto poseen su estructura β -lactámica si bien tienen una menor acción antibiótica. Se utilizan asociados a otros β -lactámicos para evitar que las β -lactamasas (enzimas de naturaleza proteica) hidrolicen el anillo β -lactámico dejándolo inactivo. Dentro del grupo de las clavamas se encuentran el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam (Figura 6).

El **ácido clavulánico** es la clavama más estudiada, tiene escasa actividad antibacteriana, aunque es activa frente a *Neisseria gonorrhoeae* y *Legionella pneumophila*. Se asocia principalmente a ampicilina y amoxicilina potenciando su capacidad de acción.

El **sulbactam** y el **tazobactam** son derivados de la sulfona del ácido penicilánico. El sulbactam tiene una actividad antimicrobiana similar a la del ácido clavulánico aunque tiene una mayor actividad frente a *Neisseria gonorrhoeae*. Se asocia con aminopenicilinas, cefoperazona, carbenicilina, cefazolina, cefamandol, cefaloridina y furbenicilina potenciando su acción. El tazobactam recupera la actividad de piperacilina frente a *Staphylococcus spp*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter spp*, *Bacteroides spp*, y la mayoría de las enterobacterias ¹⁸.

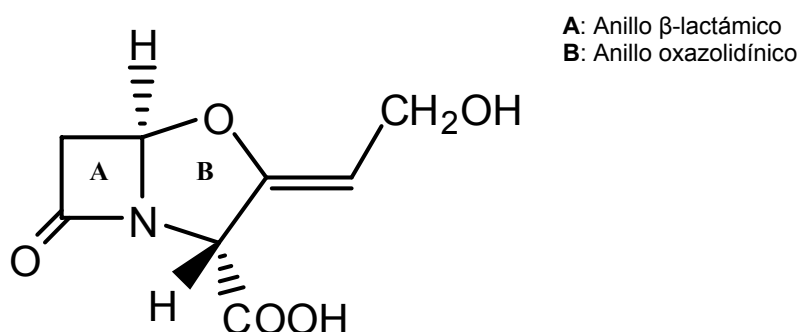


Figura 6. Estructura química del ácido clavulánico

4. Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas

Los antibióticos β -lactámicos destruyen bacterias sensibles. Aún no son completamente conocidos los mecanismos de dicha acción, pero innumerables investigadores han aportado datos que permiten conocer cual es el mecanismo básico ^{19, 20}.

Las paredes de las bacterias son esenciales para su proliferación y desarrollo normales. El peptidoglicano es un componente heteropolimérico de la pared bacteriana que le da su estabilidad mecánica rígida, gracias a su estructura en forma de entramado, con innumerables entrecruzamientos.

En los microorganismos gram positivos la pared tiene 50-100 moléculas de espesor pero en las bacterias gram negativas sólo es de una o dos

moléculas. Los antibióticos β -lactámicos actúan inhibiendo una enzima, la transpeptidasa, que es la encargada de la formación del entramado produciendo la lisis bacteriana. Sin embargo, no todos los microorganismos responden igual y es preciso alcanzar una concentración inhibitoria mínima hasta que la pared bacteriana esté lo bastante debilitada para que se destruya el microorganismo por lisis osmótica.

5. Clasificación de las reacciones alérgicas a β -lactámicos

Las reacciones alérgicas a los antibióticos β -lactámicos son la causa más frecuente de reacción adversa a fármacos mediada por un mecanismo inmunológico específico ²¹.

Clásicamente las reacciones alérgicas a los antibióticos β -lactámicos han sido clasificadas basándose en el intervalo de tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición de la reacción.

Así podemos diferenciar tres grupos:

- 1- **Reacciones inmediatas:** ocurren dentro de la primera hora tras la administración del fármaco. Este grupo está mediado por anticuerpos IgE específicos y entre sus manifestaciones clínicas se encuentran la anafilaxia, la urticaria, el angioedema, la hipotensión, el edema laríngeo y las sibilancias.
- 2- **Reacciones aceleradas:** ocurren a partir de la primera hora y antes de las setenta y dos horas tras la toma del fármaco. El mecanismo implicado en este tipo de reacciones no está del todo aclarado estando entre sus manifestaciones clínicas la urticaria, el angioedema, el edema laríngeo y las sibilancias.
- 3- **Reacciones tardías:** ocurren en las setenta y dos horas posteriores a la toma del fármaco. Este tipo de reacciones suelen estar mediadas por linfocitos T siendo las manifestaciones clínicas muy variables: exantema,

nefritis, anemia, neutropenia, enfermedad del suero, fiebre y síndrome de Stevens-Johnson.

Aunque esta clasificación resulta útil para la evaluación clínica de los pacientes y para la interpretación del mecanismo responsable, desde un punto de vista más práctico se ha propuesto otra terminología que clasifica las reacciones en inmediatas y no inmediatas ²².

1. **Reacciones inmediatas:** las manifestaciones clínicas aparecen de manera inmediata tras la toma de del fármaco hasta un máximo de una hora. Estas reacciones se producen por un mecanismo IgE específico que produce una liberación rápida de histamina y de mediadores inflamatorios de mastocitos y basófilos.
2. **Reacciones no inmediatas:** aparecen después de un periodo variable de tiempo, que va desde horas o días tras la administración del antibiótico β -lactámico. En este apartado se incluyeron las reacciones aceleradas y tardías puesto que numerosos estudios han mostrado que pueden aparecer síntomas tales como la urticaria o el exantema no mediados por IgE después de un periodo variable de tiempo, que va desde varias horas (reacciones aceleradas), a días o incluso semanas tras la administración del fármaco (reacciones tardías).

6. Propiedades antigénicas de las penicilinas

Los antibióticos β -lactámicos son estructuras de bajo peso molecular que se comportan, desde el punto de vista antigénico, como antígenos incompletos o haptenos. Por consiguiente, su capacidad para provocar una respuesta inmune depende de su capacidad para combinarse con macromoléculas, generalmente proteicas, formando el complejo hapteno-transportador (*carrier*). Esta unión se produce habitualmente mediante enlaces covalentes, aunque también puede producirse por enlaces no covalentes ²³ (Figura 7).

A diferencia de otros fármacos, no precisan ser metabolizados para conjugarse con las moléculas transportadoras ya que son intrínsecamente reactivos gracias a la apertura espontánea de su anillo β -lactámico con formación del derivado peniciloil. Su grupo carbonilo forma uniones amida fundamentalmente con los grupos ϵ -amino de las moléculas de lisina de las proteínas plasmáticas o de la membrana celular²⁴.

Aproximadamente el 95% de la moléculas de penicilina que se unen covalentemente a proteínas en condiciones fisiológicas forman grupos peniciloil. Es por esta característica, más que por su importancia clínica o inmunológica, por la que se denominó al peniciloil, determinante antigénico mayor²⁵. Clásicamente se le denominaba determinante antigénico mayor porque se consideraba que la mayoría de los pacientes alérgicos a la penicilina reaccionaban frente a este determinante.

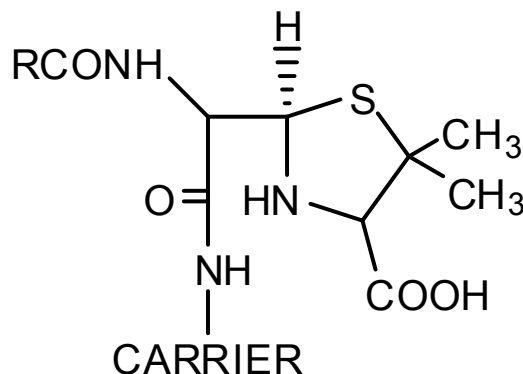


Figura 7. Estructura química de la molécula de peniciloil

También presenta otros determinantes que se denominan determinantes antigénicos menores, entre los que se encuentran la bencilpenicilina, bencilpeniciloato, bencilpeniloato, bencilpenamaldato y bencilpenicilamina. En la figura 8, se describe la ruta propuesta de formación de los determinantes antigénicos mayores bien directamente o a través de su isómero bencilpenicilénico y de los determinantes antigénicos menores a partir del bencilpeniciloil por degradaciones sucesivas²⁶.

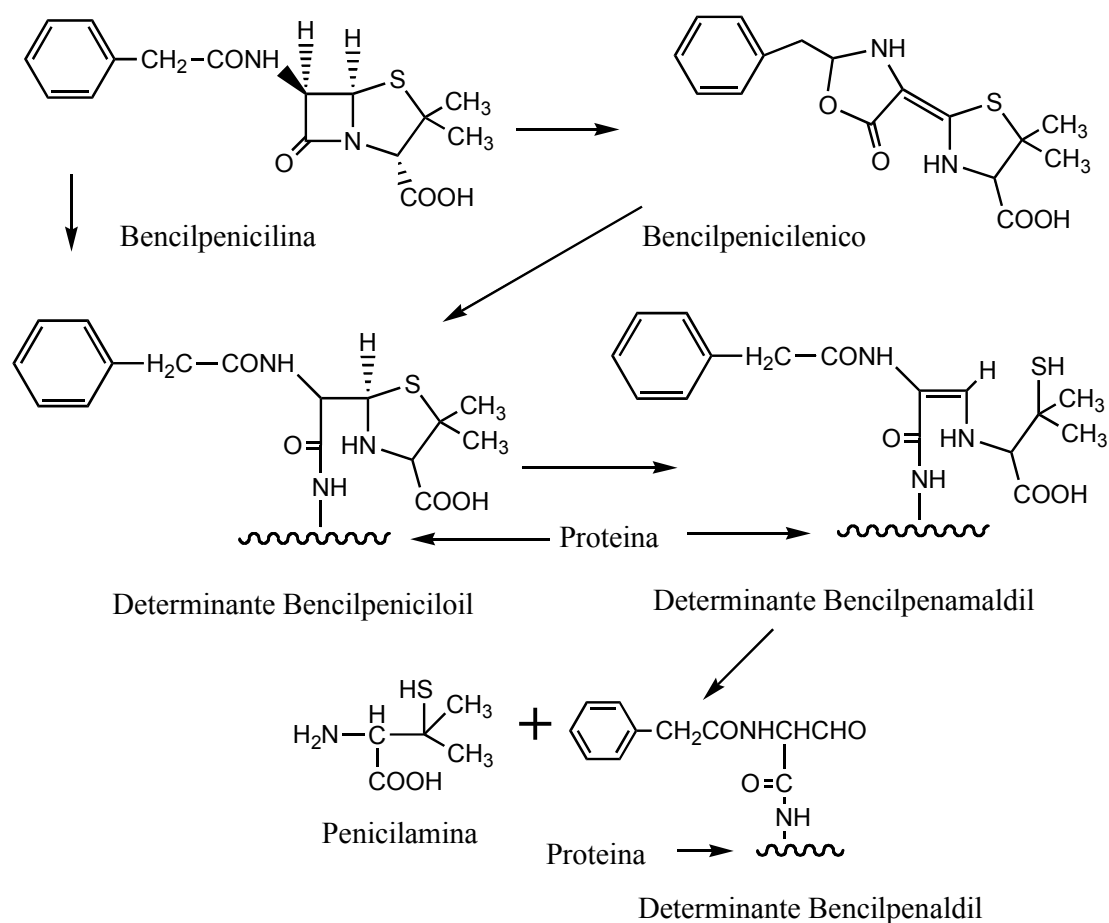


Figura 8. Ruta de formación de los determinantes antigénicos de la bencilpenicilina

Posteriormente se han publicado diferentes trabajos que pretenden identificar los determinantes antigénicos de la molécula de penicilina mediante la producción de anticuerpos monoclonales. De esta manera, de Haan y colaboradores demostraron la existencia de al menos tres determinantes antigénicos en dicha estructura: el anillo de tiazolidina, la cadena lateral y el conocido como nuevo determinante antigénico, siendo este último la estructura química formada por la unión entre el grupo carbonilo del anillo β -lactámico con un grupo amino de una proteína transportadora ³ (Figura 9).

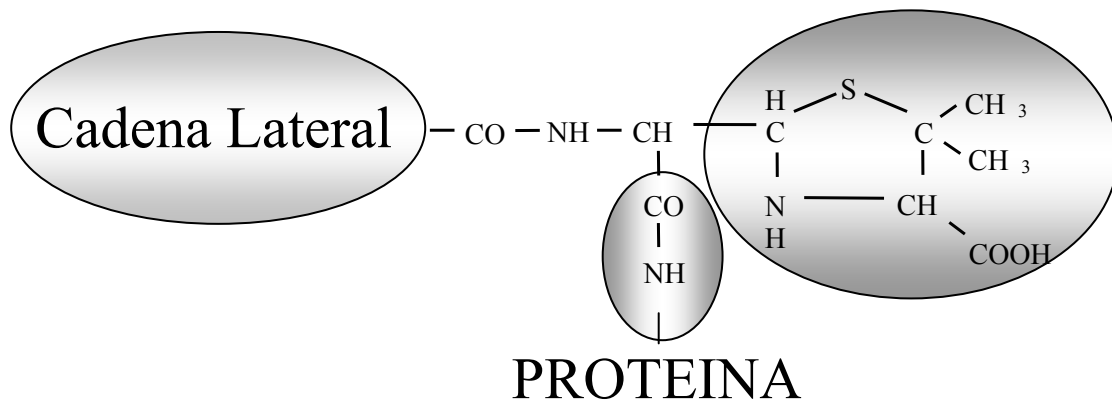


Figura 9. Determinantes antigénicos de la penicilina

7. Propiedades antigénicas de las cefalosporinas

En condiciones fisiológicas el anillo β -lactámico de las cefalosporinas se abre y a través de su extremo carboxilo se une a una proteína formando el determinante cefalosporil que por su baja estabilidad tiende a degradarse en fragmentos²⁷ (Figura 10).

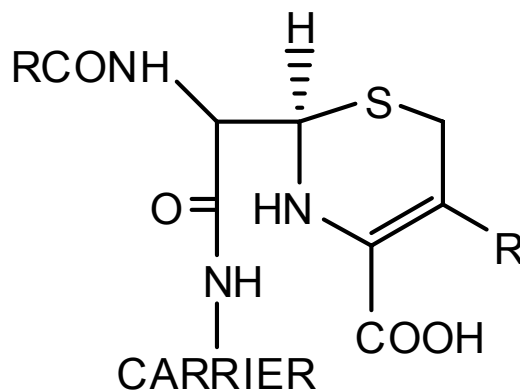


Figura 10. Estructura química del determinante cefalosporil

Las cadenas laterales de las cefalosporinas permanecen en la estructura que se genera, y parecen ser las responsables de la reactividad cruzada con

otros β -lactámicos, incluso con otras cefalosporinas, y de la sensibilidad selectiva a una cefalosporina ²⁸.

Estudios in vitro han demostrado que existen anticuerpos IgE que reaccionan frente a ámbos extremos de la molécula, frente a la cadena lateral y frente al anillo β -lactámico. Así las reacciones alérgicas a cefalosporinas pueden ocurrir por sensibilización a los determinantes que comparten con las penicilinas o con haptenos propios de las cefalosporinas ²⁹.

Los estudios realizados por Nagakura y colaboradores mediante la producción de anticuerpos monoclonales en ratón frente a cefalexina confirman que la cadena lateral tiene importancia en el reconocimiento de las cefalosporinas ³⁰. Estos autores describen diferentes especificidades tales como la cadena lateral, el núcleo cefema abierto y la unión cefema-proteína.

8. Importancia de la cadena lateral

La cadena lateral es la estructura que marca las diferencias entre las distintas penicilinas y es la que atribuye el grado de reconocimiento selectivo. Diferencias mínimas en la estructura química de la misma pueden producir grandes modificaciones en el reconocimiento.

8.1 Reactividad cruzada penicilina-cefalosporinas

Con la introducción de las cefalosporinas en el mercado comienzan a aparecer las primeras reacciones alérgicas a las mismas. Dado que las cefalosporinas comparten un anillo β -lactámico común con las penicilinas, la primera posibilidad que se planteó fue que estas reacciones surgieran por reactividad cruzada con las penicilinas.

La mayoría de los estudios realizados sobre reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas se realizaron antes de 1980, utilizando cefalosporinas de primera generación tales como la cefalotina y la cefaloridina ³¹, observándose una reactividad cruzada con penicilina que variaba del 16% al 66.6% ³². Es necesario puntualizar que tanto la cefalotina como la cefaloridina tienen cadenas laterales similares a la de la bencilpenicilina y además no hay

que olvidar que algunas de las primeras cefalosporinas comercializadas estaban contaminadas por pequeñas cantidades de penicilina ³³.

La formación de anticuerpos frente a las cadenas laterales de las cefalosporinas tiene una gran importancia inmunológica, habiéndose demostrado que existe una menor reactividad cruzada entre cefalosporinas que entre penicilinas y menor aún que la existente entre cefalosporinas y penicilinas ³⁴.

Existen pocos estudios que tratan de evaluar la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas con cadena lateral similar, Así Audicana y colaboradores estudiaron la reactividad cruzada de la penicilina con la cefalexina obteniéndose una reactividad cruzada del 14% con penicilina y del 31% cuando se trataba de ampicilina ³⁵.

Otros dos estudios evaluaron la reactividad cruzada entre amoxicilina y cefadroxilo con unos resultados que variaban entre el 14 y el 38% ^{36, 37}.

Posteriormente Novalbos y colaboradores estudiaron la reactividad cruzada entre penicilinas y cefuroxima, cefazolina y ceftriaxona. El propósito del estudio era evaluar la seguridad de administrar cefalosporinas a pacientes alérgicos a penicilinas. La conclusión principal del estudio es que en pacientes con alergia demostrada a penicilina el riesgo de presentar una reacción cuando se les administra una cefalosporina con diferente cadena lateral es bajo por lo que es posible su administración aunque siempre bajo estricta supervisión médica ³⁸.

8.2 Reactividad cruzada cefalosporina-cefalosporina

La reactividad cruzada entre cefalosporinas ha sido menos estudiada, sin embargo se reconocen patrones de sensibilidad cruzada a través de R₁ como por ejemplo cefaclor y cefalexina o cefotaxima y ceftriaxona o a través de R₂ como por ejemplo cefalexina y cefaledrina o cefalotina y cefotaxima ³⁹.

En el año 1997 en un estudio realizado por Romano y colaboradores se observó que el 50% de los pacientes alérgicos a cefalosporinas tenían pruebas

cutáneas positivas a un determinante de la penicilina mientras que la otra mitad tenían una alergia selectiva a cefalosporina ⁴⁰.

Más recientemente se ha publicado un estudio sobre reactividad cruzada entre cefalosporinas en 30 pacientes que habían presentado una reacción inmediata tras la administración de una cefalosporina inyectable ⁴¹. La gran diferencia respecto a otros estudios radica en que la mayoría de los estudios de reactividad cruzada se realizan con pacientes donde el fármaco implicado es una penicilina. En este estudio se realizaron pruebas cutáneas y determinación de IgE específica a diferentes cefalosporinas (de segunda y tercera generación) y a determinantes de las penicilinas (BPO, MDM, penicilina G, amoxicilina y ampicilina) observándose que existían tres patrones de respuesta:

1. Un 13% de los pacientes reaccionaron a determinantes de la penicilina además de frente a las cefalosporinas implicadas.

Este porcentaje es inferior al referido por el mismo grupo de trabajo unos años antes ⁴⁰, atribuyendo esta diferencia a que en el primer estudio se habían incluido pacientes con alergia a cefalosporinas de primera generación que como ya se ha comentado tienen estructuras químicas más parecidas a la penicilina que las cefalosporinas de generaciones posteriores.

2. Un 50% de los pacientes reaccionaron selectivamente frente a la cefalosporina implicada, lo cual sugiere que es debido a que la reactividad sea frente a la molécula entera tal como se ha propuesto previamente con el cefaclor.
3. Un 37% de los pacientes respondieron a diferentes cefalosporinas además de a la cefalosporina implicada. En estos casos los autores defienden que probablemente sea debido a la semejanza de la cadena lateral de las cefalosporinas probadas, así, algunas comparten la misma cadena lateral (ceftriaxona y cefotaxima) o es prácticamente idéntica (ceftriaxona y cefuroxima), o bien sus cadenas laterales difieren levemente (ceftazidima con ceftriaxona, cefuroxima y cefotaxima).

Los estudios de laboratorio realizados (determinación de IgE específica mediante RAST) demostraron tener una menor sensibilidad que las pruebas cutáneas, esto probablemente sea debido a que los determinantes antigénicos de las cefalosporinas no han sido completamente identificados y que los conjugados de las cefalosporinas son altamente inestables⁴².

8.3 Reactividad cruzada penicilina-carbapenemas

La utilización de carbapenemas en pacientes con alergia a penicilina ha sido evitada por la falta de estudios que aconsejaran su uso⁴³. Sin embargo recientemente se han publicado estudios con meropenem e imipenem en pacientes alérgicos a penicilina donde la reactividad cruzada ha sido escasa. Así, en un estudio realizado en 104 pacientes diagnosticados de alergia a penicilina por prueba cutánea, únicamente uno de ellos tuvo una prueba cutánea positiva con meropenem, mientras que el resto tuvieron pruebas cutáneas negativas y toleraron la administración controlada de este antibiótico⁴⁴.

En el estudio realizado por los mismos autores con imipenem sobre un total de 112 pacientes diagnosticados de alergia a penicilina por prueba cutánea, únicamente se obtuvo una prueba cutánea positiva en un paciente, tolerando el resto de los pacientes la administración controlada de imipenem⁴⁵.

Ante estos datos se sugiere que en pacientes con alergia a penicilinas la utilización de meropenem o imipenem debe ser valorada.

8.4 Reactividad cruzada penicilina-amoxicilina

Del mismo modo que se estudiaron los determinantes de penicilina, también se han estudiado los determinantes de una aminopenicilina, la amoxicilina⁴⁶. Así mediante la producción de anticuerpos monoclonales frente a amoxicilina, se ha determinado que si bien la estructura de la cadena lateral es la que induce la mayor parte de los anticuerpos se necesita además de otras estructuras de estos antibióticos para un reconocimiento óptimo²⁷.

Esto indica que los determinantes antigénicos no son estructuras reconocidas de la misma forma por todos los individuos como anteriormente se había descrito. A partir de estudios de inhibición, utilizando anticuerpos de diferentes isotipos incluyendo IgE e IgM, se pueden describir cuatro patrones de reconocimiento de estos anticuerpos:

- Anticuerpos selectivos que reconocen a la cadena lateral de amoxicilina
- Anticuerpos que reconocen de forma selectiva la cadena lateral de la amoxicilina pero que necesitan de parte de la región nuclear de la molécula para tener un reconocimiento óptimo.
- Anticuerpos que reconocen la cadena lateral de la amoxicilina con reactividad cruzada con la de otras penicilinas y cefalosporinas.
- Anticuerpos que reconocen la región nuclear del antibiótico con lo que se produce una reactividad cruzada entre los diferentes β -lactámicos.

Puesto que es la cadena lateral la que caracteriza y diferencia a las penicilinas, y ya que es reconocida por anticuerpos IgE específicos en muchas reacciones alérgicas, parece claro que es preciso realizar estudios con otras penicilinas además de con los determinantes mayores y menores de la bencilpenicilina.

Debido a que las penicilinas comparten el anillo β -lactámico y el anillo tiazolidínico, el reconocimiento antigénico de estas estructuras supone que todas las penicilinas tienen el potencial de causar una reacción alérgica en pacientes sensibilizados a la bencilpenicilina. Sin embargo, algunas reacciones son consecuencia del reconocimiento de la cadena lateral con un grado variable de participación del resto de las estructuras. Puesto que la cadena lateral diferencia a los diferentes β -lactámicos y es la responsable de la ausencia o presencia de reactividad cruzada con otras penicilinas, conociendo las cadenas laterales de las penicilinas podremos evitar posibles reacciones por reactividad cruzada ⁴⁷.

Tras la aparición de nuevas penicilinas semisintéticas y sobre todo la amoxicilina se empezaron a describir reacciones selectivas a dichos β -lactámicos. Estas reacciones podían ser inmediatas y no inmediatas, por lo que incluyen mecanismos mediados por IgE o por células T. En Canadá existía evidencia de la existencia de reacciones IgE específicas a determinantes únicos de penicilinas semisintéticas ⁴⁸ y en Suecia se publicó la aparición de respuestas específicas a Penicilina V ⁴⁹. Un estudio llevado a cabo en España en el año 1979 en pacientes alérgicos a β -lactámicos mostró que el medicamento más relevante para el diagnóstico de reacciones a penicilina era la bencilpenicilina y que la amoxicilina no estaba implicada en ninguno de los sujetos estudiados ⁵⁰. Estos datos son bastante diferentes a los observados posteriormente. Así Blanca y colaboradores en el año 1988 describieron por primera vez la existencia de reacciones selectivas a amoxicilina en pacientes que habiendo padecido anafilaxis a dicho β -lactámico toleraban la administración de bencilpenicilina. Con esto se demuestra la importancia de la estructura química de la cadena lateral de la amoxicilina, en este caso, a la hora de la inducción de anticuerpos IgE que van a desencadenar la reacción alérgica ².

En estudios realizados en una amplia población de pacientes alérgicos a penicilina se demuestra que existen varios patrones de reconocimiento de los anticuerpos IgE específicos. Estos corresponden a pacientes que reaccionan de forma específica a una penicilina, no reaccionando e incluso teniendo buena tolerancia a otra penicilina, cuya diferencia mínima solo se encuentra en la cadena lateral y por otro, pacientes que habiendo desarrollado la reacción adversa a una penicilina pueden tener una reacción tras la toma de otra penicilina, en este caso la especificidad de los anticuerpos va dirigida a la región nuclear del β -lactámico ⁵¹.

De forma general y basándonos en las estructuras químicas que se han descrito en este capítulo los anticuerpos IgE frente a β -lactámicos pueden ser específicos a la porción nuclear que es común a todos ellos y produce reactividad cruzada, o a la cadena lateral produciendo reacciones generalmente selectivas.

9. Métodos de estudio de las reacciones alérgicas a antibióticos β -lactámicos

La evaluación de una reacción de hipersensibilidad a un fármaco o a un grupo de fármacos, incluye en primer lugar una detallada historia clínica y examen físico (si la reacción está en fase aguda), seguida de uno o más de los siguientes procedimientos: pruebas cutáneas, estudios de laboratorio y, cuando se considere necesario, pruebas de tolerancia o de administración controlada de medicamentos⁵ (Figura 11).

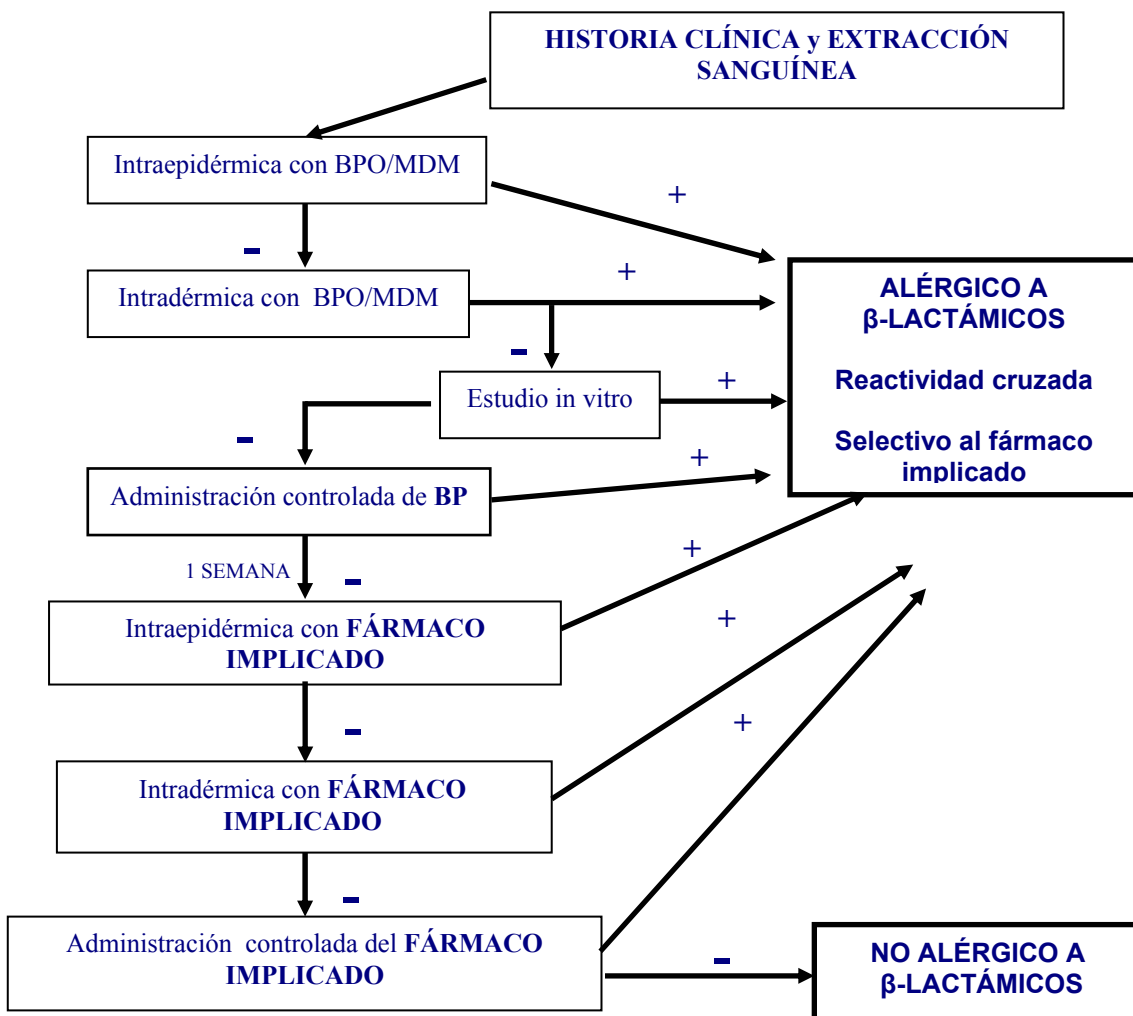


Figura 11. Algoritmo diagnóstico de las reacciones inmediatas a β -lactámicos

En aquellos pacientes en los que se sospecha una hipersensibilidad mediada por IgE a un antibiótico β -lactámico podemos intentar detectar la presencia en su piel de mastocitos sensibilizados con anticuerpos IgE específicos frente a penicilina o bien podemos detectar la presencia de IgE específica en su suero mediante la realización del test adecuado.

Sin embargo, en ocasiones, incluso en los pacientes con una anamnesis compatible, para confirmar el diagnóstico puede ser necesaria la prueba de administración controlada.

9.1 Evaluación diagnóstica: la historia clínica

Una historia detallada es de gran importancia para resolver la duda que se plantea sobre si una reacción ha sido causada por una reacción de hipersensibilidad a un fármaco ⁵².

En primer lugar la historia clínica debe incluir el nombre del fármaco implicado seguido de una descripción detallada de los síntomas que presentó el paciente durante la reacción. Dicha información debe ser recogida, siempre que sea posible, del propio paciente o bien de algún familiar pudiendo ser complementada por informes clínicos, generalmente recogidos en el Servicio de Urgencias donde fue atendido el paciente.

Existen diferentes cuestionarios publicados que nos orientan sobre el tipo de preguntas que se deben realizar ⁵³.

Dos puntos importantes que deben anotarse son el intervalo transcurrido entre la última toma del fármaco y la aparición de la reacción y la descripción detallada de los síntomas presentados. El primero es necesario para clasificar la reacción como inmediata o no inmediata, y el segundo para tratar de definir la entidad.

Los pacientes con reacciones inmediatas presentan los síntomas en un intervalo que va desde minutos a una hora después de tomar el medicamento. Hay pruebas que indican que cuanto más largo es el intervalo entre la toma del

fármaco y la aparición de los síntomas menor probabilidad hay que esté mediada por la IgE ⁵⁴.

La descripción de los síntomas presentados durante la reacción es clave para el diagnóstico, los cuadros clínicos características de las reacciones inmediatas a β -lactámicos son la urticaria, con o sin angioedema y la anafilaxia.

La urticaria se caracteriza por la aparición de habones, pápulas pruriginosas eritematosas que blanquean a la presión, lo cual indica la presencia de vasodilatación y edema. El angioedema se produce en capas más profundas de la dermis y del tejido celular subcutáneo, donde existen menos terminaciones nerviosas, por lo que el prurito es leve o inexistente. Además en la mitad de los casos la urticaria y el angioedema ocurren conjuntamente ⁵⁵.

La anafilaxia consiste en una reacción sistémica inmediata provocada por la rápida liberación de mediadores inflamatorios y vasoactivos de los mastocitos y basófilos. Se considera anafilaxia si aparecen varios de los siguientes síntomas: prurito en las palmas o en las plantas, que posteriormente se generaliza, urticaria, disnea, disartria o disfagia, hipotensión, taquicardia o pérdida de conocimiento ⁵⁶. La urticaria puede representar el primer escalón de una reacción anafiláctica que continua con repercusión respiratoria, gastrointestinal o cardiovascular ⁵⁷.

Otros datos que deben registrarse son: el sexo, la edad, los antecedentes personales de atopia, la alergia demostrada a otros fármacos, los antecedentes familiares de alergia a los medicamentos, otros medicamentos que el paciente estuviera tomando a la vez, la enfermedad por la cual el paciente tomó la medicación, la última vez que el paciente toleró cualquier tipo de β -lactámicos, cuantos días y que dosis del fármaco estaba tomando antes del comienzo de la reacción, el tratamiento que recibió para tratar la reacción y si el paciente había tenido episodios previos de reacciones con β -lactámicos.

Esta recogida de datos permite establecer una serie de criterios clínicos diagnósticos en alergia a fármacos como son:

- Los síntomas y signos deben ser compatibles con una reacción alérgica.
- Relación de temporalidad entre la administración del fármaco y la reacción.
- Las manifestaciones clínicas son difíciles de explicar por otros mecanismos.
- Exista evidencia de que el fármaco implicado se asocia con reacciones alérgicas.
- Aunque es difícil de corroborar es necesario un contacto previo con el fármaco inductor.

9.2 Evaluación diagnóstica: las pruebas cutáneas

Desde hace años se han utilizado las pruebas cutáneas como método diagnóstico para evaluar las reacciones alérgicas a fármacos⁵⁸.

En función de la sospecha que se tenga sobre el mecanismo patogénico de la reacción que estamos estudiando se debe realizar un tipo de prueba cutánea u otra. Así en el caso de una reacción inmediata podemos demostrar la existencia de un mecanismo IgE mediado mediante la obtención de una prueba cutánea positiva intraepidérmica (prick) o en intradermorreacción con lectura a los 20 minutos.

9.2.1 Requisitos previos

Antes de la realización de las pruebas cutáneas se debe suspender determinados fármacos que pudiera estar tomando el paciente, así como estar libre de infecciones, fiebre o reacciones inflamatorias (Tabla 3). De vital importancia es la suspensión de fármacos β -bloqueantes puesto que esta medicación puede interferir con el tratamiento que pudiera necesitar si presentara una reacción sistémica tras la realización de la prueba⁵⁹.

		TIEMPO
FÁRMACO	ANTIISTAMÍNICOS	3-10 días
	KETOTIFENO	5 días
	IMIPRAMINAS	10 días
	DOXEPINA	10 días
	CORTICOIDE TÓPICO	2-3 semanas

Tabla 3. Fármacos que inhiben la respuesta cutánea

9.2.2 Procedimiento para la realización de las pruebas cutáneas

Existen tres métodos clásicos para la realización de las pruebas cutáneas: intraepidérmicas (o prick), intradérmicas y epicutáneas o en parche.

En el diagnóstico de las reacciones alérgicas inmediatas a β -lactámicos se utilizan las dos primeras, las intraepidérmicas y la intradermorreacción.

Ambas pruebas se realizan en la superficie volar del antebrazo, en primer lugar se realizan las pruebas en prick y si tras 15-20 minutos la lectura de las mismas es negativa se realizan las pruebas intradérmicas⁶⁰.

La prueba cutánea en prick se realiza puncionando la piel con una lanceta a través de una solución de alérgeno.

La prueba cutánea intradérmica se realiza mediante la inyección intradérmica de 0.02 a 0.05 mL de la solución del alérgeno produciendo una pequeña pápula de 3 mm de diámetro.

Las pruebas cutáneas intradérmicas son más sensibles que la prueba cutánea en prick, pero existe mayor riesgo de obtener un falso positivo ya que pueden resultar irritativas e incluso que den lugar a reacciones anafilácticas con mayor frecuencia. En la actualidad el porcentaje de reacciones sistémicas es inferior al 3%, y en la mayoría de los casos eran debidas a la realización de

pruebas intradérmicas con varios fármacos a la vez y a la no utilización de diluciones.

9.2.3 Evaluación de las pruebas cutáneas

La lectura de las pruebas cutáneas en prick se realiza a los 15-20 minutos de realizada la punción, considerándose una prueba positiva cuando se obtiene una pápula mayor a 3 milímetros con una respuesta negativa del control salino ⁶¹.

En la prueba intradérmica se debe marcar el diámetro inicial de la pápula considerándose un resultado positivo cuando tras 15-20 minutos existe un aumento del diámetro de más de 3 milímetros.

Para considerar que el resultado positivo obtenido con la prueba cutánea en prick o en intradermorreacción es válido, debemos estar seguros que la concentración que hemos utilizado era la correcta. Para ello, o bien disponemos en la literatura de las concentraciones adecuadas, o bien tendremos que determinar la concentración óptima del fármaco. Esta concentración óptima se define como la máxima concentración de un fármaco que no produce reacción en un grupo de pacientes que nunca se han expuesto al fármaco o bien que habiendo estado expuestos tienen buena tolerancia al mismo.

9.2.4 Intervalo de tiempo entre la reacción y el estudio

Las pruebas cutáneas deben realizarse tras un periodo de tiempo que permita la resolución de los síntomas, la eliminación de la circulación sanguínea del fármaco responsable y sus metabolitos así como de la medicación que hubiera podido precisar. En la mayoría de los casos el tiempo mínimo es de tres semanas y si es posible se debe intentar realizar antes de un año ⁶⁰.

9.2.5 Pacientes con mayor riesgo

Existe un grupo de pacientes que pueden experimentar reacciones sistémicas tras la realización de pruebas cutáneas. En este grupo se incluyen pacientes que precisaron hospitalización debido a una reacción alérgica severa con peligro para la vida, incluyendo anafilaxia. Estos pacientes tienen un mayor riesgo incluso si ha transcurrido un largo intervalo de tiempo entre la reacción y la realización del estudio ⁶².

En estos pacientes es preciso realizar un análisis individualizado riesgo-beneficio y si se realiza el estudio debe comenzarse con una mayor dilución del alérgeno, comenzando con una dilución de hasta 1/100 de la dosis de inicio recomendada.

En el caso de pacientes embarazadas debe evitarse el estudio durante la gestación. Si fuera necesario se realiza comenzando con diluciones del alérgeno de hasta 1/100.000 e irán aumentando de forma gradual hasta la aparición de una respuesta cutánea positiva o alcanzar la concentración máxima.

9.2.6 Preparados comerciales

Los reactivos que se utilizan para la realización de las pruebas cutáneas tienen su origen en preparados comerciales, en medicación comercializada para uso parenteral y medicación de uso oral.

En la actualidad sólo se dispone de preparados comerciales para el estudio de antibióticos β -lactámicos siendo necesario el uso de antibióticos en la forma soluble para la mayoría de los casos. Como norma general no se utilizan medicamentos preparados para la vía oral puesto que suelen producir reacciones irritativas y es casi imposible llegar a determinar la concentración del producto final puesto que suelen contener otros componentes o excipientes ⁶³.

En el caso concreto de los β -lactámicos, se dispone de preparados comerciales con el determinante mayor (BPO: bencilpeniciloil-polilisina) que se

utiliza a una concentración de 5×10^{-5} mmol/L y una mezcla de determinantes menores (MDM) que se utiliza a 2×10^{-2} mmol/L. El MDM está formado por dos haptenos, la bencilpenicilina y el ácido bencilpeniciloico. Tanto el BPO como el MDM deben ser reconstituidos el mismo día que se realizan las pruebas y tomarse directamente del vial.

Para el resto de antibióticos β -lactámicos: penicilina, amoxicilina, ampicilina o cefalosporinas, se utiliza la preparación inyectable a las siguientes concentraciones: amoxicilina 20 mg/mL, ampicilina 20 mg/mL y cefalosporinas a 2 mg/mL (Tabla 4). La concentración utilizada para las cefalosporinas se ha demostrado no ser irritativa en 40 pacientes sanos ⁶⁴.

HAPTENO	DOSIS	UNIDADES
BPO	5×10^{-5}	mmol/L
MDM	2×10^{-2}	mmol/L
AMOXICILINA	20	mg/mL
AMPICILINA	20	mg/mL
CEFALOSPORINA	2	mg/mL

Tabla 4. Concentraciones utilizadas en las pruebas cutáneas

9.2.7 Sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas

El estudio de la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas a fármacos presenta dos dificultades. La primera de ellas se encuentra en que para la mayoría de los fármacos se desconoce la prevalencia de reacciones alérgicas en la población y en segundo lugar es preciso tener una prueba que establezca con certeza los pacientes con alergia de los que no la tienen. En general se admite que la administración controlada de fármacos constituye la prueba que permite discriminar los pacientes alérgicos de los que realmente no lo son, sin embargo, por motivos éticos en ocasiones no se pueden realizar ya

que tiene un riesgo importante el realizarlas a pacientes que han presentado una reacción grave con el fármaco ⁶⁴ .

En el caso de los antibióticos β -lactámicos en un estudio publicado en el año 2001 se observó que al utilizar cuatro haptenos (BPO, MDM, amoxicilina y ampicilina) la sensibilidad global era del 70% con una especificidad del 98-99%. En este estudio se observó un descenso en la sensibilidad del BPO y MDM con un aumento de la sensibilidad a amoxicilina respecto al estudio realizado por el mismo grupo diez años antes ⁶³ .

9.3 Evaluación diagnóstica: las pruebas de administración controlada

Recientemente el grupo Europeo de Alergia a Fármacos (ENDA: European Network for Drug Allergy) y el grupo de interés de alergia a fármacos de la Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI: European Allergy and Clinical Immunology) describieron las condiciones generales de las pruebas de administración controlada en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos ⁶⁴ .

A pesar de sus limitaciones se considera que las pruebas de administración controlada de un fármaco, también llamados tests de provocación controlada, son el “Gold Standard” o “prueba oro” para establecer o excluir el diagnóstico de hipersensibilidad a un fármaco. Sin embargo deben ser realizados sólo si el resto de pruebas no han permitido alcanzar conclusiones relevantes o bien si su resultado nos va a permitir clarificar algún tipo de condición patológica.

Antes de realizar este tipo de prueba se debe evaluar de manera individualizada el riesgo-beneficio que se va a obtener. De este modo si se trata de reacciones graves, pacientes con enfermedades de base importantes que tengan un alto riesgo si se les administra medicación de urgencia, o bien se trate de fármacos que el paciente no va a precisar en el futuro, en estos casos se debe evitar la administración de dicho fármaco ⁶⁵ .

Las **indicaciones** principales para la utilización de las pruebas de administración controlada son:

1. Excluir la hipersensibilidad a un fármaco en pacientes con historia clínica no sugestiva o con síntomas inespecíficos.
2. Proveer de fármacos alternativos a pacientes en los que se ha probado hipersensibilidad. En general, se debe seleccionar aquellos fármacos con estructura diferente al agente responsable que causó la reacción.
3. Excluir reactividad cruzada cuando se ha probado hipersensibilidad.
4. Establecer el diagnóstico en pacientes con historia clínica sugestiva pero con resto del estudio negativo (pruebas cutáneas o test in vitro).

Las **contraindicaciones** de las pruebas de administración controlada son:

1. Pacientes con alta co-morbilidad, como por ejemplo con patología cardíaca, hepática o renal, que pueda dar lugar a una situación no controlable durante la administración controlada del fármaco.
2. En embarazadas, excepto en aquellos casos que sea imprescindible la utilización del fármaco.
3. Cuando se trata de reacciones severas: erupción ampollosa generalizada, pustulosis exantemática aguda generalizada, necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia, vasculitis sistémicas, manifestaciones orgánicas (citopenia, hepatitis, nefritis o neumonitis), anafilaxia severa o enfermedades autoinmunes producidas por fármacos (lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso).

9.3.1 Procedimiento diagnóstico: vía de administración

Aunque en principio el fármaco debe ser administrado de la misma manera que produjo la reacción, la vía de administración preferible es la ruta oral puesto que la absorción es más lenta y si presenta una reacción éstas se pueden tratar cuando aún son leves⁵.

9.3.2 Preparación de los fármacos, dosis e intervalos de tiempo

Por norma general se utilizan preparados comerciales, el fármaco debe administrarse de manera aislada evitando aquellas preparaciones con combinaciones de fármacos. Se administra de manera progresiva, a dosis crecientes parando su administración tan pronto se obtiene el primer síntoma. Si no presenta síntomas se debe continuar hasta alcanzar la dosis terapéutica o la máxima dosis individual permitida.

Si la reacción fué inmediata se debe esperar al menos 30 minutos entre cada dosis y si fué tardía puede ser preciso realizarlo en uno o dos días. En resumen, puede ser necesario esperar el tiempo referido en la historia entre la administración del fármaco y la aparición de la sintomatología.

Las dosis máximas recomendadas en el estudio de los β -lactámicos son: para la bencilpenicilina de 10^6 UI/mL, con amoxicilina y penicilina V de un gramo. Las dosis máximas recomendadas para el estudio con cefalosporinas son de 500 mg⁶⁶.

El tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización del estudio alergológico debe ser como mínimo de un mes, pero si es preciso realizarlo antes se debe esperar al menos 5 veces la vida media del fármaco. Al igual que en la realización de las pruebas cutáneas es preciso suspender determinados fármacos como los β -bloqueantes.

9.3.3 Método de administración

La administración controlada del fármaco debe realizarse por personal especializado, en un Hospital y con disponibilidad de una sala de urgencias o bien una Unidad de Vigilancia Intensiva.

La prueba de administración controlada debe realizarse mediante técnica simple ciego controlada con placebo. La utilización del placebo es de gran importancia como ya se demostró en un estudio realizado en sujetos sanos donde hasta un 41% referían síntomas tales como sedación,

nerviosismo, congestión nasal, fiebre, prurito, exantemas y urticaria tras la administración de placebo ⁶⁷.

En todos los casos es preciso obtener un consentimiento informado por escrito antes de comenzar la prueba.

El día de la prueba es preciso evaluar al paciente puesto que no se debe realizar si se objetivan datos de alergia o de infecciones víricas que puedan estimular una respuesta inmune.

El periodo de observación recomendable es de dos horas, aunque puede ser mayor dependiendo del tipo de reacción previa y de la situación individual del paciente. Si presenta una reacción severa es preciso mantener en observación durante unas horas debido a la posibilidad de presentar un episodio bifásico que pueda ser mortal si no se reconoce y se trata a tiempo ⁶⁸.

9.3.4 Confirmación del resultado

Se establece un resultado positivo si se reproducen los síntomas originales. Cuando en la reacción original los síntomas eran subjetivos y tras la administración controlada se reproducen, se debe administrar placebo y si éste es negativo se recomienda volver a repetir la dosis del fármaco con el que presentaba la reacción. Se deben anotar los signos y síntomas clínicos que presenta el paciente así como el tratamiento que ha precisado. En este punto el papel del alergólogo que evalúa la prueba es esencial puesto que debe ser capaz de diferenciar entre los posibles falsos positivos y negativos de la técnica.

Se debe administrar la documentación adecuada sobre los fármacos que no puede tomar y aquellos que ha tolerado.

9.4 Evaluación diagnóstica: utilización de pruebas in vitro

La utilización de pruebas de laboratorio en el estudio de la alergia a fármacos es de gran interés y tienen la ventaja fundamental de que el paciente no está expuesto a ningún riesgo.

El problema reside en que son pruebas con un coste más elevado y en la mayoría de los casos la sensibilidad es muy baja.

Entre los dos métodos más utilizados se encuentran la determinación de anticuerpos IgE específicos y el estudio de mediadores inflamatorios.

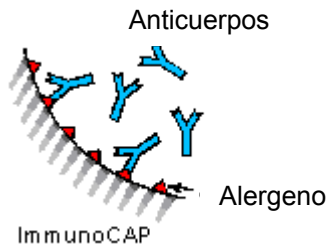
9.4.1 Determinación de anticuerpos IgE específicos

Existen diferentes métodos para la determinación de anticuerpos IgE específicos a antibióticos β -lactámicos como son el radioinmunoanálisis (RIA), el enzimoimmunoanálisis (ELISA) o el fluoroinmunoanálisis (FEIA).

En la mayoría de los estudios alergológicos que se realizan se utiliza el sistema CAP system FEIA de Pharmacia porque no precisa, a diferencia del RIA, de reactivos isotópicos que precisan de un laboratorio y un equipamiento especial.

Este método mide la cantidad de IgE específica del suero del paciente a un alérgeno, pudiendo en el momento actual realizar determinaciones con un total de 550 alérgenos. En el caso de los fármacos sólo es posible la determinación de IgE específica a penicilina G, penicilina V, amoxicilina y ampicilina.

En este método el fármaco se encuentra unido de manera covalente con el immunoCAP y al ponerle en contacto con el suero del paciente la IgE específica reacciona con el mismo. Posteriormente tras detener la reacción es posible con un contador de fluorescencia determinar el grado de fluorescencia de la muestra y compararlo con los estándares de referencia que se han utilizado (Figura 12).



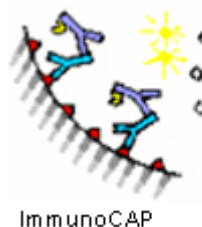
El alérgeno a estudio se encuentra unido covalentemente con el inmunoCAP y reacciona con la IgE específica que se encuentra en el suero del paciente.



Tras el lavado de la IgE no específica se añade un anticuerpo poli o monoclonal anti IgE marcado, que se une al complejo alérgeno-IgE formado previamente, dando lugar a un nuevo complejo (alérgeno – IgE – anti IgE).



Tras la incubación se retiran los anticuerpos marcados anti IgE que no se han unido y se incuban el resultante con la solución de desarrollo.



Tras parar la reacción se mide el grado de fluorescencia. A mayor fluorescencia mayor cantidad de IgE específica se encuentra en la muestra.

Figura 12. Método de detección de IgE específica con inmunoCAP

La cuantificación de los resultados tiene un rango que va desde 0 a 100 KU/L, siendo considerado como negativo cuando el resultado es de menos de 0.35 KU/L.

La sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de antibióticos β -lactámicos varía según los estudios entre un 12.5% y un 54% con una especificidad del 90-100%, por lo que este tipo de pruebas in vitro pueden

resultar útiles en el estudio de la alergia a fármacos pero siempre de manera complementaria a las pruebas cutáneas y de administración controlada^{69, 70}.

9.4.2 Estudio de los mediadores de la inflamación

El estudio de los mediadores de la inflamación constituye una de las técnicas que se pueden emplear en el estudio de la alergia inmediata a fármacos.

Por un lado podemos tratar de determinar el origen inmune de una reacción alérgica en el momento en que se produce, mediante la determinación en sangre periférica de histamina o triptasa. Estas técnicas resultan muy inespecíficas en el estudio de la alergia a fármacos puesto que en la mayoría de los casos suele existir más de un fármaco responsable.

Por otra parte, podemos tratar de reproducir en el laboratorio la reacción alérgica que tuvo el paciente sin producirle riesgo vital. En este sentido se han desarrollado técnicas que pretenden identificar el fármaco responsable de la reacción mediante la simulación in vitro y que pueden resultar útiles en el estudio de la alergia inmediata a antibióticos β -lactámicos.

El test de liberación de histamina es un inmunoensayo que mide, tras exponer a los basófilos sanguíneos al fármaco, la cantidad de histamina que se libera en sangre. En el estudio de la alergia a antibióticos β -lactámicos se ha observado una sensibilidad y especificidad bajas, próximas al 60%, con un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 81% lo cual hace que esta prueba no sea muy utilizada en la actualidad⁷¹. Algo parecido le ocurre al test de liberación de sulfidoleucotrienos (CAST) que pretende determinar el nivel de mediadores neoformados durante la reacción (leucotrienos C4 y sus metabolitos) y que se han observado una sensibilidad menor al 50% y una especificidad del 50%⁷².

Sin embargo en los últimos años el test que más se ha desarrollado en la alergia a fármacos es el test de activación de basófilos mediante citometría de flujo. Este método se basa en la capacidad de los anticuerpos IgE

específicos que se encuentran unidos a los receptores de la membrana de los basófilos, de inducir la activación y liberación de los mediadores tras el reconocimiento del antígeno. En este proceso de activación aparecen sobre la membrana plasmática diferentes antígenos como el CD48, CD18 o el CD63 que pueden ser utilizados como marcadores de activación de basófilos. En el estudio de la alergia a fármacos el que más se ha empleado es el CD63, se trata de una glicoproteína que se expresa con una alta densidad en los basófilos activados y muy poco en el resto de las células. En el caso de la alergia a antibióticos β -lactámicos se ha determinado una sensibilidad del 50% con una especificidad del 93.3%⁷³. En estudio se encuentran otros marcadores como el CD203c que puede aumentar la sensibilidad del CD63 en el diagnóstico de la alergia a amoxicilina⁷⁴.

En general, estos métodos de estudio de los mediadores inflamatorios resultan útiles para el diagnóstico de la alergia a antibióticos β -lactámicos, y se espera que en un futuro, cuando su uso se generalice puedan llegar a evitar la realización de la administración controlada del fármaco.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo es determinar si con las pruebas diagnósticas utilizadas en la práctica clínica diaria, es posible establecer en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a antibióticos β -lactámicos el diagnóstico de la alergia inmediata selectiva a amoxicilina.

Esta hipótesis nos lleva a plantearnos los siguientes objetivos:

- 1) Valorar la prevalencia de alergia inmediata selectiva a amoxicilina en los pacientes con alergia a β -lactámicos.
- 2) Valorar la utilidad de las pruebas cutáneas.
- 3) Analizar la utilidad de la administración controlada de fármacos.
- 4) Evaluar la utilidad de las pruebas in vitro (determinación de anticuerpos IgE específicos) en este grupo de pacientes.
- 5) Comprobar la tolerancia a cefuroxima en los pacientes con alergia inmediata selectiva a amoxicilina.
- 6) Establecer la seguridad del protocolo diagnóstico propuesto, realizado en fases sucesivas, analizando las reacciones adversas presentadas por los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Se presenta un estudio prospectivo en el que participaron pacientes que fueron remitidos al Servicio de Alergología del Hospital Universitario 12 de Octubre, y que incluye datos obtenidos entre enero de 2003 y marzo de 2006. Este Servicio dispone de un área específica dedicada al estudio de reacciones adversas a fármacos.

Los pacientes que participaron en el estudio habían presentado una reacción adversa medicamentosa tras la administración de un β -lactámico y fueron remitidos, en la mayoría de los casos, por sus médicos de Atención Primaria para descartar alergia medicamentosa.

Para el estudio de este grupo de pacientes utilizamos un protocolo diagnóstico adaptado del utilizado por el grupo Europeo de Alergia a Fármacos (ENDA: European Network for Drug Allergy) presentado en la figura 11 de la introducción (página 26).

2. Selección de los sujetos participantes

En el presente trabajo, se incluyeron todos aquellos pacientes que tras valoración durante una primera visita, cumplieron unos criterios de inclusión y exclusión que a continuación se detallan.

2.1 Criterios de inclusión

- Edad superior a 14 años.
- Historia clínica de reacción alérgica a uno o varios antibióticos β -lactámicos.
- Haber presentado una reacción inmediata entendiéndose como tal la ocurrida en la primera hora de la administración del fármaco.
- Haber presentado clínica de anafilaxia o de urticaria tras la administración del fármaco.
- Capacidad del paciente para colaborar en el estudio.
- Aceptación por escrito del paciente o en el caso de menores de su representante legal a participar en el estudio.

2.2 Criterios de exclusión

- Embarazo.
- Pacientes que no puedan o no quieran realizar el estudio en el hospital.
- Contraindicaciones para la realización del estudio alergológico:
 - Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias severas
 - Enfermedades malignas concomitantes
 - Trastornos psicológicos graves
 - Tratamiento con β -bloqueantes (aunque se administren de forma tópica)
 - Enfermedades graves cardiovasculares

Por lo tanto, sólo aquellos pacientes que referían una historia de alergia inmediata después de la administración oral o parenteral de penicilina o derivados, y confirmada después de la realización completa del protocolo de estudio antes descrito fueron incluidos en este estudio.

3. Método de estudio

3.1 Anamnesis

En la primera visita, se realizó una anamnesis detallada donde se recogieron:

- Datos de filiación del paciente: nombre, apellidos, sexo y edad de los sujetos.
- Antecedentes personales de atopia, entendiendo como tal la presencia de síntomas rinoconjuntivales, asma o dermatitis atópica.
- Datos relativos a la reacción que habían presentado:
 - Fármaco implicado en la reacción, número de dosis recibidas y cantidad en miligramos que produjo la reacción.
 - Tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas.
 - Descripción de los síntomas presentados en la reacción.

- Tratamiento recibido en el momento de la reacción.
 - Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio.
- Exploración física general por sistemas, para descartar patología asociada que contraindicase la realización del estudio.
- A todos los pacientes se les informa tanto verbal como por escrito de las características y riesgos del protocolo que se va a realizar obteniéndose en todos los casos consentimiento por escrito.

Para la descripción de los síntomas se utilizó la nomenclatura recomendada por la Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) ⁵⁷. La urticaria se consideró cuando el paciente presentaba áreas eritematosas papulares pruriginosas, distribuidas por diferentes partes del cuerpo, que palidecen a la presión y que se resuelven en 24 horas sin dejar hiperpigmentación ni lesión residual.

Se considera anafilaxia cuando se trata de una reacción sistémica o generalizada de hipersensibilidad grave que puede resultar peligrosa para la vida. La reacción suele evolucionar de manera progresiva, comenzando con prurito en las palmas o plantas, que posteriormente se generaliza, seguido de urticaria, disnea, disartria o disfagia, hipotensión, taquicardia o pérdida de conocimiento.

3.2 Realización de las pruebas cutáneas

La realización y evaluación de las pruebas cutáneas se realizó según la técnica descrita en la introducción.

El estudio cutáneo se comenzaba con la realización de las pruebas intraepidérmicas (prick) con tres determinantes (BPO, MDM y Penicilina G), si el resultado era negativo se realizaban, en este caso por separado, las pruebas en intradermorreacción con el siguiente orden en los determinantes: BPO, MDM y Penicilina G. De esta manera, si se obtenía una prueba cutánea positiva en prick o en intradermorreacción no se continuaba con la siguiente dando por finalizado el estudio.

Los determinantes y las concentraciones utilizadas para la realización de las pruebas cutáneas fueron las siguientes: BPO, 5×10^{-5} mmol/L; mezcla de determinantes menores (MDM), compuesto por BP y ácido bencilpeniciloico, 2×10^{-2} mmol/L (ambos de Allergopharma, Merck, Darmstadt, Germany); Penicilina G, 25.000 UI/mL (Laboratorios Normon SA, Madrid, España), Amoxicilina, 20 mg/mL (Beechan, Toledo, España), Ampicilina, 20 mg/mL (Antibioticos SA, León, España), Cefuroxima, 2 mg/mL (Glaxo Smith Kline) y ceftriaxona 2 mg/mL (Combinopharm SA, Barcelona, España) (Tabla 5).

HAPTENO	DOSIS	UNIDADES
BPO	5×10^{-5}	mmol/L
MDM	2×10^{-2}	mmol/L
AMOXICILINA	20	mg/mL
AMPICILINA	20	mg/mL
CEFALOSPORINA	2	mg/mL

Tabla 5. Concentraciones de los determinantes utilizadas en las pruebas cutáneas

Si el paciente refería en la anamnesis síntomas compatibles con una reacción de anafilaxia o que tenían un riesgo especial en la realización de las pruebas, las pruebas cutáneas se realizaban a una dilución mayor (1/10.000, 1/1000, 1/100, 1/10) y si eran negativas se realizaba con la concentración referida al comienzo del estudio.

Para establecer los criterios de especificidad de las pruebas cutáneas utilizamos como grupo control a 80 sujetos, con buena tolerancia a penicilina o diferentes β -lactámicos establecidas por pruebas cutáneas negativas y provocación negativa a penicilina o a diferentes β -lactámicos con el mismo protocolo de estudio utilizado en los pacientes.

3.3 Administración controlada del fármaco

La administración controlada se realizó mediante técnica simple ciego controlada con placebo. Básicamente consiste en la administración controlada del fármaco a dosis crecientes, hasta llegar a la dosis terapéutica que se utiliza habitualmente. El intervalo de tiempo de espera entre cada dosis era de 60 minutos y se interrumpe cuando se comienzan a detectar síntomas.

Únicamente se realiza en aquellos pacientes que habían tenido pruebas cutáneas negativas, y que además habían referido en la historia clínica síntomas compatibles con reacción sistémica leve (urticaria).

Las dosis y pautas utilizadas con cada uno de los fármacos se exponen en la Tabla 6. La bencilpenicilina se administró vía parenteral a las siguientes dosis: 1×10^3 UI, 1×10^4 UI, 1×10^5 UI y finalmente a 1×10^6 UI. La penicilina V se administró vía oral a las dosis de 50, 100, 250 y 500 mg progresivamente. La amoxicilina y la ampicilina se administraron por vía oral según las siguientes dosis: 50, 100, 250 y 500 mg. Las cefalosporinas utilizadas en el estudio se administraron en cuatro dosis progresivas hasta alcanzar la dosis terapéutica.

FÁRMACO	DOSIS	VÍA ADMINISTRACIÓN
PENICILINA G	$1 \times 10^3 / 1 \times 10^4 / 1 \times 10^5 / 1 \times 10^6$ UI	IM
PENICILINA V	50 / 100 / 250 / 500 mg	VO
AMOXICILINA	50 / 100 / 250 / 500 mg	VO
AMPICILINA	50 / 100 / 250 / 500 mg	VO
CEFUROXIMA	50 / 100 / 250 / 500 mg	VO
CEFTRIAXONA	50 / 100 / 250 / 500 mg	IV

Tabla 6. Dosis utilizadas en la administración controlada

3.4 Determinación de anticuerpos IgE específicos

Para la determinación de anticuerpos IgE específicos se utilizó el sistema CAP system FEIA de Pharmacia porque no precisa, a diferencia del RIA, de reactivos isotópicos que requieren un laboratorio y un equipamiento especial. Se realizó siguiendo las recomendaciones de la casa comercial (Pharmacia, Uppsala, Sweden).

Este método mide la cantidad de IgE específica del suero del paciente a un alérgeno, en el caso de los fármacos sólo es posible la determinación de IgE específica a penicilina G, penicilina V, amoxicilina y ampicilina.

La cuantificación de los resultados tiene un rango que va desde 0 a 100 KU/L, siendo considerado como negativo cuando el resultado es menor de 0.35 KU/L.

4. Descripción del protocolo diagnóstico

Como ya se ha comentado previamente, para realizar este estudio hemos utilizado una variación del protocolo diagnóstico propuesto por el ENDA⁵.

Para establecer el diagnóstico de alergia cruzada a penicilina o verificar la existencia de alergia selectiva a amoxicilina realizamos las pruebas en diferentes tiempos (Figura 13).

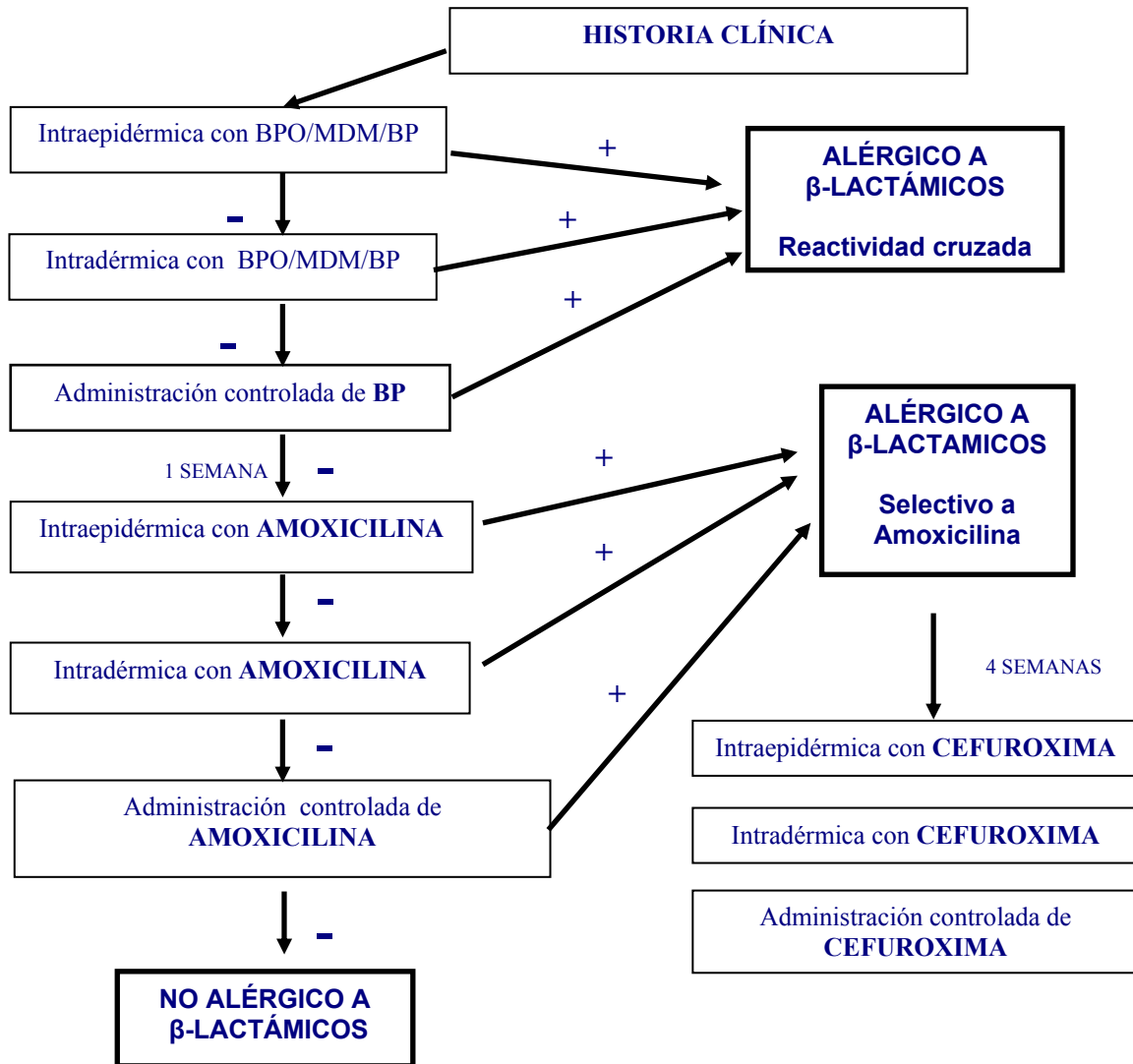


Figura 13. Protocolo diagnóstico utilizado en el diagnóstico de los pacientes.
(Adaptado del propuesto por el ENDA y expuesto en la página 26)

Tras la realización de la historia clínica la primera evaluación se realiza con penicilina, la segunda con amoxicilina y la tercera (cuando se ha obtenido un resultado positivo a amoxicilina) con cefuroxima. En aquellos pacientes en los que el antibiótico β-lactámico implicado es diferente a los estudiados se realiza una cuarta evaluación con dicho fármaco. El intervalo de tiempo transcurrido entre cada una de las evaluaciones era como mínimo de una semana.

Primera evaluación: se comienza con la realización de las pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina: BPO, MDM y penicilina G. Si estas pruebas resultan negativas se procede a la administración controlada de penicilina.

Si algunas de las pruebas cutáneas o la administración controlada resulta positiva, el paciente es considerado como alérgico a todo el grupo de los β -lactámicos (reactividad cruzada) no continuándose con el estudio.

Si por el contrario, las pruebas cutáneas resultan negativas y se confirma la buena tolerancia a la dosis terapéutica de penicilina, se considera que el paciente tiene una buena tolerancia a los determinantes comunes de la bencilpenicilina y a la penicilina continuándose el estudio con la segunda evaluación.

Segunda evaluación: se realiza al menos una semana más tarde de haber completado la primera evaluación y únicamente en aquellos pacientes que han tenido las pruebas cutáneas negativas y han tolerado la administración controlada de penicilina.

Se comienza la segunda evaluación con la realización de las pruebas cutáneas con amoxicilina, y posteriormente cuando el resultado de estas pruebas ha sido negativo con la administración controlada.

Si la prueba cutánea o la administración controlada de amoxicilina tiene un resultado positivo el paciente es considerado como alérgico selectivo a amoxicilina puesto que se ha comprobado la buena tolerancia a la penicilina en la primera evaluación. En estos pacientes se administra una dosis de recuerdo de penicilina posteriormente a la obtención del resultado positivo con amoxicilina para confirmar la selectividad a amoxicilina.

Por el contrario si la prueba cutánea y la administración controlada de amoxicilina han sido negativas se considera que el paciente no es alérgico a amoxicilina.

Tercera evaluación: se realiza únicamente en aquellos pacientes que han sido diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina tras completar la segunda evaluación.

El objetivo de esta tercera evaluación es confirmar en este grupo de pacientes que pueden tolerar no sólo penicilina (resultado de la primera evaluación) sino también otro β -lactámico como es la cefuroxima.

Se comienza con la realización de la prueba cutánea y si ésta es negativa se continúa con la administración controlada de cefuroxima.

Si la prueba cutánea o la administración controlada de cefuroxima resultan positivas se diagnostica al paciente de alergia cruzada a penicilinas (reactividad cruzada).

Si la prueba cutánea y la administración controlada de cefuroxima resultan negativas se considera que el paciente mantiene la alergia selectiva a amoxicilina (resultado de la segunda evaluación) con buena tolerancia a cefuroxima.

Cuarta evaluación: si tras haber obtenido un resultado negativo en la realización de cada una de las evaluaciones anteriores, el fármaco β -lactámico implicado es diferente a los probados, se procede a la evaluación del fármaco implicado.

Si la prueba cutánea o la administración controlada del fármaco implicada resultan positivas se diagnostica al paciente de alergia selectiva al fármaco implicado.

Si la prueba cutánea y la administración controlada del fármaco implicado resultan negativas se considera que el paciente no es alérgico al fármaco implicado ni al resto de fármacos probados en las evaluaciones anteriores.

Para valorar la utilidad de los métodos diagnósticos, obtener la mayor información clínica y relacionarlo finalmente con el fármaco implicado hemos

agrupado a los pacientes estudiados en tres grandes grupos: pacientes diagnosticados por prueba cutánea, pacientes diagnosticados por administración controlada y pacientes diagnosticados por anamnesis. En cada grupo separamos a los pacientes según presentaran positividad a penicilina, a amoxicilina o a cefalosporinas.

Para poder determinar la formación de anticuerpos IgE específicos frente a los fármacos que estamos estudiando, a todos los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina confirmada en la segunda evaluación, ya fuera en prueba cutánea o tras la administración controlada del fármaco, se les realizó una determinación de IgE específica a penicilina G, amoxicilina y ampicilina.

5. Aspectos éticos

Antes de la inclusión en el estudio, el paciente fue informado de la naturaleza del mismo, el objetivo, los posibles beneficios y las posibles experiencias adversas. Se explicó al paciente los procedimientos a los que sería sometido y los riesgos posibles a los que podría verse expuesto.

A continuación, el paciente debía leer y firmar un documento de consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre (Figuras 14 y 15).

SERVICIO DE ALERGIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

Nombre del paciente.....

Documento Nacional de Identidad.....

Nombre del médico que informa.....

Fecha..... /..... /.....

INFORMACIÓN

- El estudio de alergia a medicamentos consistirá en la realización de pruebas cutáneas y/o de tolerancia, además de los estudios de laboratorio que precise. La prueba de tolerancia consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del fármaco para ver si no se producen los síntomas que el paciente atribuye a la administración del mismo.
- Estas pruebas no están libres de riesgo porque, aunque raramente pueden aparecer complicaciones, generalmente menores, excepcionalmente pueden ser graves hasta el punto de comprometer la vida.
- Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido continuamente con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.
- En determinadas enfermedades pueden utilizarse otros fármacos alternativos,
- Una vez finalizado el estudio, la tolerancia a un determinado medicamento, no quiere decir que, en un futuro más o menos lejano, no pueda sensibilizarse al mismo.

(Continúa al dorso)

Figura 14. Consentimiento informado entregado a los pacientes previo a la realización del estudio I

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que:

- He sido informado de forma comprensible de la naturaleza y riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
- Estoy satisfecho con la información recibida, pudiendo formular todas las preguntas que he creído convenientes, siendo aclaradas todas mis dudas.
- En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento para la realización del estudio pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento.
- En caso de no aceptar el estudio, se me deberá suspender el medicamento sospechoso y aquellos pertenecientes a la misma familia farmacológica para evitar reacciones cruzadas. Procediendo en este caso a darme medicación alternativa.

Firma del paciente

Firma del médico

.....

.....

CONSENTIMIENTO SUBROGADO

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para prestar consentimiento, ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con que interviene (Padre, Madre, Tutor, etc.).

Nombre.....

D.N.I

En calidad de **autorizo la realización del procedimiento mencionado.**

Firma del representante legal,

.....

Figura 15. Consentimiento informado entregado a los pacientes previo a la realización del estudio II

6. Estudio estadístico

Todos los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 para windows.

Para describir las variables continuas se usaron la media, mediana, desviación típica y valores mínimo y máximo.

Las comparaciones entre medias se realizaron utilizando el test de Student para muestras independientes cuando se requería un test paramétrico y el Test de la U de Mann y Withney en el caso de datos que no siguieran la distribución normal.

Para analizar los datos del estudio experimental del trabajo se realizó un Test de ANOVA factorial considerando como factores los diferentes grupos en que se habían clasificado los pacientes y los diferentes tiempos a los que se habían determinado los anticuerpos. En todos los casos se consideró un nivel de significancia alfa de 0.05.

RESULTADOS

1. Descripción de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 1436 pacientes con historia compatible de haber presentado una reacción alérgica inmediata a un fármaco β -lactámico. A todos ellos se les realizó el mismo protocolo diagnóstico, que ha sido descrito previamente en el apartado de material y métodos, siendo 186 (12.95%) los pacientes que fueron diagnosticados de alergia a β -lactámicos. Aunque los pacientes objeto de estudio en esta tesis son sólo los que habían presentado una alergia selectiva a amoxicilina, para una mejor comprensión y seguimiento de los datos que posteriormente se presentan, se realiza una evaluación inicial de todos los pacientes diagnosticados de alergia inmediata a β -lactámicos.

1.1 Características demográficas

La mediana de edad de los 186 pacientes diagnosticados de alergia a antibióticos β -lactámicos era de 44 años con un rango de edad de 15 a 89 años.

El sexo predominante era el femenino (57.5%) y la mayoría de ellos (87.1%) no tenían una historia clínica sugerente de atopia (Figura 16).

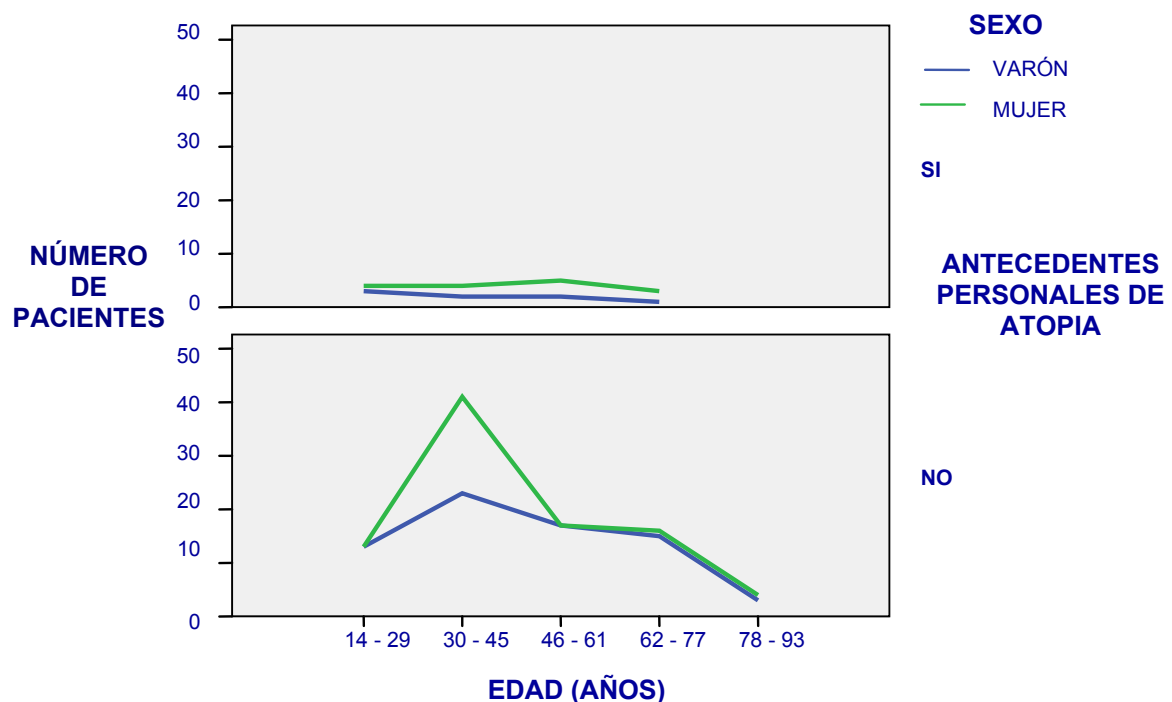


Figura 16. Características demográficas de los pacientes con alergia inmediata a β -lactámicos

1.2 Fármaco implicado

En 143 pacientes (76.9%) el fármaco implicado en la reacción fue la amoxicilina, seguido de la penicilina en 15 pacientes (8.1%). El resto de fármacos implicados se presentaban en menor número, tal como se refleja en la Tabla 7. Diez de los pacientes (5.4%) no fueron capaces de diferenciar que antibiótico β -lactámico les produjo la reacción y se les agrupó en fármaco desconocido.

		FRECUENCIA (nº de pacientes)	PORCENTAJE (%)
FÁRMACO IMPLICADO	AMOXICILINA	143	76.9
	PENICILINA	15	8.1
	DESCONOCIDO	10	5.4
	CEFTRIAXONA	6	3.2
	CLOXACILINA	6	3.2
	CEFACLOR	3	1.6
	CEFAZOLINA	1	0.5
	AMPICILINA	1	0.5
	CEFUROXIMA	1	0.5
TOTAL		186	100

Tabla 7. Fármacos implicados en las reacciones alérgicas a β -lactámicos

La mediana de edad de los pacientes que referían como fármaco implicado a la amoxicilina era de 45 años (con un rango de edad de 15 a 89 años), siendo de 42 años para los pacientes con fármaco implicado penicilina (con un rango de edad de 24 a 86 años), no observándose diferencias significativas entre los grupos (Tabla 8).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	2801.897	8	350.237	1.181	0.313
	Intra-grupos	52494.619	177	296.580		
	Total	55296.516	185			

Tabla 8. Relación entre la edad de los pacientes y el fármaco implicado

1.3 Clínica referida

La clínica referida por los pacientes fue de urticaria en 105 pacientes (56.5%), anafilaxia en 77 (41.4%) y 4 pacientes (2.1%) no recordaban el tipo de reacción que habían presentado. Al relacionar el fármaco implicado con la clínica referida por los pacientes observamos que la amoxicilina se asocia con anafilaxia en 83 pacientes (58%) y con urticaria en 60 pacientes (42%), mientras que la penicilina lo hace en 9 pacientes (64%) y en 5 pacientes (36%) respectivamente (Tabla 9).

En cuatro casos los pacientes no recordaban qué tipo de reacción habían presentado, siendo en uno de ellos la penicilina el fármaco responsable, sin embargo los restantes tres casos no pudieron especificar el fármaco β -lactámico responsable de la reacción.

		CLÍNICA REFERIDA		
		ANAFILAXIA	URTICARIA	DESCONOCIDA
FÁRMACO IMPLICADO	AMOXICILINA	83	60	0
	PENICILINA	9	5	1
	DESCONOCIDO	5	2	3
	CEFTRIAXONA	3	3	0
	CLOXACILINA	2	4	0
	CEFACLOR	1	2	0
	CEFAZOLINA	1	0	0
	AMPICILINA	1	0	0
	CEFUROXIMA	0	1	0
TOTAL		105	77	4

Tabla 9. Relación entre el fármaco implicado y la clínica referida

En la mayoría de los pacientes la sintomatología apareció el primer día que comenzaron el tratamiento (58.1%). En el resto de los pacientes el número de dosis variaba entre dos y cinco que fué el número máximo de dosis toleradas antes de presentar la reacción (Tabla 10). Además 11 de los pacientes no pudieron concretar la dosis con la que presentaron la reacción. La tolerancia previa al fármaco implicado fué referida en la mayor parte de los pacientes.

La valoración de la dosis que habían tomado los pacientes permite saber que un 75% de los pacientes presentó la reacción con una dosis inferior o igual a 500 miligramos. (De esta valoración se retiró a los pacientes que desconocían el fármaco y a los que referían como fármaco implicado a la penicilina puesto que se mide en diferentes unidades).

		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)					
		250	500	750	875	1000	2000
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	1	1	76	9	6	2	4
	2	0	14	0	1	0	1
	3	0	25	0	2	1	2
	4	0	6	1	0	0	1
	5	0	9	1	0	0	0
	TOTAL	1	130	11	9	3	14

Tabla 10. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción

1.4 Diagnóstico

Tras la realización del protocolo diagnóstico, 67 pacientes (36%) fueron diagnosticados por anamnesis, 73 pacientes (39.3%) por prueba cutánea y 46 pacientes (24.7%) tras la administración controlada del fármaco (Figura 17).

El periodo de tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio alergológico fue menor a un año en 96 pacientes (51.6%) y de más de un año en 90 pacientes (48.4%).

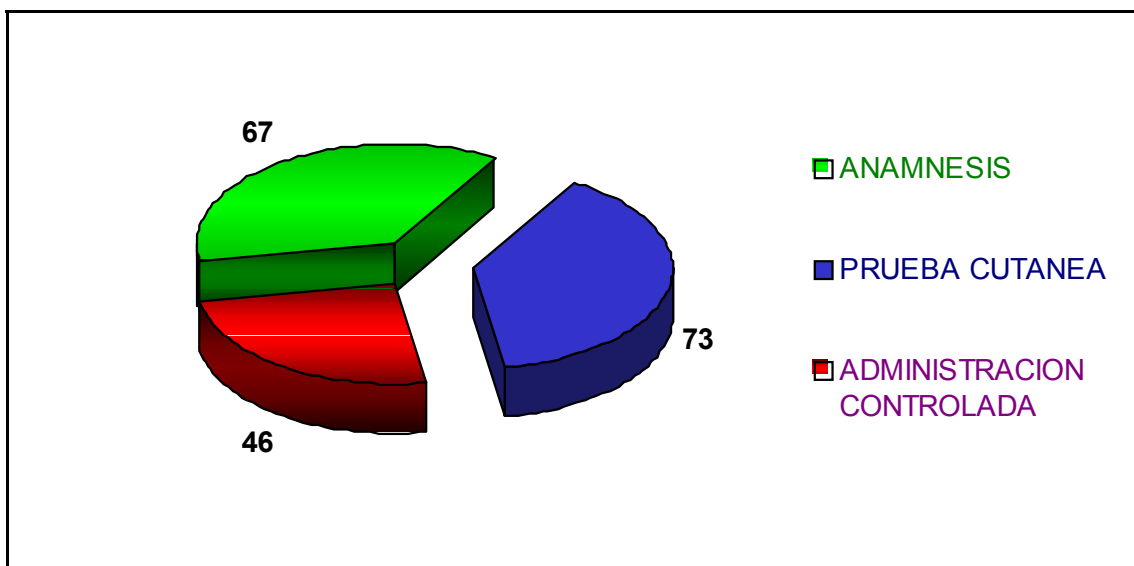


Figura 17. Distribución de pacientes diagnosticados según el método utilizado

Con el protocolo utilizado se diagnosticó a 95 pacientes (51.1%) de alergia selectiva a amoxicilina y a 91 pacientes (48.9%) de alergia a la penicilina y otros β -lactámicos (reactividad cruzada).

Además se confirmó el fármaco implicado en la reacción en 120 pacientes (64.5%), siendo la amoxicilina en 92 pacientes, penicilina en 14 pacientes, ceftriaxona en 5 pacientes, cloxacilina en 5 pacientes, cefaclor en 2 pacientes, cefazolina en 1 paciente y cefuroxima en 1 paciente (Tabla 11).

		MÉTODO DIAGNÓSTICO		
		ANAMNESIS	PRUEBA CUTÁNEA	ADMINISTRACIÓN CONTROLADA
FÁRMACO CONFIRMADO	AMOXICILINA	45	26	21
	PENICILINA	5	8	1
	CEFTRIAXONA	4	0	1
	CLOXACILINA	5	0	0
	CEFACTOR	2	0	0
	CEFAZOLINA	1	0	0
	AMPICILINA	0	0	0
	CEFUROXIMA	0	1	0
TOTAL		62	35	23

Tabla 11. Método diagnóstico que confirmó el fármaco implicado

Sin embargo en 66 pacientes el fármaco confirmado no se correspondió con el fármaco implicado en la reacción (Tabla 12).

		FÁRMACO CONFIRMADO			TOTAL
		AMOXICILINA	PENICILINA	CEFUROXIMA	
FÁRMACO IMPLICADO	AMOXICILINA	0	50	1	51
	PENICILINA	0	0	1	1
	DESCONOCIDO	3	6	1	10
	CEFTRIAXONA	0	1	0	1
	CLOXACILINA	0	1	0	1
	CEFACLOR	0	1	0	1
	AMPICILINA	0	1	0	1
	TOTAL	3	60	3	66

Tabla 12. Relación entre el fármaco implicado y el fármaco que fue confirmado

Se observó que 50 pacientes que habían referido a la amoxicilina como fármaco implicado, el diagnóstico se realizó a partir de la evaluación inicial con penicilina, siendo clasificados como pacientes con alergia cruzada a β -lactámicos. En la mayoría de los casos este diagnóstico se realizó mediante prueba cutánea (30 pacientes), seguido de la administración controlada de penicilina (15 pacientes).

De los 10 pacientes que desconocían el fármaco implicado fueron con mayor frecuencia positivos a la penicilina (cuatro de ellos fueron diagnosticados por prueba cutánea y dos tras la administración controlada de penicilina) que a la amoxicilina (los tres diagnosticados tras la administración controlada).

Por último se observó que los cuatro pacientes que habían presentado la reacción con otros β -lactámicos (ceftriaxona, cloxacilina, cefaclor o ampicilina), fueron diagnosticados de alergia cruzada tras haberse obtenido una prueba cutánea positiva a penicilina o a sus determinantes.

2. Alergia selectiva a amoxicilina

Para su estudio se separaron los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina (95 pacientes) de los que presentaron una alergia cruzada (91 pacientes).

2.1 Características demográficas

La mediana de edad de los 95 pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina era de 45 años con un rango de edad de 15 a 81 años.

El sexo predominante era el femenino (57.9%) y la mayoría de ellos (89.5%) no tenían una historia clínica sugerente de atopia (Figura 18).

Tras la realización de una tabla trifactorial se observó que, es 8.5 veces más probable que un paciente con alergia selectiva no tenga antecedentes personales de atopia y 0.7 veces más probable que sea mujer.

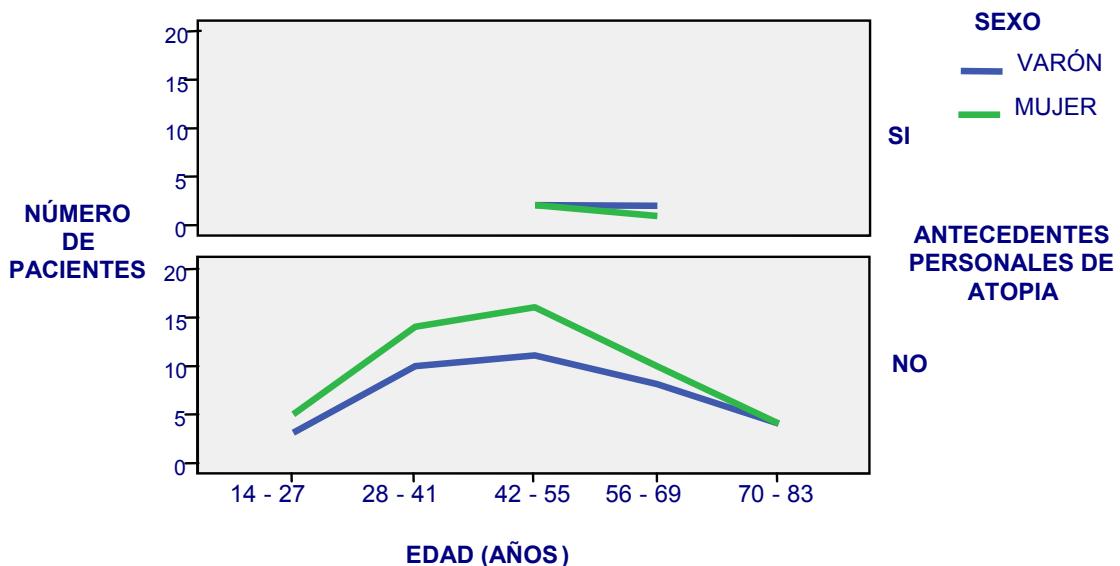


Figura 18. Características demográficas de los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina

2.2 Fármaco implicado

En 92 pacientes (96.8%) el fármaco implicado en la reacción fué la amoxicilina, los otros tres pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina no fueron capaces de concretar cual había sido el antibiótico β -lactámico implicado en la reacción.

2.3 Dosis que indujo la reacción

En más de la mitad de los pacientes la sintomatología apareció con la primera dosis del tratamiento pautado (52.2%), en el resto de los pacientes variaba entre dos y cinco dosis que fué el número máximo de dosis toleradas antes de presentar la reacción. La tolerancia previa a amoxicilina fué referida en la mayor parte de los pacientes.

Al valorar la cantidad del fármaco que indujo la reacción, se observa que un 84.8% de los pacientes presentó la reacción con una dosis igual a 500 miligramos, siendo tres el número de pacientes que ni recordaban el número de dosis ni la dosis que produjo la reacción (Tabla 13).

		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)					
		250	500	750	875	1000	TOTAL
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	1	0	39	2	5	2	48
	2	0	10	0	0	0	10
	3	0	17	0	2	1	20
	4	0	6	1	0	0	7
	5	0	6	1	0	0	7
	TOTAL	0	78	4	7	3	92

Tabla 13. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción

Se evaluó si las características demográficas de los pacientes (la edad, el sexo o los antecedentes personales de atopia) podían haber influido en el número de dosis recibidas o en la dosis que indujo la reacción y no se obtuvieron diferencias significativas (Tablas 14 y 15).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	1290.890	4	322.722	1.344	0.260
	Intra-grupos	20888.795	87	240.101		
	Total	22179.685	91			
SEXO	Inter-grupos	1.723	4	0.431	1.794	0.137
	Intra-grupos	20.886	87	0.240		
	Total	22.609	91			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.177	4	0.044	0.440	0.779
	Intra-grupos	8.736	87	0.100		
	Total	8.913	91			

Tabla 14. Relación entre las características demográficas y el número de dosis recibidas

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	932.438	3	310.813	1.287	0.284
	Intra-grupos	21247.246	88	241.446		
	Total	22179.685	91			
SEXO	Inter-grupos	1.215	3	0.405	1.666	0.180
	Intra-grupos	21.394	88	0.243		
	Total	22.609	91			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.317	3	0.106	1.081	0.361
	Intra-grupos	8.596	88	0.098		
	Total	8.913	91			

Tabla 15. Relación entre las características demográficas y la dosis que indujo la reacción

2.4 Clínica referida

La clínica referida por los pacientes fue de urticaria en 54 pacientes (56.8%), anafilaxia en 40 (42.1%) y 1 paciente (1.1%) no recordaba el tipo de reacción que había presentado (Figura 19).

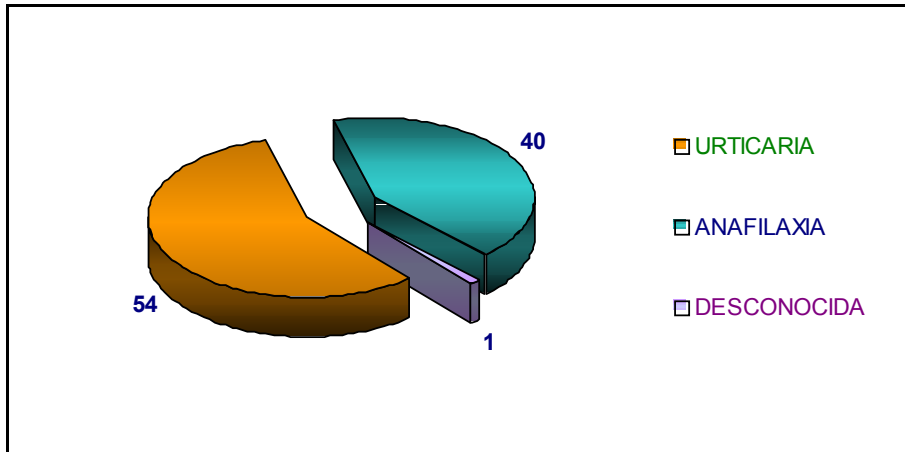


Figura 19. Clínica referida por los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina

Al relacionar las características demográficas de los pacientes (la edad, el sexo o los antecedentes personales de atopia) con la clínica referida no se observaron diferencias significativas (Tabla 16).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	48.022	2	24.011	0.099	0.906
	Intra-grupos	22299.915	92	242.390		
	Total	22347.937	94			
SEXO	Inter-grupos	0.221	2	0.110	0.443	0.644
	Intra-grupos	22.937	92	0.249		
	Total	23.158	94			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.080	2	0.040	0.414	0.662
	Intra-grupos	8.868	92	0.096		
	Total	8.947	94			

Tabla 16. Relación entre las características demográficas y la clínica referida

Se evaluó si la clínica referida por el paciente estaba influenciada por el número de dosis recibidas o por la dosis que había recibido el paciente y no se obtuvieron resultados significativos (Tabla 17).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	4.422	1	4.422	2.583	0.111
	Intra-grupos	154.045	90	1.712		
	Total	158.467	91			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)	Inter-grupos	1824.166	1	1824.166	0.097	0.756
	Intra-grupos	16987054.9	90	18856.166		
	Total	1698879.1	91			

Tabla 17. Relación entre la dosis (número y cuantificación) y la clínica referida

2.5 Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio

El periodo de tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio alergológico fue inferior a un año en 50 pacientes (52.6%) y mayor de un año en 45 pacientes (47.4%).

Se valoró si las características demográficas (la edad, el sexo o los antecedentes personales de atopia) o la clínica que habían presentado durante la reacción (urticaria o anafilaxia) influían en el intervalo de tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio y no se evidenciaron diferencias significativas (Tabla 18).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	591.579	1	591.579	2.529	0.115
	Intra-grupos	21756.358	93	233.939		
	Total	22347.937	94			
SEXO	Inter-grupos	0.367	1	0.367	1.497	0.224
	Intra-grupos	22.791	93	0.245		
	Total	23.158	94			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.216	1	0.216	2.303	0.132
	Intra-grupos	8.731	93	0.094		
	Total	8.947	94			
CLÍNICA REFERIDA	Inter-grupos	0.034	1	0.034	0.124	0.726
	Intra-grupos	25.398	93	0.273		
	Total	25.432	94			

Tabla 18. Relación entre las características demográficas, clínica referida y el intervalo reacción-estudio

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de alergia selectiva a amoxicilina se realizó tras haberse realizado el protocolo diagnóstico a 95 pacientes. A todos los pacientes se les realizó un estudio previo con penicilina (pruebas cutáneas y administración controlada), de tal manera que se excluyó en todos ellos la reactividad cruzada con penicilina.

A estos pacientes se les agrupó según el método diagnóstico empleado en tres grupos: 45 pacientes (47.4%) fueron diagnosticados por anamnesis, 26 pacientes (27.4%) por prueba cutánea y 24 pacientes (25.2%) tras la administración controlada del fármaco (Figura 20).

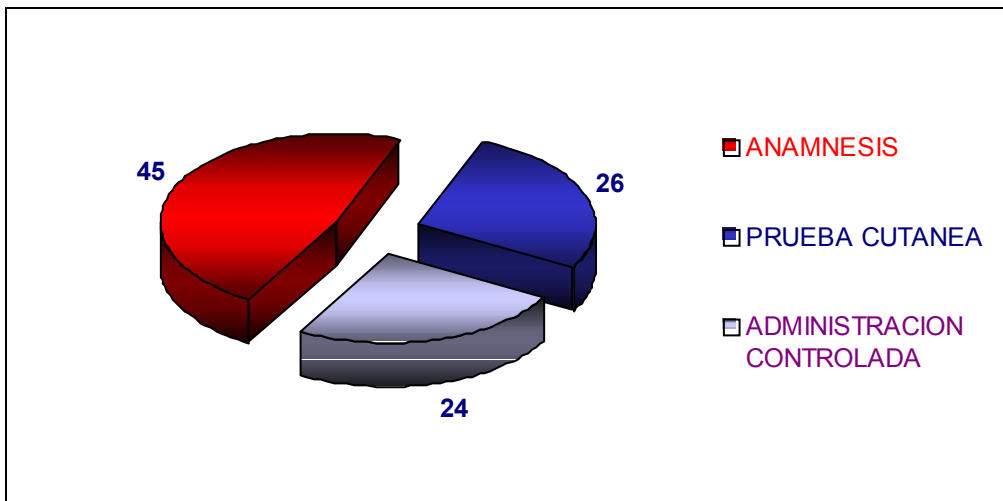


Figura 20. Distribución de pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina

En los siguientes apartados se describen los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina según el método diagnóstico utilizado.

2.7 Diagnóstico: pacientes diagnosticados por anamnesis

Tras la realización del protocolo diagnóstico el número de pacientes que fueron diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina por anamnesis fue de 45 pacientes, lo cual supone un 47.4% de los pacientes.

2.7.1 Características demográficas

La mediana de edad de los 45 pacientes diagnosticados por anamnesis de alergia selectiva a amoxicilina era de 45 años con un rango de edad de 24 a 75 años.

El sexo predominante era el femenino (71%) y la mayoría de ellos (84.4%) no tenían una historia clínica sugerente de atopia (Figura 21).

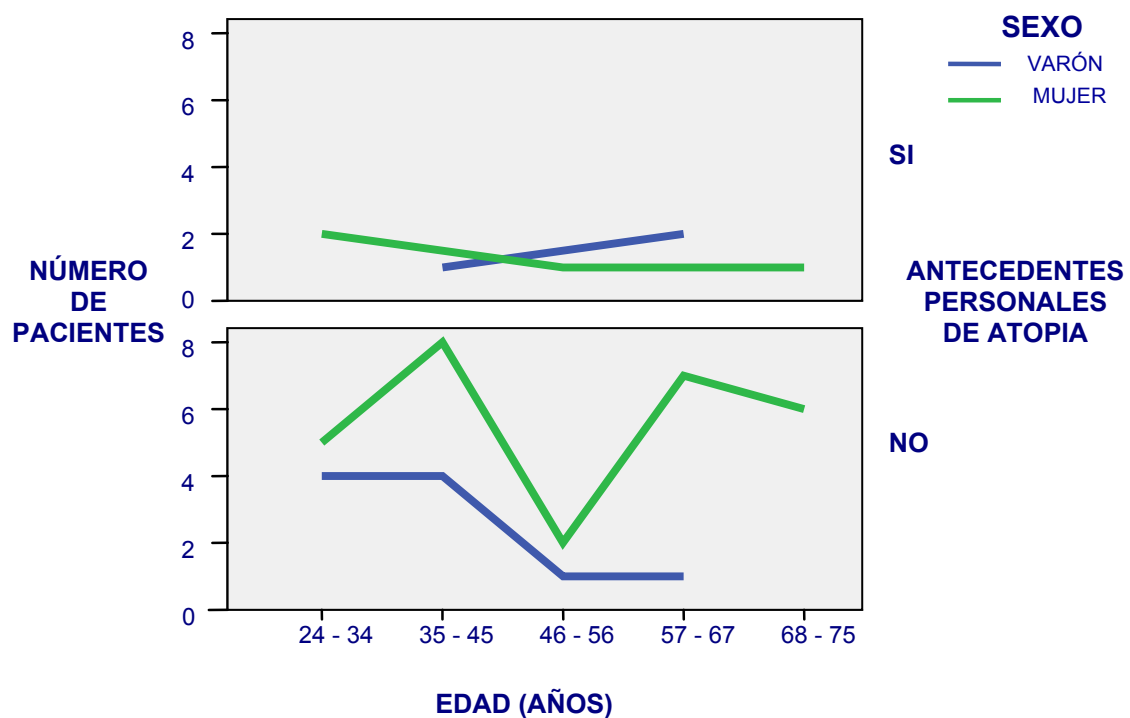


Figura 21. Características demográficas de los pacientes diagnosticados por anamnesis

Tras la realización de una tabla trifactorial se observó que es 5.4 veces más probable que un paciente con alergia selectiva diagnosticado por anamnesis no tenga antecedentes personales de atopia, y 1.5 veces más probable que sea mujer.

2.7.2 Fármaco implicado

El fármaco implicado en la reacción fué en todos los casos la amoxicilina.

2.7.3 Dosis que indujo la reacción

En la mayoría de los pacientes la sintomatología apareció el primer día de tratamiento (51.1% de los pacientes), en un 29% tras la tercera administración del fármaco y en el resto de los pacientes variaba entre dos y cinco dosis que fué el número máximo de dosis toleradas antes de presentar la reacción. La mayoría de los pacientes recordaban haber tolerado previamente amoxicilina al menos en una ocasión.

Al valorar la dosis que indujo la reacción se observa que un 91% de los pacientes presentó la reacción con una dosis igual a 500 miligramos, siendo tres el número de pacientes que presentaron la reacción con 875 miligramos y un único paciente que la presentó tras haber tomado un gramo de amoxicilina (Tabla 19).

		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)			
		500	875	1000	TOTAL
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	1	20	2	1	23
	2	5	0	0	5
	3	12	1	0	13
	4	2	0	0	2
	5	2	0	0	2
	TOTAL	41	3	1	45

Tabla 19. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción

2.7.4 Clínica referida

La clínica referida por los pacientes fue de urticaria en 19 pacientes (42.2%) y de anafilaxia en 26 (57.8 %), no existiendo ningún paciente que fuera diagnosticado por anamnesis y que no recordara el tipo de reacción que había presentado.

Al relacionar la clínica referida por el paciente con la dosis recibida, se observa que todos los pacientes que habían presentado una clínica de urticaria lo habían hecho a la dosis de 500 mg. En el 85% de los pacientes que referían haber presentado una clínica de anafilaxia también ocurrió con la dosis de 500 mg, y únicamente cuatro de los pacientes la habían presentado a dosis mayores (tres pacientes con 875 mg y un paciente con 1 gramo de amoxicilina) (Figura 22).

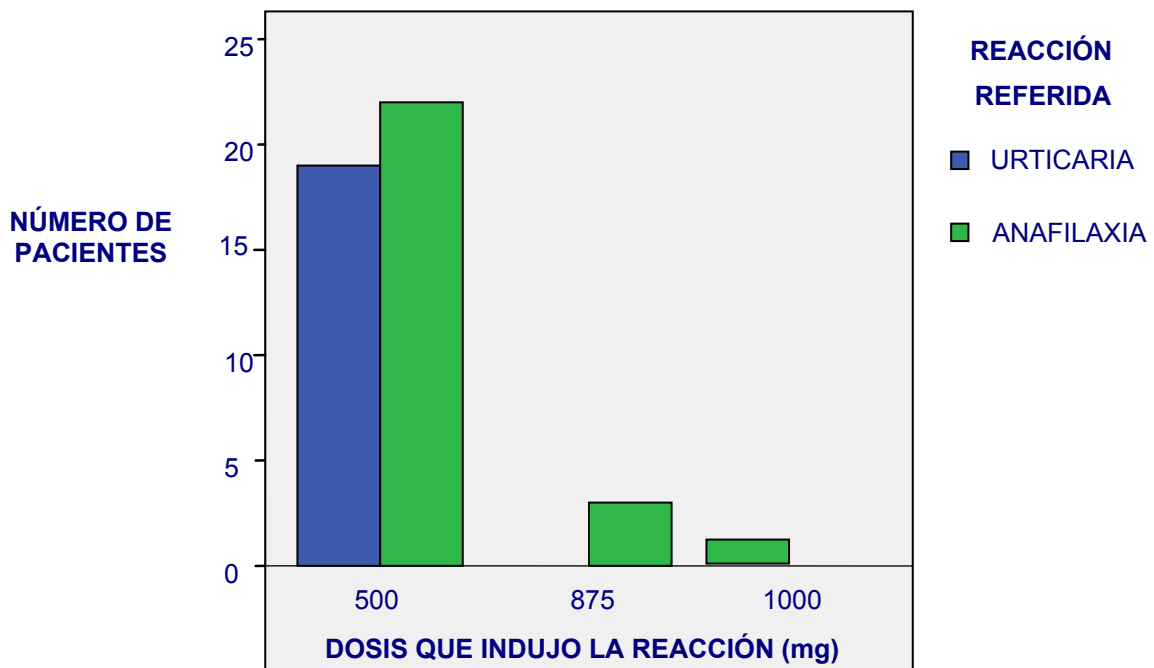


Figura 22. Relación entre la dosis que indujo la reacción y la clínica referida

Se valoró la distribución de los pacientes según el número de dosis recibidas y la cantidad administrada observándose que en 18 de los pacientes que habían presentado una clínica de anafilaxia la reacción había ocurrido tras la primera dosis del fármaco (69%) mientras que sólo fue así en 5 de los 19

pacientes (26%) que referían haber presentado una clínica de urticaria (Tabla 20).

REACCIÓN REFERIDA		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)				
		500	875	1000	TOTAL	
URTICARIA	Nº DE DOSIS	1	5	0	0	5
		2	4	0	0	4
		3	7	0	0	7
		4	1	0	0	1
		5	2	0	0	2
		TOTAL	19	0	0	19
ANAFILAXIA	Nº DE DOSIS	1	15	2	1	18
		2	1	0	0	1
		3	5	1	0	6
		4	1	0	0	1
		5	0	0	0	0
		TOTAL	22	3	1	26

Tabla 20. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción en función de la clínica referida en los pacientes diagnosticados por anamnesis

2.7.5 Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio

El periodo de tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio alergológico fue menor que un año en 20 pacientes (44 %) y de más de un año en 25 pacientes (56%).

2.7.6 Estudio realizado

A todo este grupo de pacientes se les realizó prueba cutánea intraepidérmica y en intradermorreacción con amoxicilina no obteniéndose ningún resultado positivo.

Se decidió no continuar el estudio con la administración controlada con amoxicilina por tratarse de pacientes con historia muy sugestiva de alergia a amoxicilina.

A los 45 pacientes se les realizó en primer lugar estudio cutáneo con los determinantes mayores y menores de la penicilina, y con cefuroxima tanto en prick como en intradermorreacción y no se obtuvo ningún resultado positivo. En total se realizaron 360 pruebas cutáneas no obteniéndose ningún resultado positivo.

Asimismo a todos ellos se les realizó administración controlada de penicilina y cefuroxima hasta la dosis terapéutica con buena tolerancia en todos los casos.

Las determinaciones de IgE específicas realizadas a todos los pacientes únicamente resultaron positivas en uno de los pacientes, con un resultado positivo para los tres determinantes: penicilina G: 0.62 KU/L; amoxicilina: 0.56 KU/L y ampicilina 0.52 KU/L (Tabla 21).

ID	Sexo	Edad (años)	Atopia	Reacción referida	Intervalo rx-estudio	Pruebas cutáneas	Administración controlada		IgE
							BP	CEF	
1	MUJER	25	SI	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
2	MUJER	63	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
3	MUJER	69	SI	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
4	VARON	57	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
5	VARON	50	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
6	MUJER	34	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
7	MUJER	63	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
8	MUJER	72	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
9	MUJER	68	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-

ID	Sexo	Edad (años)	Atopia	Reacción referida	Intervalo rx-estudio	Pruebas cutáneas	Administración controlada		IgE
							BP	CEF	
10	MUJER	45	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
11	VARON	36	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
12	VARON	45	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
13	MUJER	52	SI	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
14	VARON	57	SI	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
15	MUJER	27	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
16	MUJER	73	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
17	VARON	34	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
18	MUJER	47	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
19	MUJER	24	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
20	MUJER	60	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
21	MUJER	71	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
22	MUJER	66	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
23	MUJER	45	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
24	MUJER	32	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
25	MUJER	68	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	+
26	MUJER	67	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
27	MUJER	30	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
28	MUJER	37	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
29	MUJER	63	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
30	MUJER	53	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
31	MUJER	36	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
32	VARON	41	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
33	MUJER	39	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
34	MUJER	25	SI	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
35	MUJER	35	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
36	MUJER	75	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
37	VARON	58	SI	ANAFILAXIA	> 1 año	-	-	-	-
38	MUJER	59	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
39	MUJER	43	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
40	VARON	42	SI	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
41	VARON	39	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
42	VARON	29	NO	URTICARIA	> 1 año	-	-	-	-
43	VARON	33	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-
44	VARON	27	NO	URTICARIA	< 1 año	-	-	-	-
45	MUJER	45	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	-	-	-

Tabla 21. Estudio realizado a los pacientes diagnosticados por anamnesis

2.8 Diagnóstico: pacientes diagnosticados por prueba cutánea

Tras la realización del estudio alergológico, el número de pacientes que fueron diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina por prueba cutánea fue de 26 pacientes, lo cual corresponde a un 27.4% de los pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina.

2.8.1 Características demográficas

La mediana de edad de los 26 pacientes diagnosticados por prueba cutánea de alergia selectiva a amoxicilina era de 45 años con un rango de edad de 24 a 70 años.

El sexo masculino resultó ser el sexo predominante (65.4%) y la presencia de una historia clínica sugerente de atopia apareció en un único paciente (Figura 23).

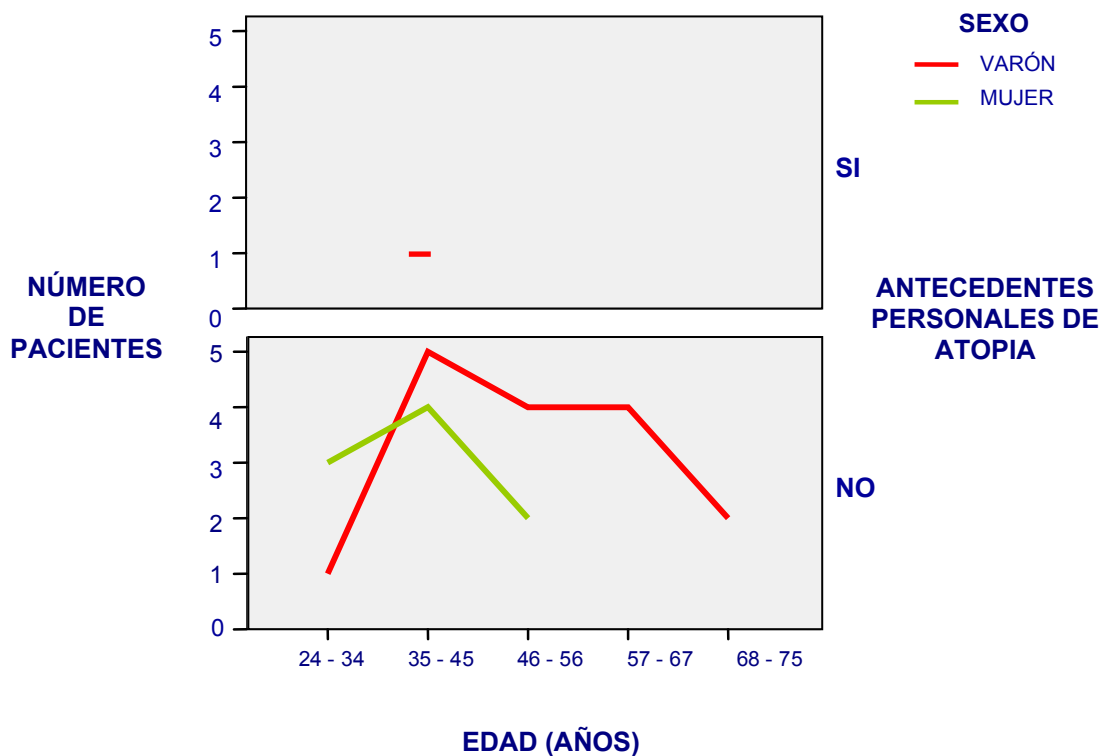


Figura 23. Características demográficas de los pacientes diagnosticados por prueba cutánea

Tras la realización de una tabla trifactorial se observó que es 9.6 veces más probable que un paciente con alergia selectiva diagnosticado por prueba cutánea no tenga antecedentes personales de atopia y 1.9 veces más probable que sea varón.

2.8.2 Fármaco implicado

El fármaco implicado en la reacción fue en todos los casos la amoxicilina.

2.8.3 Dosis que indujo la reacción

El número de dosis que habían recibido los pacientes antes de presentar la reacción variaba entre una y cinco dosis, siendo la mitad de los pacientes los que la habían presentado con la primera dosis del tratamiento pautado (Tabla 22). La mayoría de los pacientes recordaban haber tolerado previamente amoxicilina al menos en una ocasión.

Al valorar la dosis que indujo la reacción se observa que un 77% de los pacientes presentó la reacción con una dosis igual a 500 miligramos, siendo cuatro el número de pacientes que presentaron la reacción con 750 miligramos y dos los pacientes que la presentaron tras haber tomado 875 mg y 1 gramo de amoxicilina respectivamente (Tabla 22).

		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)				
		500	750	875	1000	TOTAL
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	1	10	2	0	1	13
	2	3	0	0	0	3
	3	4	0	1	0	5
	4	1	1	0	0	2
	5	2	1	0	0	3
	TOTAL	20	4	1	1	26

Tabla 22. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción en los pacientes diagnosticados por prueba cutánea

2.8.4 Clínica referida

La clínica referida por los pacientes fue de urticaria en 14 pacientes (53.8%) y de anafilaxia en 12 (46.2%). No había ningún paciente que no recordara el tipo de reacción que había presentado.

Se valoró la distribución de los pacientes en función de la dosis que habían recibido observándose como tanto en los pacientes que habían presentado una clínica de urticaria como los que habían presentado una clínica de anafilaxia la dosis más frecuente fue la de 500 mg. Se observa como sólo un paciente presentó la reacción con un gramo de amoxicilina (anafilaxia) y uno con 875 mg (urticaria) (Figura 24).

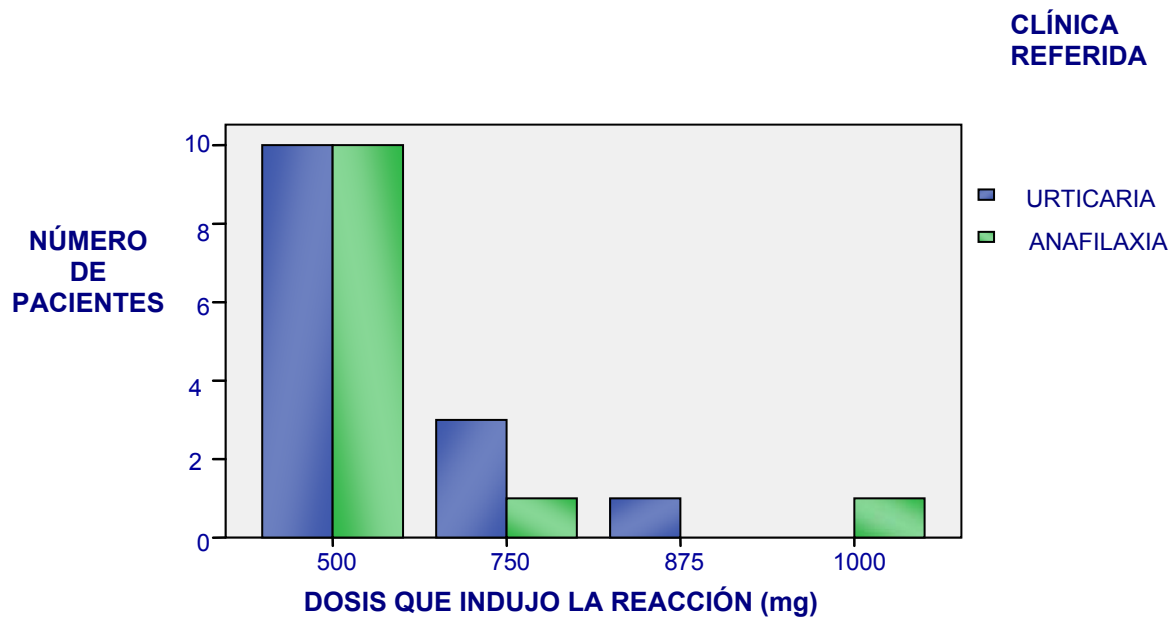


Figura 24. Relación entre la dosis que indujo la reacción y la clínica referida

Se valoró la distribución de los pacientes según el número de dosis recibidas y la cantidad administrada observándose que en la mitad de los pacientes (ya fueran del grupo de urticaria o de anafilaxia) la reacción había ocurrido tras la primera dosis del tratamiento pautado (Tabla 23).

REACCIÓN REFERIDA	Nº DE DOSIS	DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)				
		500	750	875	1000	TOTAL
URTICARIA	1	5	2	0	0	7
	2	2	0	0	0	2
	3	2	0	1	0	3
	4	1	0	0	0	1
	5	0	1	0	0	1
	TOTAL	10	3	1	0	14
ANAFILAXIA	1	5	0	0	1	6
	2	1	0	0	0	1
	3	2	0	0	0	2
	4	0	1	0	0	1
	5	2	0	0	0	2
	TOTAL	10	1	0	1	12

Tabla 23. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción en función de la clínica referida en los pacientes diagnosticados por prueba cutánea

2.8.5 Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio

En 18 de los pacientes (69%) el periodo de tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio alergológico fue menor de un año y de más de un año en 8 pacientes (31%).

2.8.6 Estudio realizado

A los 26 pacientes se les realizó en primer lugar el estudio cutáneo con los determinantes mayores y menores de la penicilina tanto en prueba intraepidérmica como en intradermorreacción y no se obtuvo ningún resultado positivo. En total se realizaron 156 pruebas cutáneas con los determinantes anteriores no obteniéndose ningún resultado positivo.

Tras el estudio cutáneo inicial se realizaron las pruebas cutáneas con amoxicilina, obteniéndose 18 resultados positivos con la prueba intraepidérmica (69%) y 8 resultados positivos tras la intradermorreacción (31%).

A todos los pacientes se les administró de manera controlada penicilina y cefuroxima que fueron bien tolerada en todos los casos.

La determinación de IgE específica se realizó a todos los pacientes obteniéndose únicamente un resultado positivo en dos de los pacientes. En uno de ellos resultó positivo para los tres determinantes: penicilina G 0.42 KU/L; amoxicilina 4.18 KU/L y ampicilina 0.67 KU/L, y en el segundo únicamente para la penicilina: 1.05 KU/L (Tabla 24).

ID	Sexo	Edad	Atopia	Reacción	Intervalo rx-estudio	Pruebas cutáneas AX		IgE
						PRICK	Id	
1	VARON	69	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		-
2	VARON	50	NO	URTICARIA	> 1 año	+		-
3	VARON	63	NO	URTICARIA	< 1 año	+		-
4	MUJER	47	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		+
5	VARON	48	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		-
6	VARON	43	SI	URTICARIA	< 1 año	+		-
7	VARON	55	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	+	-
8	MUJER	24	NO	URTICARIA	< 1 año	+		-
9	MUJER	49	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		-
10	VARON	44	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	+	-
11	MUJER	34	NO	URTICARIA	< 1 año	-	+	-
12	VARON	70	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	+	-
13	VARON	65	NO	URTICARIA	< 1 año	+		+
14	VARON	45	NO	URTICARIA	> 1 año	+		-
15	VARON	45	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		-
16	MUJER	45	NO	URTICARIA	< 1 año	+		-
17	VARON	50	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		-
18	MUJER	43	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	-	+	-
19	MUJER	43	NO	URTICARIA	> 1 año	-	+	-
20	VARON	32	NO	URTICARIA	> 1 año	+		-
21	MUJER	35	NO	URTICARIA	> 1 año	+		-
22	VARON	67	NO	URTICARIA	> 1 año	+		-
23	VARON	38	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	+		-
24	VARON	62	NO	URTICARIA	< 1 año	+		-
25	MUJER	29	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	-	+	-
26	VARON	43	NO	URTICARIA	< 1 año	-	+	-

Tabla 24. Estudio realizado a los pacientes diagnosticados por prueba cutánea

2.9 Diagnóstico: pacientes diagnosticados por administración controlada

En los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina la administración controlada del fármaco fué clave para el diagnóstico de 24 pacientes, lo cual supone un 25.3% del total de pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina.

2.9.1 Características demográficas

La mediana de edad de los pacientes diagnosticados, tras la administración controlada, de alergia selectiva a amoxicilina era de 41 años con un rango de edad de 15 a 81 años.

El sexo femenino resultó ser el sexo predominante (58.3%) y la presencia de una historia clínica sugerente de atopia se observó únicamente en dos pacientes (Figura 25).

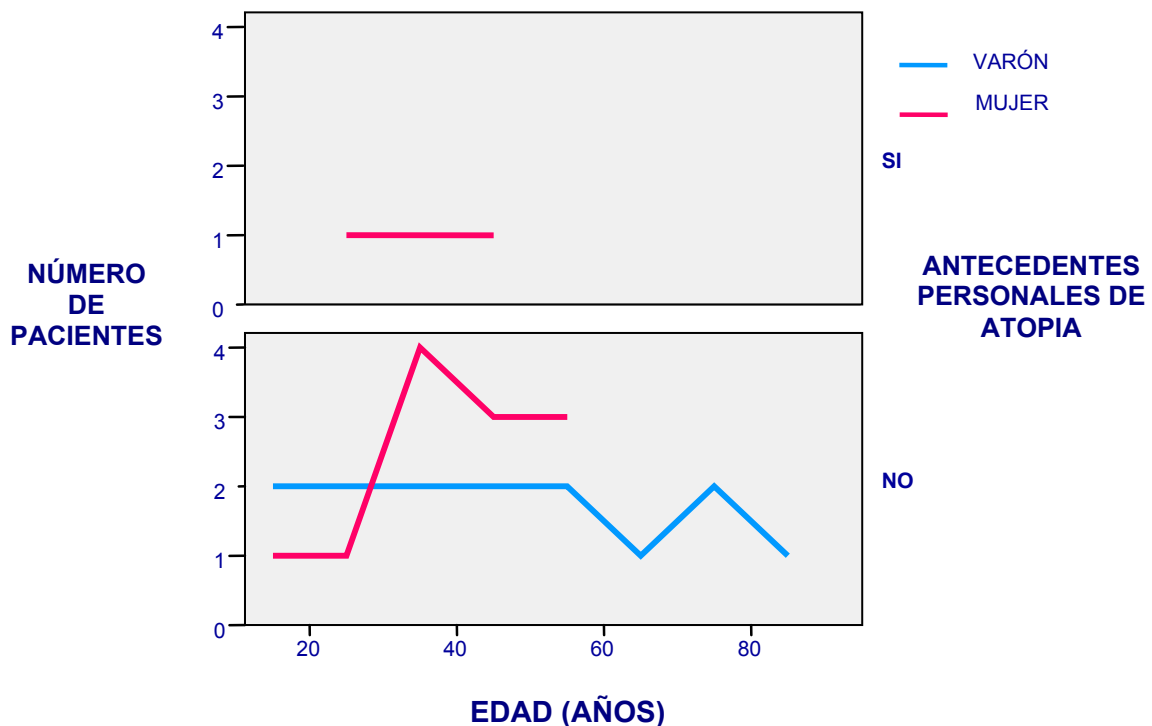


Figura 25. Características demográficas de los pacientes diagnosticados por administración controlada

Tras la realización de una tabla trifactorial se observó que es 11 veces más probable que un paciente con alergia selectiva diagnosticado por administración controlada no tenga antecedentes personales de atopia, y 1.2 veces más probable que sea mujer.

2.9.2 Fármaco implicado

El fármaco implicado en la reacción fue en la mayoría de los casos la amoxicilina (21 pacientes) mientras que tres pacientes no fueron capaces, durante la anamnesis, de concretar que antibiótico β -lactámico había sido el responsable de su reacción.

2.9.3 Dosis que indujo la reacción

Al valorar la dosis recibida y el número de dosis se observó que tres pacientes no fueron capaces de recordar cuales habían sido.

Del resto de pacientes la mayoría de ellos (57%) presentó la reacción con la primera administración del fármaco, mientras que los demás lo recibieron entre dos y cinco dosis antes de presentar la reacción (Tabla 25). La mayoría de los pacientes recordaban al menos haber tolerado previamente amoxicilina en una ocasión.

La cantidad de fármaco que con mayor frecuencia desencadenó la reacción fue la de 500 miligramos (81% de los pacientes), siendo tres el número de pacientes que presentaron la reacción con 875 miligramos y uno con 1 gramo de amoxicilina (Tabla 25).

		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)			
		500	875	1000	TOTAL
N° DE DOSIS RECIBIDAS	1	9	3	0	12
	2	2	0	0	2
	3	1	0	1	2
	4	3	0	0	3
	5	2	0	0	2
	TOTAL	17	3	1	21

Tabla 25. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción en los pacientes diagnosticados por administración controlada

2.9.4 Clínica referida

La clínica referida por los pacientes fue de urticaria en 21 pacientes (87.5%), de anafilaxia en 2 pacientes y uno de los pacientes no recordaba el tipo de reacción que había presentado. Estos tres últimos pacientes correspondían con los tres pacientes que no recordaban con seguridad que antibiótico β -lactámico había sido el responsable de su reacción.

Se valoró la distribución de los pacientes en función de la dosis que habían recibido del fármaco observándose que en la mayoría de los pacientes (80%) la dosis que produjo la reacción fué la de 500 mg. Se observa como tres de los pacientes presentaron la reacción con 875 mg y uno con un gramo de amoxicilina (Figura 26).

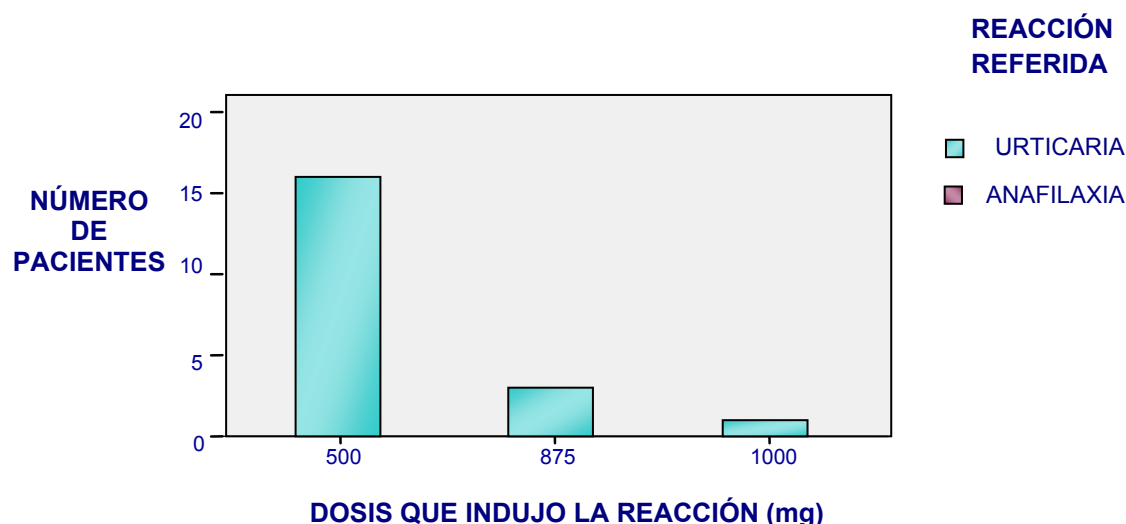


Figura 26. Relación entre la dosis que indujo la reacción y la clínica referida

El número de dosis que habían recibido los pacientes antes de presentar la reacción variaba entre una y cinco dosis, con un mayor número de pacientes que referían haber presentado la reacción con la primera dosis (Tabla 26). La mayoría de los pacientes recordaban al menos haber tolerado previamente amoxicilina en una ocasión.

REACCIÓN REFERIDA		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)				
		500	875	1000	TOTAL	
URTICARIA	Nº DE DOSIS	1	9	3	0	12
	2	2	0	0	2	
	3	1	0	1	2	
	4	3	0	0	3	
	5	2	0	0	2	
	TOTAL	17	3	1	21	

Tabla 26. Relación entre el número de dosis recibidas y la dosis que indujo la reacción en función de la clínica referida

2.9.5 Tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio

El tiempo transcurrido era recordado por todos los pacientes. Así, se obtuvo que la mitad de los pacientes habían presentado la reacción en el año anterior al estudio y la otra mitad más de un año antes. El rango de tiempo variaba de 3 semanas a 30 años.

2.9.6 Estudio realizado

A los 24 pacientes se les realizó en primer lugar el estudio cutáneo con los determinantes mayores y menores de la penicilina tanto en prueba intraepidérmica como en intradermorreacción y no se obtuvo ningún resultado positivo. En total se realizaron 104 pruebas cutáneas con los determinantes anteriores no obteniéndose ningún resultado positivo.

A continuación se les realizó la administración controlada de penicilina con buena tolerancia en todos ellos.

Tras el estudio inicial con penicilina se realizaron las pruebas cutáneas con amoxicilina, en prueba intraepidérmica y en intradermorreacción no obteniéndose ningún resultado positivo.

La administración controlada de amoxicilina confirmó los 24 diagnósticos.

A todos los pacientes se les realizó administración controlada de penicilina y cefuroxima que fué tolerada por todos ellos. Las dosis de recuerdo se administraron en todos los casos tras haber presentado la reacción con amoxicilina.

La realización de una determinación de IgE específica se realizó a todos los pacientes obteniéndose únicamente resultado positivo en dos pacientes. En ambos pacientes el resultado fué positivo para los tres determinantes: penicilina G 2.01 KU/L, amoxicilina 2.62 KU/L y ampicilina 2.41 KU/L, y en el segundo penicilina: 4.01 KU/L, amoxicilina 15.60 KU/L y ampicilina 6.84 KU/L (Tabla 27).

ID	Sexo	Edad (años)	Atopia	Reacción referida	Intervalo rx-estudio	Dosis (mg)	Tiempo (min)	Reacción presentada	IgE
1	V	72	NO	URTICARIA	> 1 año	875	15	URTICARIA	-
2	M	44	NO	URTICARIA	> 1 año	63	10	URTICARIA	-
3	M	57	NO	URTICARIA	> 1 año	875	120	URTICARIA	-
4	M	53	NO	ANAFILAXIA	> 1 año	250	30	URTICARIA	-
5	M	42	NO	URTICARIA	< 1 año	63	15	URTICARIA	-
6	M	50	NO	URTICARIA	< 1 año	500	30	URTICARIA	-
7	M	42	NO	DESCONOCIDA	> 1 año	250	30	URTICARIA	-
8	M	23	NO	URTICARIA	< 1 año	250	30	URTICARIA	-
9	V	72	NO	URTICARIA	< 1 año	500	30	URTICARIA	-
10	VA	39	NO	URTICARIA	< 1 año	250	15	URTICARIA	-
11	M	34	NO	ANAFILAXIA	< 1 año	125	15	ANAFILAXIA	+
12	M	34	NO	URTICARIA	< 1 año	875	10	URTICARIA	-
13	V	39	NO	URTICARIA	< 1 año	125	10	URTICARIA	-
14	V	15	NO	URTICARIA	< 1 año	125	20	ANAFILAXIA	-
15	M	47	SI	URTICARIA	> 1 año	125	10	URTICARIA	-
16	M	36	NO	URTICARIA	< 1 año	125	15	URTICARIA	-
17	M	35	NO	URTICARIA	> 1 año	250	30	URTICARIA	-
18	V	15	NO	URTICARIA	> 1 año	875	120	URTICARIA	-
19	V	64	NO	URTICARIA	> 1 año	875	180	URTICARIA	-
20	V	53	NO	URTICARIA	> 1 año	875	120	URTICARIA	-
21	M	22	SI	URTICARIA	> 1 año	500	10	URTICARIA	-
22	M	18	NO	URTICARIA	< 1 año	250	10	URTICARIA	-
23	V	57	NO	URTICARIA	< 1 año	125	30	URTICARIA	+
24	V	81	NO	URTICARIA	> 1 año	500	10	URTICARIA	-

Tabla 27. Estudio realizado a los pacientes diagnosticados por administración controlada

A continuación se describe la distribución de los pacientes según la dosis a la que presentaron la reacción, el tiempo de aparición de los síntomas y la clínica presentada durante la administración controlada de amoxicilina (Tabla 28).

REACCIÓN PRESENTADA		DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)						
		50	100	250	500	875	TOTAL	
URTICARIA	TIEMPO (min)	10	1	2	1	2	1	7
		15	1	1	1	0	1	4
		30	0	1	4	2	0	7
		120	0	0	0	0	3	3
		180	0	0	0	0	1	1
		TOTAL	2	4	6	4	6	22
ANAFILAXIA	TIEMPO (min)	15	0	1	0	0	0	1
		20	0	1	0	0	0	1
		TOTAL	0	2	0	0	0	2

Tabla 28. Distribución de pacientes según dosis, tiempo y clínica presentada durante la administración controlada

La dosis a la que los pacientes reaccionaron durante la administración controlada variaba entre 50 mg y 875 mg, no observándose diferencias significativas entre unas dosis y otras.

El tiempo de aparición de la sintomatología se distribuyó entre 10 minutos y 30 minutos en la mayoría de los pacientes.

La clínica más frecuentemente presentada fue de urticaria en 22 pacientes y de anafilaxia en 2 de ellos.

Las tres variables anteriores: dosis que indujo la reacción, el tiempo de aparición de los síntomas, y la reacción presentada durante la administración controlada fueron valoradas con los datos obtenidos de la historia clínica.

En relación con la dosis que produjo la reacción durante la administración controlada se valoró si podía haber relación con el número de dosis recibidas, con la cantidad que habían recibido del fármaco, con la clínica que habían referido en la historia clínica, y con el intervalo transcurrido hasta la

realización del estudio no obteniéndose significación estadística en ninguno de los casos (Tabla 29).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	17.110	4	4.277	2.563	0.079
	Intra-grupos	26.700	16	1.669		
	Total	43.810	20			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCION	Inter-grupos	100818.452	4	25204.613	0.906	0.484
	Intra-grupos	445312.500	16	27832.031		
	Total	546130.952	20			
CLINICA REFERIDA	Inter-grupos	1.000	4	0.250	1.096	0.387
	Intra-grupos	4.333	19	0.228		
	Total	5.333	23			
INTERVALO REACCIÓN-ESTUDIO	Inter-grupos	1.333	4	0.333	1.357	0.286
	Intra-grupos	4.667	19	0.246		
	Total	6.000	23			

Tabla 29. Relación entre los datos recogidos de la historia clínica y la dosis que produce la reacción durante la administración controlada

En segundo lugar se valoró si el tiempo transcurrido hasta la aparición de la clínica durante la prueba de administración controlada se podía haber relacionado con las variables referidas en la historia clínica. Se realizó el análisis con los mismas variables que en el caso anterior (número de dosis, cantidad que habían recibido del fármaco, clínica que habían referido y con el intervalo transcurrido hasta la realización del estudio) no obteniéndose significación estadística en ninguno de los casos (Tabla 30).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	10.781	5	2.156	0.979	0.462
	Intra-grupos	33.029	15	2.202		
	Total	43.810	20			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN	Inter-grupos	107738.095	5	21547.619	0.737	0.607
	Intra-grupos	438392.857	15	29226.190		
	Total	546130.952	20			
CLÍNICA REFERIDA	Inter-grupos	0.819	5	0.164	0.653	0.663
	Intra-grupos	4.514	18	0.251		
	Total	5.333	23			
INTERVALO REACCIÓN-ESTUDIO	Inter-grupos	1.771	5	0.354	1.508	0.237
	Intra-grupos	4.229	18	0.235		
	Total	6.000	23			

Tabla 30. Relación entre los datos recogidos de la historia clínica y el intervalo de tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas durante la administración controlada

En tercer lugar se valoró si la clínica presentada durante la administración controlada de amoxicilina podía estar relacionada con las variables referidas en la historia clínica. Se realizó el análisis con los mismas variables que en el caso anterior (número de dosis, cantidad que habían recibido del fármaco, clínica que habían referido y con el intervalo transcurrido hasta la realización del estudio) no obteniéndose significación estadística en ninguno de los casos (Tabla 31).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nº DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	2.651	1	2.651	1.224	0.282
	Intra-grupos	41.158	19	2.166		
	Total	43.810	20			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN	Inter-grupos	13236.216	1	13236.216	0.472	0.500
	Intra-grupos	532894.737	19	28047.091		
	Total	546130.952	20			
CLÍNICA REFERIDA	Inter-grupos	0.242	1	0.242	1.048	0.317
	Intra-grupos	5.091	22	0.231		
	Total	5.333	23			
INTERVALO REACCIÓN-ESTUDIO	Inter-grupos	0.554	1	0.554	2.200	0.152
	Intra-grupos	5.455	22	0.248		
	Total	6.000	23			

Tabla 31. Relación entre los datos recogidos de la historia clínica y la clínica presentada durante la administración controlada

2.10 Valoración global según el tipo de diagnóstico empleado

En primer lugar se valoró si alguna de las características demográficas había influido en el método diagnóstico observándose diferencias significativas para el sexo y no significativas para la edad o los antecedentes personales de atopía (Tabla 32).

Esto supone que la variable sexo presenta diferencias significativas para cada tipo de diagnóstico (anamnesis, prueba cutánea y administración controlada).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	340.845	2	170.403	0.712	0.493
	Intra-grupos	22007.132	92	293.208		
	Total	22347.937	94			
SEXO	Inter-grupos	2.196	2	1.098	4.818	0.010
	Intra-grupos	20.962	92	0.228		
	Total	23.158	94			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.241	2	0.121	1.275	0.284
	Intra-grupos	8.706	92	0.095		
	Total	8.947	94			

Tabla 32. Relación entre las características demográficas de los pacientes y el método diagnóstico empleado

Para ubicar esa diferencia se construyó una tabla trifactorial donde se puedan ver las diferencias de sexo respecto al diagnóstico. De acuerdo a estos datos es 2.5 veces más probable diagnosticar por anamnesis en mujeres que en hombres, sin embargo por prueba cutánea es 1.888 veces más probable diagnosticarlo en hombres que en mujeres y finalmente por provocación es 1.4 veces más probable en mujeres que en hombres. En la figura 27 se observan claramente las diferencias de sexo para cada tipo de diagnóstico.

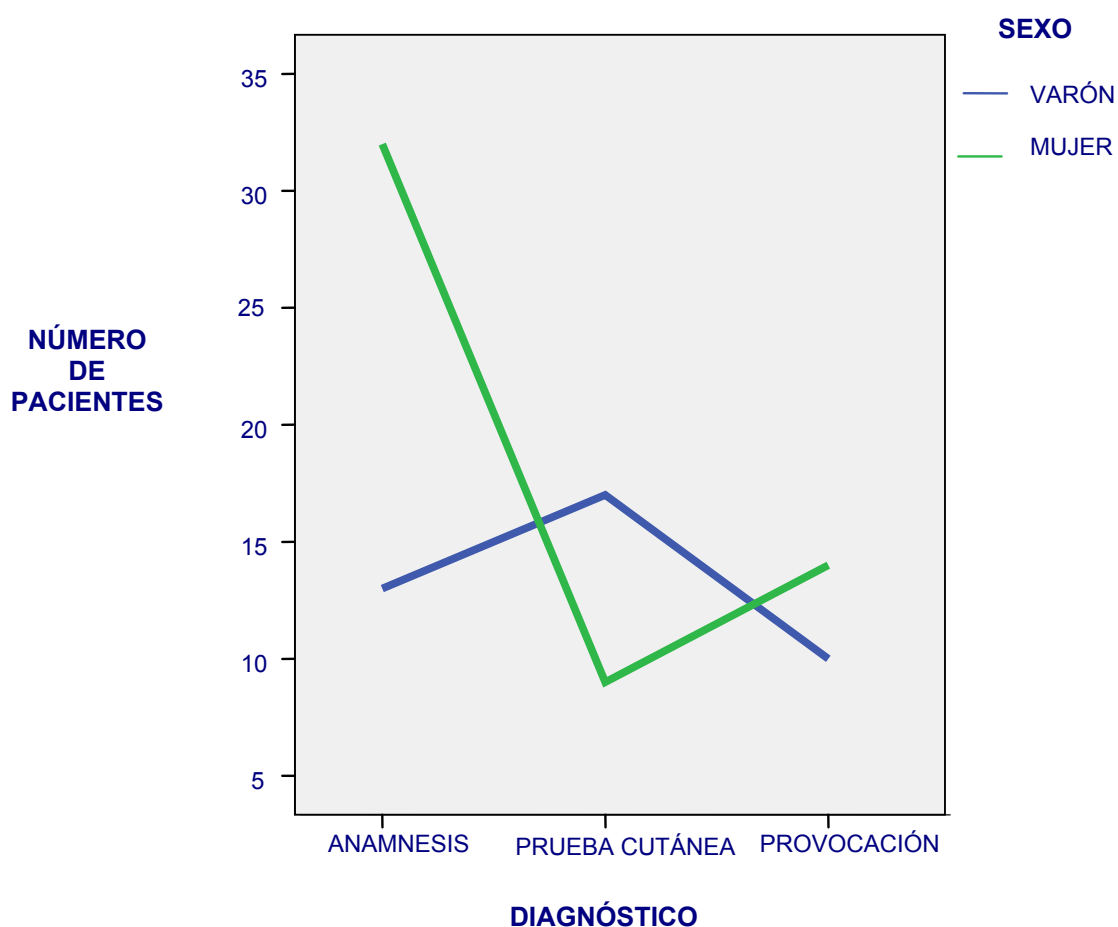


Figura 27. Distribución de pacientes según el sexo y método diagnóstico

En segundo lugar se valoró si la dosis (número de dosis o cantidad administrada), el tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización del estudio o la clínica referida pudieran haber influido en el método diagnóstico.

Se observaron diferencias significativas en la variable clínica referida, es decir que sí hay diferencias en el diagnóstico cuando la reacción es de urticaria que cuando se trata de una anafilaxia (Tabla 33).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	0.619	2	0.310	0.175	0.840
	Intra-grupos	157.848	89	1.774		
	Total	158.467	91			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)	Inter-grupos	34145.025	2	17072.513	0.913	0.405
	Intra-grupos	1664734.1	89	18704.877		
	Total	1698879.1	91			
INTERVALO RX-ESTUDIO	Inter-grupos	1.035	2	0.517	2.101	0.128
	Intra-grupos	22.650	92	0.246		
	Total	23.684	94			
REACCIÓN REFERIDA	Inter-grupos	2.659	2	1.329	5.327	0.006
	Intra-grupos	22.773	92	0.248		
	Total	25.432	94			

Tabla 33. Relación entre la dosis, tiempo reacción-estudio y clínica referida y el método diagnóstico empleado

Para observar el comportamiento de los datos, se hizo una grafica para los tres tipos de diagnóstico donde las líneas son los tres tipos de reacciones y se observa como quienes tuvieron una clínica de anafilaxia fueron mayormente diagnosticados mediante anamnesis, así como los que presentaron una urticaria se diagnosticaron más por administración controlada que por anamnesis y que quienes tuvieron una reacción desconocida fueron prácticamente en igual medida diagnosticados por anamnesis, prueba cutánea y ligeramente mayor por administración controlada (Figura 28).

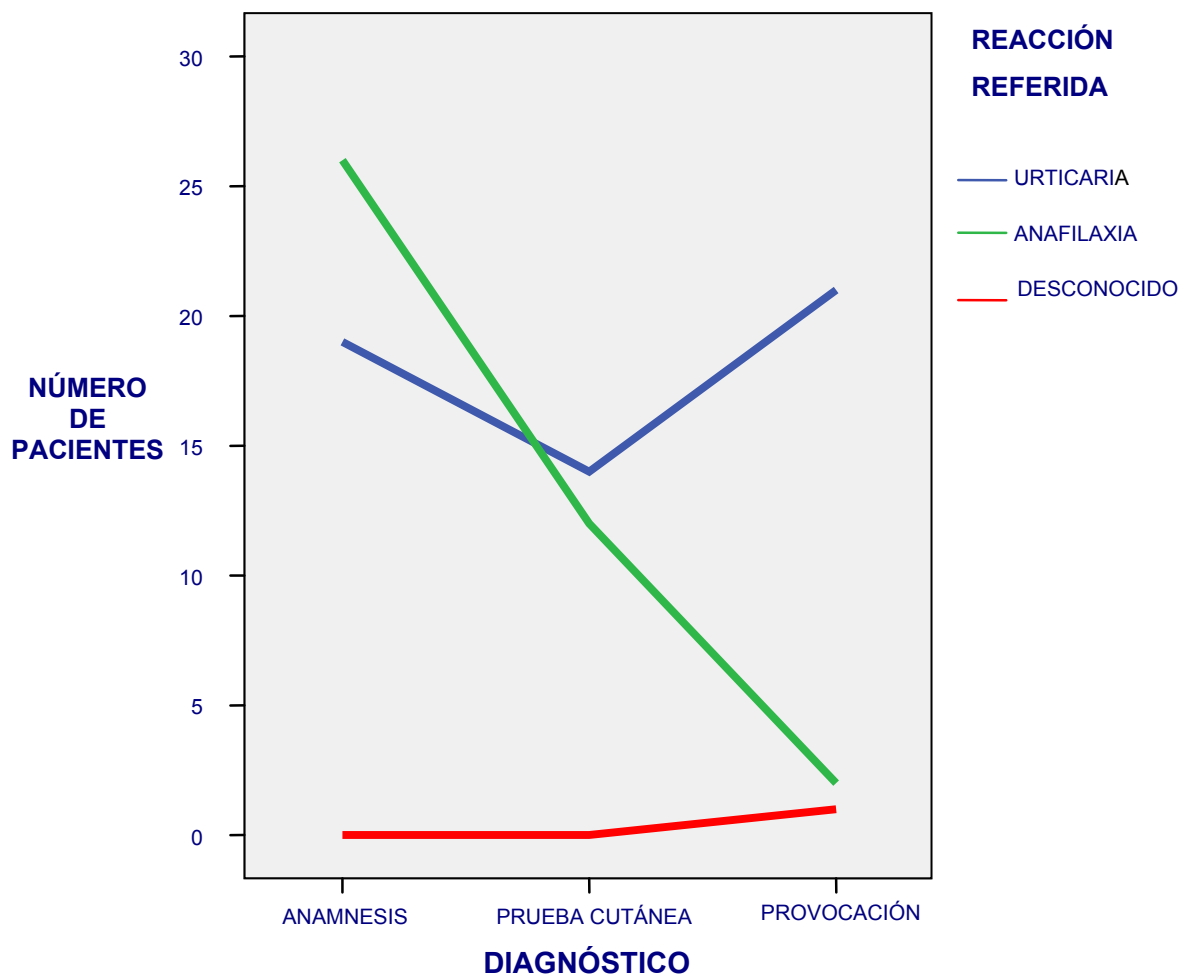


Figura 28. Distribución de pacientes según la clínica referida y el diagnóstico realizado

Una vez determinado que las variables significativas para el diagnóstico son el sexo y la reacción referida consideramos de interés analizar si estas dos variables son también significativas para cada diagnóstico, para lo que se recodificó la variable diagnóstico en tres variables dicotómicas: anamnesis, prueba cutánea y administración controlada y se realizaron análisis de la varianza para las tres variables obteniéndose los siguientes resultados.

Cuando se valora el diagnóstico por anamnesis resultó significativa la variable sexo y la clínica referida, esto es que el sexo y la clínica referida difiere entre los que son diagnosticados por anamnesis de los que lo son por prueba cutánea y por administración controlada (Tabla 34).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	129.439	1	129.439	0.542	0.464
	Intra-grupos	22218.498	93	238.909		
	Total	22347.937	94			
SEXO	Inter-grupos	1.493	1	1.493	6.411	0.013
	Intra-grupos	21.664	93	0.233		
	Total	23.158	94			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.216	1	0.216	2.303	0.132
	Intra-grupos	8.731	93	0.094		
	Total	8.947	94			
REACCIÓN REFERIDA	Inter-grupos	1.574	1	1.574	6.135	0.015
	Intra-grupos	23.858	93	0.257		
	Total	25.432	94			
INTERVALO RX-ESTUDIO	Inter-grupos	0.573	1	0.573	2.306	0.132
	Intra-grupos	23.111	93	0.249		
	Total	23.684	94			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)	Inter-grupos	33822.930	1	33822.930	1.828	0.180
	Intra-grupos	1665056.147	90	18500.624		
	Total	1698879.076	91			
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	0.510	1	0.510	0.291	0.591
	Intra-grupos	157.957	90	1.755		
	Total	158.467	91			

Tabla 34. Anova realizada con los pacientes diagnosticados por anamnesis

Cuando el diagnóstico se realiza por prueba cutánea resultó significativa la variable sexo y el intervalo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio que no había resultado significativa para la variable diagnóstico (Tabla 35).

La prueba cutánea se realiza de dos maneras, intraepidérmica y en intradermorreacción. Al analizarlos por separado se observó que tanto para el prick como para la intradermorreacción la variable significativa fue el sexo no siendo significativo el intervalo reacción-estudio.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	26.971	1	26.971	0.112	0.738
	Intra-grupos	22320.965	93	240.010		
	Total	22347.937	94			
SEXO	Inter-grupos	1.940	1	1.940	8.503	0.004
	Intra-grupos	21.218	93	0.228		
	Total	23.158	94			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.160	1	0.160	1.691	0.197
	Intra-grupos	8.788	93	0.094		
	Total	8.947	94			
REACCIÓN REFERIDA	Inter-grupos	0.014	1	0.014	0.049	0.824
	Intra-grupos	25.418	93	0.273		
	Total	25.432	94			
INTERVALO RX-ESTUDIO	Inter-grupos	0.986	1	0.986	4.041	0.047
	Intra-grupos	22.698	93	0.244		
	Total	23.684	94			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)	Inter-grupos	9758.301	1	9758.301	0.520	0.473
	Intra-grupos	1689120.775	90	18768.009		
	Total	1698879.076	91			
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	0.490	1	0.490	0.279	0.599
	Intra-grupos	157.978	90	1.755		
	Total	158.467	91			

Tabla 35. Anova realizada con los pacientes diagnosticados por prueba cutánea

Cuando el diagnóstico se realiza por administración controlada, el sexo no resultó significativo pero sí la reacción referida (Tabla 36).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	338.641	1	338.641	1.431	0.235
	Intra-grupos	22009.296	93	236.659		
	Total	22347.937	94			
SEXO	Inter-grupos	0.001	1	0.001	0.002	0.960
	Intra-grupos	23.157	93	0.249		
	Total	23.158	94			
ANTECEDENTES PERSONALES DE ATOPIA	Inter-grupos	0.015	1	0.015	0.161	0.689
	Intra-grupos	8.932	93	0.096		
	Total	8.947	94			
REACCIÓN REFERIDA	Inter-grupos	2.436	1	2.436	9.853	0.002
	Intra-grupos	22.995	93	0.247		
	Total	25.432	94			
INTERVALO RX-ESTUDIO	Inter-grupos	0.022	1	0.022	0.087	0.768
	Intra-grupos	23.662	93	0.254		
	Total	23.684	94			
DOSIS QUE INDUJO LA REACCIÓN (mg)	Inter-grupos	12783.335	1	12783.335	0.682	0.411
	Intra-grupos	1686095.741	90	18734.397		
	Total	1698879.076	91			
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS	Inter-grupos	0.010	1	0.010	0.006	0.940
	Intra-grupos	158.457	90	1.761		
	Total	158.467	91			

Tabla 36. Anova realizada con los pacientes diagnosticados por administración controlada

2.11 Diagnóstico: determinación de IgE específica

A los 95 pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina se les realizó una determinación de IgE específica a penicilina, amoxicilina y ampicilina. Como ya se ha comentado en el apartado de material y métodos, estas tres determinaciones son las únicas que se pueden obtener en el momento actual.

En total se realizaron 285 determinaciones obteniéndose un resultado positivo en 5 pacientes con un global de 13 determinaciones positivas. Las características de los pacientes así como el método diagnóstico empleado se exponen en la tabla 37, el intervalo transcurrido desde la reacción hasta la realización del estudio fue menor a un año en los cinco casos.

Diagnóstico	ID	Sexo	Edad (años)	Atopia	Reacción referida	IgE (KU/L)		
						BP	AX	AMP
Anamnesis	1	Mujer	68	No	Urticaria	0.62	0.56	0.52
Prueba cutánea	2	Varón	65	No	Urticaria	0.42	4.18	0.67
	3	Mujer	47	No	Anafilaxia	1.05	<0.35	<0.35
Administración controlada	4	Mujer	34	No	Urticaria	2.01	2.62	2.41
	5	Varón	57	No	Anafilaxia	4.01	15.6	6.84

Tabla 37. Pacientes con determinación de IgE específica positiva

2.12 Valoración de la tolerancia a cefuroxima

A los 95 pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina se les realizó administración controlada de cefuroxima no presentando ninguno de los pacientes reacción alguna.

La dosis administrada de cefuroxima se realizó siguiendo el protocolo descrito en el apartado de material y métodos, alcanzando una dosis total de 500 mg, siendo bien tolerada en todos los casos.

En todos los casos la tolerancia a penicilina y cefuroxima fueron comprobadas posteriormente a haberse obtenido un resultado positivo a amoxicilina.

2.13 Valoración de la seguridad del protocolo diagnóstico propuesto

En este trabajo se ha estudiado a 1436 pacientes, a todos ellos se les ha realizado pruebas cutáneas y administración controlada siendo 95 (6.6%) los pacientes que fueron diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina.

La realización de las pruebas cutáneas, tanto intraepidérmicas como intraepidérmicas, no produjeron ningún efecto adverso en los pacientes, no registrándose ninguna reacción sistémica.

La realización de la administración controlada de amoxicilina produjo una reacción sistémica leve en 2 de los 24 pacientes que fueron diagnosticados con este procedimiento. En todos los casos los pacientes respondieron al tratamiento no precisando ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

ALERGIA INMEDIATA SELECTIVA A AMOXICILINA

El uso de antibióticos en España se caracteriza por ser de los mayores de Europa y paralelamente por tener una elevada tasa de resistencias. Desde el año 2001 España participa, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el proyecto europeo ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Este proyecto tiene como objetivo final el relacionar el uso de antibióticos con la evolución de las resistencias, comparando ambas variables entre los diferentes países europeos

75

Los datos disponibles en la actualidad comprenden el periodo de 2001 a finales de 2006 abarcando el periodo de estudio de esta tesis doctoral. La obtención de datos se realiza tras contabilizar el número de envases dispensados en las oficinas de farmacia con cargo a la Seguridad Social. Por lo tanto quedan excluidos el gasto hospitalario, el consumo originado por las recetas privadas y el consumo sin receta.

El uso total de antibióticos en España se sitúa en 20 dosis diarias por 1000 habitantes y día (DHD), siendo claramente el uso de antibióticos β -lactámicos (13.2 DHD) el grupo más frecuentemente dispensado. En los últimos diez años se ha mantenido en la misma posición, todo ello pese a la introducción de nuevos macrólidos o de las quinolonas que se mantienen en 2.0 DHD y 2-3 DHD respectivamente.

Dentro del grupo de antibióticos β -lactámicos el uso de amoxicilina (ya sea sólo o asociada al ácido clavulánico) agrupa la mayoría de las prescripciones (11.3 DHD) ocupando el segundo lugar la cefuroxima (1.0 DHD). Por este motivo y porque el uso de cefuroxima se encuentra por delante de las cefalosporinas de tercera generación como la cefixima (0.3 DHD), se decidió en este trabajo comprobar la tolerancia a cefuroxima a los pacientes con alergia inmediata a amoxicilina.

El tema de estudio de esta tesis y sus objetivos se fundamentan en la continua aparición en las consultas de Alergia de pacientes que han presentado una reacción alérgica atribuida a la amoxicilina.

Aproximadamente el 80% de las reacciones adversas a fármacos son debidas a la acción farmacológica del medicamento, son dosis dependientes y previsibles (reacciones tipo A) mientras que el resto se producen por un mecanismo diferente, son imprevisibles e independientes de la dosis (reacciones tipo B) ⁷⁶.

Dentro de las reacciones tipo B se encuentran las reacciones alérgicas con base inmunológica, entendiéndose como tales las reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmune en las que participa un mecanismo inmunológico específico.

En la práctica clínica diaria las posibilidades diagnósticas de las reacciones adversas con base inmunológica a fármacos consisten en la historia clínica, la realización de pruebas cutáneas y en tercer lugar, cuando se considera necesario, la administración controlada del fármaco. El uso de pruebas in vitro es muy limitado existiendo únicamente la posibilidad de realizar una determinación de inmunoglobulina E específica frente a algunos de los determinantes antigénicos de la penicilina puesto que, como ya se ha comentado previamente en la introducción, el uso del test de activación de basófilos queda reducido a un número limitado de centros en la actualidad.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es precisamente evaluar esos métodos diagnósticos, puesto que su uso nos va a permitir diferenciar a una persona alérgica de otra que no lo es. Además entre los objetivos parciales se pretende valorar si los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina pueden tolerar no sólo la penicilina (de uso reducido en la actualidad en España) sino también otro antibiótico β -lactámico como es la cefuroxima, que como ya se ha comentado es de uso común en España y que con el paso de los años no ha decrecido su utilización.

El grupo de trabajo en el que se ha realizado esta tesis doctoral cuenta con importante experiencia en el estudio de las reacciones alérgicas a fármacos. Así, en los últimos años, hemos tenido la oportunidad de presentar en congresos nacionales e internacionales estudios relacionados con el tema que nos ocupa y que generó en parte el desarrollo de esta tesis doctoral⁷⁷⁻⁸².

El grupo de estudio en este trabajo está formado por pacientes que habían acudido al Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid por haber presentado una reacción alérgica a un antibiótico β -lactámico. Con objeto de evitar confusiones con las reacciones no inmediatas que tienen un mecanismo inmunológico no mediado por IgE, los pacientes deberían haber presentado la reacción dentro de la primera hora de haber estado expuestos al fármaco.

1. Valoración de la prevalencia de alergia selectiva a amoxicilina en los pacientes con alergia a β -lactámicos

En la actualidad existen pocos estudios que evalúen las reacciones farmacológicas con base inmunológica. La prevalencia varía entre un 7% y un 20% según se valoren pacientes ambulatorios u hospitalarios ^{83, 84}.

En estudios realizados en diferentes países se estableció que la prevalencia de sensibilización a antibióticos β -lactámicos en la población general era de un 4.5% a un 10%. Estos datos se obtuvieron de encuestas realizadas a pacientes y médicos de atención primaria aunque los resultados no se confirmaron posteriormente con estudio alergológico ^{85, 86}.

Durante la realización de este trabajo se evaluaron a un total de 1436 pacientes en un periodo de tiempo de tres años y medio. Del total estudiado un 13% de los pacientes fueron diagnosticados de alergia a antibióticos β -lactámicos.

Estos datos son discretamente inferiores a los obtenidos por otros autores en estudios realizados sobre un grupo similar de pacientes aunque en un periodo de tiempo más largo. Bousquet y colaboradores estudiaron a 824 pacientes en un periodo de ocho años siendo el porcentaje de resultados positivos el 24% ⁸⁷. Este número se redujo a un 21% cuando ampliaron el estudio en dos años y a un total de 1218 sujetos ⁸⁸. En este estudio se incluyeron pacientes con alergia inmediata y tardía siendo únicamente un 36% los pacientes que habían presentado una reacción inmediata, lo cual puede justificar la diferencia entre este estudio y el realizado en esta tesis.

En el estudio publicado por Blanca y colaboradores en el año 1990 sobre 288 pacientes en un periodo de dos años el porcentaje fue de un 22 %, no estableciendo el periodo de tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la reacción, y como ocurre en el estudio de Bousquet, incluían tanto a pacientes con alergia inmediata como no inmediata ⁴.

Cuando valoramos únicamente al grupo de pacientes con alergia inmediata selectiva a amoxicilina se observa que son más de la mitad de los pacientes diagnosticados de alergia a antibióticos β -lactámicos (51%). Este dato es de suma importancia puesto que pone de relieve el interés del tema que se trata en esta tesis.

Desde el año 1988, fecha en la que se describió por primera vez la existencia de reacciones selectivas a amoxicilina, de forma sistemática se ha venido demostrando que la amoxicilina es el agente causal de la mayor parte de las reacciones alérgicas inmediatas a β -lactámicos ². En esta tesis la amoxicilina fue el fármaco implicado en el 77% de los pacientes y aumentó al 97% cuando se evaluaron únicamente a los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina.

Este aumento se debe, como ya se ha comentado, al alto consumo que existe en España de amoxicilina, que ha tenido como consecuencia la aparición de un mayor número de reacciones selectivas a amoxicilina. Así en el estudio de Blanca y colaboradores del año 1990 este grupo era de un 31% ⁴, y en esta tesis este porcentaje ha aumentado hasta ser de un 51%, es decir se ha invertido la proporción de pacientes con alergia cruzada y selectiva dando lugar a la aparición de un mayor número de casos nuevos de pacientes con alergia inmediata selectiva a amoxicilina. Es previsible que esta diferencia vaya en aumento por lo que estudios similares al realizado deben continuarse en el futuro.

2. Valoración de la historia clínica

La realización de una historia clínica detallada es necesaria para establecer un diagnóstico preciso en las reacciones alérgicas a fármacos. Los datos recogidos servirán para tratar de identificar el mecanismo inmunológico implicado, establecer las pruebas diagnósticas y la conducta a seguir (recomendaciones terapéuticas).

De la valoración de la historia clínica se ha intentado conocer cuáles son los factores de riesgo que presentan los pacientes y que les predisponen a desarrollar una reacción alérgica. Así, en este trabajo, se ha valorado como posibles factores de riesgo las variables edad, sexo y la historia clínica sugerente de atopia.

En cuanto a la edad, se ha visto que los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina tenían una mediana de edad de 45 años. Este dato concuerda con otros estudios donde se evidencia que la mayoría de las reacciones alérgicas a fármacos ocurren en la edad media de la vida, siendo menos frecuentes en niños y ancianos ^{89, 90}.

Durante muchos años se ha considerado que la edad podía resultar un factor determinante en el estudio de la alergia a antibióticos β -lactámicos. Esto era debido a que normalmente las personas que habían presentado una reacción con penicilina la habían mostrado en su infancia, mientras que los pacientes con alergia a amoxicilina la habían manifestado en la edad adulta principalmente. Este dato era de suma importancia porque en función de la edad del paciente se podía intentar establecer cuál había sido el fármaco responsable cuando el paciente no recordaba exactamente el fármaco implicado.

Sin embargo, en el trabajo realizado se ha valorado si existía diferencia entre el grupo con alergia selectiva y no selectiva (donde había pacientes en que el fármaco implicado no había sido la amoxicilina) no existiendo diferencias significativas. De esta manera se observa que los pacientes tenían edades

similares y por lo tanto la edad no es un factor que nos permita discriminar el fármaco implicado.

La valoración del sexo de los pacientes nos permite conocer que las mujeres son más susceptibles de desarrollar una reacción alérgica selectiva a amoxicilina que los varones (0.73 más probable). Esta mayor predisposición del sexo femenino ha sido también encontrada en diferentes estudios que valoran las reacciones alérgicas a fármacos, con una incidencia superior del sexo femenino que puede ser hasta del doble cuando se valoran las reacciones a contrastes yodados ⁹¹.

El estudio de los antecedentes personales de atopia nos ha permitido observar que la mayoría de los pacientes no los presentan (90%), no presentando una mayor predisposición a tener una alergia selectiva a amoxicilina los pacientes atópicos. Aunque en este trabajo el diagnóstico de atopia se ha basado únicamente en la historia clínica, sin haberse realizado pruebas cutáneas a neuroalergenos o determinación de IgE específica, los resultados obtenidos concuerdan con la mayoría de los estudios existentes que tampoco han visto una mayor asociación entre la atopia y la alergia a fármacos ⁹²⁻⁹⁴.

De la historia clínica además se analizaron otros posibles factores de riesgo como son el fármaco implicado, la dosis de fármaco que produjo la reacción, el número de dosis recibidas y la clínica que habían presentado.

El fármaco implicado fue en todos los casos la amoxicilina excepto en un porcentaje muy bajo de pacientes que no pudieron concretar cuál había sido el antibiótico β -lactámico que les produjo la reacción. Este resultado pone de manifiesto lo encontrado por otros autores, que establecen que para que el paciente presente una alergia selectiva a un fármaco debe haber sido éste el que haya dado lugar a la formación de anticuerpos ⁹⁵.

Para el desarrollo de una reacción alérgica a un fármaco es preciso haber estado previamente expuesto al mismo fármaco o a otro con estructura química similar, a una dosis bien tolerada por el resto de adultos, si bien en ocasiones los pacientes no siempre recuerdan haber tenido una exposición previa. En este estudio se confirmó la exposición previa en la mayoría de los pacientes.

En relación con la dosis (número de dosis o cantidad recibida) se valoró si los factores epidemiológicos recogidos en la historia (la edad, el sexo o los antecedentes personales de atopia) podían haber influido en estos resultados y no se obtuvieron diferencias significativas. La edad, el sexo y los antecedentes personales de atopia no varían en forma significativa en función del número de dosis o la dosis que produjo la reacción.

La entidad más frecuentemente observada según la historia clínica fue la urticaria en un 57% de los pacientes, y un 42% habían presentado una clínica de anafilaxia. Hay que tener en cuenta que los fármacos (antibióticos y antiinflamatorios) son la causa más frecuente de anafilaxia en la edad adulta y dentro de ellos los antibióticos β -lactámicos son los más frecuentemente implicados⁹⁶.

Como ocurría con la dosis, al relacionar la clínica referida con los datos epidemiológicos recogidos en la historia (edad, sexo y antecedentes personales de atopia) no se encontraron diferencias significativas. Es decir la edad, el sexo y los antecedentes personales de atopia no varían en forma significativa si el paciente tiene urticaria o anafilaxia. Esto contrasta con lo descrito en algunas guías que establecen que aunque la atopia no aumenta el riesgo a tener una reacción si parece que contribuye a que la reacción sea más grave⁹⁷.

Además se valoró si la clínica referida podía haber estado influenciada por la cantidad de fármaco recibida o el número de dosis suministradas y no se obtuvieron diferencias significativas. Es decir los pacientes que reciben mayor

cantidad del fármaco o un mayor número de dosis no tienen reacciones más graves que las que no las reciben.

Por último se valoró el periodo de tiempo transcurrido desde la reacción hasta que se realizó el estudio con los factores epidemiológicos edad y sexo no observándose diferencias significativas. Es decir a pesar de que exista una mayor probabilidad de que las reacciones alérgicas aparezcan en mujeres, no se debe a que acudan antes a los Servicios de Alergia para ser valoradas.

3. Valoración de los pacientes diagnosticados por prueba cutánea

Las reacciones alérgicas inmediatas a β -lactámicos están producidas por anticuerpos IgE que reconocen fundamentalmente el anillo β -lactámico o bien a estructuras de la cadena lateral. La presencia de estos anticuerpos IgE específicos a amoxicilina puede ser detectada mediante la realización de pruebas cutáneas, que continúan presentando una mayor sensibilidad que las pruebas in vitro ⁹⁸.

En este trabajo la realización de pruebas cutáneas nos ha permitido diagnosticar al 27.4% de los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina.

La edad media de los pacientes fue de 45 años, la mayor parte no tenían antecedentes personales de atopia, pero a diferencia del estudio global al analizar el sexo se ha observado una mayor probabilidad de que el paciente fuera varón. En un estudio publicado en el año 2006 en pacientes con sospecha de alergia a antibióticos β -lactámicos en general no se encontraron diferencias en cuanto a edad y sexo de los pacientes, mientras que los antecedentes personales de atopia no se valoraron ⁹⁹.

La clínica referida en la anamnesis no predispuso a presentar mayor número de pruebas cutáneas positivas puesto que la proporción urticaria y anafilaxia fue similar. En estudios realizados previamente, sin discriminar entre alergia selectiva o cruzada, se observó que la anafilaxia se asociaba más con una prueba cutánea positiva a los determinantes menores de la penicilina ¹⁰⁰.

La dosis que indujo la reacción o el número de dosis recibidas no han supuesto diferencias significativas aunque si parece más probable que ocurra a las dosis más pequeñas. Se valoró si el número de dosis o la dosis tomada se correlacionaba con la gravedad de la reacción (urticaria o anafilaxia) no encontrándose diferencias significativas.

En el 69% de los pacientes la realización de la prueba intraepidérmica (prick) sirvió para obtener el diagnóstico, siendo en un número menor de casos la intradermorreacción clave para el diagnóstico. Estos datos contrastan con los obtenidos por Torres y colaboradores en el año 2001, donde la prueba intraepidérmica resultó positiva en el 62%, sin embargo este estudio incluyó a pacientes con alergia selectiva y no selectiva ⁶³.

El intervalo reacción-estudio fue mayoritariamente inferior a un año, lo cual fué significativo en su conjunto pero no al analizar la prueba intraepidérmica y la intradérmica por separado. El tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización de las pruebas cutáneas no refleja el hecho de que a menor tiempo mayor posibilidad de pruebas cutáneas positivas aunque si se observó una mayor probabilidad. Este resultado concuerda con el obtenido en otro estudio que describe que en el periodo de un año se mantienen positivas un 50% de las pruebas cutáneas, disminuyendo a un 25% en tres años y una negativización total a los cinco años ¹⁰¹.

En la literatura está descrito que entre un 0.1% y un 2% del total de pacientes a los que se realizan pruebas cutáneas presentan una reacción sistémica tras las mismas, y este dato puede aumentar a un 8% cuando se valora únicamente a los pacientes con prueba cutánea positiva ^{102, 103}.

Durante el estudio de esta tesis no ha existido ninguna reacción sistémica durante la realización de las pruebas cutáneas ni en el grupo de los pacientes con prueba cutánea negativa ni en aquellos con un resultado positivo. Esto puede explicarse por el riguroso control que se tiene de los pacientes, dando especial importancia a la retirada previa de medicación como son los fármacos β -bloqueantes y a la realización de las pruebas cutáneas en diluciones en aquellos pacientes con clínica más grave como ya se ha sugerido anteriormente ⁵.

4. Valoración de los pacientes diagnosticados por administración controlada

Aunque el principal objetivo de la administración controlada de fármacos es la exclusión de la sensibilidad a un fármaco, también se puede utilizar para confirmar un diagnóstico. Así, en pacientes con reacciones graves su utilización debe ser evaluada de una manera racional y realizada únicamente por personal con experiencia en esta materia teniendo siempre en cuenta si una futura administración va a ser necesaria ⁶³.

En el momento actual existe una clara discrepancia en lo referente a la administración controlada de fármacos en la alergia a antibióticos β -lactámicos. Así, en estudios realizados en Estados Unidos se establece que el riesgo de tener una reacción durante la administración controlada es inferior a un 6% cuando la historia clínica es susceptible pero las pruebas cutáneas a los determinantes de la bencilpenicilina son negativas ^{104, 105}. Sin embargo, tanto la Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica como la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica establecen a través de sus guías, la necesidad de la administración controlada en estos pacientes porque este porcentaje aumenta de un 17% a un 33% ^{5, 97}. En los pacientes que han tenido una reacción adversa que puede haber comprometido su vida (como son los pacientes con anafilaxia) no es aconsejable la realización de administración controlada del fármaco ⁹⁷.

En los resultados de esta tesis se demuestra que fué necesaria la utilización de la administración controlada para establecer un diagnóstico certero de alergia selectiva a amoxicilina en el 25.3% de los pacientes. Estos datos concuerdan con los obtenidos en un estudio que presentamos en el Congreso Europeo de Alergia e Inmunología Clínica en el año 2005, donde el porcentaje fué del 22% y con el 17% obtenido por otros autores en el año 2002 ^{77, 106}.

Cuando se trata de pacientes con una historia sugestiva y el intervalo de tiempo entre la reacción y la realización del estudio ha sido muy largo, se debe

realizar una nueva administración del fármaco un mes más tarde por el riesgo de resensibilización que existe, que según los estudios varía de un 0.9% a un 27% ¹.

En nuestro estudio, realizado con pacientes con reacción inmediata, no se obtuvo ningún resultado positivo tras la repetición del estudio transcurrido un mes de la primera evaluación. Todos los resultados obtenidos tras la administración controlada de amoxicilina fueron positivos en la primera evaluación.

Los datos obtenidos de las características demográficas nos permitieron observar que existía una mayor frecuencia de pacientes no atópicos y levemente más importante el grupo de mujeres. Existen pocos estudios comparativos, pero en el publicado en el año 2002 por Blanca y colaboradores, en el cual no se separaron los pacientes con alergia selectiva de los no selectivos, no se observaron diferencias significativas en el sexo pero si en lo referente a la edad. Los pacientes diagnosticados por administración controlada eran más jóvenes que los pacientes diagnosticados por prueba cutánea o por estudio de laboratorio. Los antecedentes personales de atopia no fueron valorados en ese estudio ¹⁰⁶.

La valoración del fármaco implicado nos ha permitido establecer que existe una relación directa entre el fármaco implicado y el resultado de la provocación. Estos datos son equiparables a los que presentamos en el año 2005 en el Congreso Europeo de Alergia e Inmunología Clínica, donde en un grupo similar de pacientes el fármaco implicado fue la amoxicilina en los 18 pacientes a los que se les realizó administración controlada del fármaco ⁷⁷. Estos datos concuerdan con el estudio realizado en el año 2002 por Blanca y colaboradores aunque no determinaron si existía una significación estadística puesto que no estudiaron únicamente a este grupo de pacientes ¹⁰⁶.

La cantidad y el número de dosis recibidas nos indicaron que con mayor frecuencia las reacciones aparecían con la primera administración del fármaco y con la dosis más baja. No se observó que los pacientes que tuvieron la

reacción con menor dosis, mostraran durante la administración controlada del fármaco una clínica más rápida, a diferencia de lo encontrado en el estudio anterior con la bencilpenicilina y con la amoxicilina ¹⁰⁶.

Aunque el tiempo transcurrido entre la reacción y la realización del estudio parece que predispone a tener una prueba cutánea o IgE positiva ¹⁰¹, sin embargo, en nuestro trabajo, a la mitad de los pacientes se les había realizado el estudio en menos de un año y no se obtuvieron un mayor número de pruebas cutáneas o IgE positivas. Este resultado se correlaciona con los datos que han encontrado otros autores, que no obtuvieron diferencias en el intervalo reacción-estudio cuando compararon la prueba de administración controlada con la prueba cutánea y los estudios de laboratorio ¹⁰⁶.

De especial interés es la valoración en el estudio realizado a este grupo de pacientes, de la dosis, el tiempo de aparición de los síntomas y la clínica presentada durante la administración controlada.

Las dosis a las que los pacientes reaccionaron durante la administración controlada variaron entre 50 mg y 875 mg, no observándose diferencias significativas entre unas dosis y otras. Otros estudios tampoco han encontrado diferencias significativas en la dosis que produjo la reacción, aunque parece existir una mayor tendencia a aparecer a dosis inferiores ^{4, 106}.

En relación con la dosis que produjo la reacción durante la administración controlada, se valoró si podía existir relación con la clínica que habían referido en la historia clínica, con el número de dosis que habían recibido del fármaco y con el intervalo transcurrido hasta la realización del estudio, no obteniéndose significación estadística en ninguno de los tres casos.

El tiempo transcurrido hasta la aparición de la sintomatología durante la administración controlada se distribuyó entre 10 y 30 minutos en la mayoría de los pacientes, no observándose lo publicado por los autores anteriores que observaron que a menor dosis existe un menor intervalo de tiempo hasta aparición de la reacción ¹⁰⁶.

Se valoró si el tiempo transcurrido entre la dosis y la aparición de la clínica durante la prueba de administración controlada se podía haber relacionado con el número de dosis referidas en la historia clínica o con el intervalo transcurrido hasta la realización del estudio no obteniéndose significación estadística.

La clínica más frecuentemente presentada durante la administración controlada fue de urticaria en 22 pacientes y de anafilaxia en 2 pacientes. Probablemente, si no se hubieran tratado de manera inmediata las reacciones, se habrían producido más reacciones graves durante el estudio. Varios autores han comprobado que las reacciones presentadas durante la administración controlada son en general más leves de lo esperado ^{1, 106}.

Se valoró si la clínica presentada durante la administración controlada de amoxicilina podía estar relacionada con la clínica que habían referido en la historia clínica no encontrándose significación estadística. Este dato probablemente sea debido a que la mayoría de los pacientes habían presentado una clínica de urticaria.

5. Valoración de la determinación in vitro de IgE específica en los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina

La determinación en el laboratorio de anticuerpos IgE específicos a determinantes de la penicilina tiene la ventaja fundamental, sobre el resto de métodos diagnósticos, que no supone ningún riesgo al paciente e incluso, en pacientes con enfermedades dermatológicas, pueden ocasionalmente ser positivas pese a haber sido negativas las pruebas cutáneas.

En el presente trabajo la determinación de IgE específica en los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina ha sido útil sólo en el diagnóstico de un 5.3% de los pacientes. Un 4.6% de las determinaciones realizadas a este grupo de pacientes fueron positivas.

El método empleado para la determinación de IgE específica, como ya se ha explicado en la introducción, es el utilizado en la mayoría de los centros hospitalarios porque no hace necesario, a diferencia del radioinmunoanálisis (RIA), disponer de reactivos isotópicos que precisan de un laboratorio y un equipamiento especial. En estudios realizados previamente se ha estimado una sensibilidad global para el estudio de alergia inmediata a β -lactámicos del 12.5-54% con una especificidad del 90-100%^{69, 70}. Sin embargo, al valorar únicamente a los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina, en el primero de los estudios, sólo obtenían un resultado positivo, en la IgE específica, en 3 de los 19 pacientes estudiados⁶⁹.

Aunque el factor tiempo (intervalo transcurrido entre la reacción y el estudio) podía ser una explicación al alto grado de pruebas negativas obtenidas, todo indica que esta prueba no está claramente validada en el estudio de la alergia inmediata selectiva a amoxicilina.

Se evaluaron si la edad, el sexo o los antecedentes de atopia pudieran haber influido en los resultados, sin obtener diferencias significativas. Asimismo, el análisis del fármaco implicado o la clínica presentada no permitió establecer que estos factores hubieran podido intervenir en el resultado.

En los pacientes diagnosticados por anamnesis, que habían presentado en su mayoría una clínica compatible con anafilaxia, la determinación de IgE específica no ha resultado determinante y sólomente uno de los pacientes presentó un resultado positivo. Esto puede ser debido a que la mayoría de los pacientes presentaban un periodo reacción-estudio superior a un año, que como algunos estudios han demostrado, es el tiempo que permite determinar anticuerpos IgE específicos en sangre periférica ¹⁰⁰. Además hay que tener en cuenta que la respuesta de los anticuerpos IgE no se mantiene a lo largo del tiempo, de esta manera el descenso o aumento de los anticuerpos puede ocurrir de meses a años después de la reacción ¹⁰⁷.

En los pacientes diagnosticados por prueba cutánea, se obtuvo un resultado positivo en un 7.7% de los pacientes. Este resultado es claramente inferior al presentado en el año 2001 por M. Blanca y colaboradores, en el que se seleccionaron a 29 pacientes con alergia selectiva a amoxicilina, diagnosticados por prueba cutánea, y donde se obtuvo una determinación de IgE específica positiva a amoxicilina en 12 de ellos (41%) ⁶⁹. En el citado estudio, la mayoría de los pacientes con resultado positivo habían presentado una clínica de anafilaxia (83%), lo cual puede ser la causa de la diferencia con nuestros resultados, donde el porcentaje de pacientes con anafilaxia fue notablemente inferior (46%). Esta diferencia ya ha sido observada en otros trabajos en los que también existe una mayor tendencia a obtener un resultado positivo en el grupo de anafilaxia que en el grupo de urticaria ¹⁰⁰.

El estudio del intervalo de tiempo transcurrido desde que los pacientes presentan la reacción hasta que se les realizó el estudio no resultó significativo para la determinación de IgE específica. Este dato concuerda con el obtenido en un estudio anterior ⁶⁹, aunque los mismos autores, en otros estudios, sí encontraron diferencias, observando que en la mitad de los pacientes diagnosticados por prueba cutánea ésta se negativizaba un año más tarde ³⁶,
¹⁰⁸.

Los trabajos que estudian el valor de las pruebas cutáneas y los estudios relacionados con los métodos de determinación de IgE específica in vitro, no son totalmente equivalentes. Así las pruebas cutáneas con MDM no

tienen un equivalente en el CAP y los pacientes con MDM positivo y BPO negativo puede que sólo tengan un BPO positivo en el inmunoanálisis ¹⁰⁸.

En los pacientes diagnosticados por administración controlada se obtuvo un resultado positivo en un 8.3% de los pacientes. Este dato es similar al encontrado por otros autores en el año 2001, donde de seis pacientes con alergia selectiva a amoxicilina comprobada por administración controlada, únicamente dos pacientes tuvieron un resultado positivo con unas cifras cercanas al punto de corte en ambos casos (0.4 KU/L) ⁷⁰.

Al valorar cuales han sido los resultados positivos se observa que no sólo se reconoce de manera específica la amoxicilina, sino que también lo son para los diferentes determinantes probados (penicilina y ampicilina). Para cada una de las tres determinaciones se valoró por separado si la edad, el sexo, la atopia, el fármaco implicado, la clínica referida, el intervalo reacción-estudio o la dosis pudieran estar relacionados no obteniéndose resultados significativos.

El aumento de la IgE específica no ha sido sólo a amoxicilina sino que se ha detectado en varios sueros a los otros derivados de la penicilina empleados. Esto se debe a que la fase sólida donde se acopla una concentración alta de haptenos, estructuras químicas relacionadas pueden dar resultado positivo sin que tenga repercusión clínica ⁶⁹.

6. Valoración de la tolerancia a cefuroxima en los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina

La reactividad cruzada entre antibióticos β -lactámicos ha sido estudiada desde hace varios años tal como está descrito en la literatura ¹⁰⁹. Especial interés tiene, en los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina, el comprobar la tolerancia no sólo a la bencilpenicilina sino también a la cefuroxima, que, por otro lado, es la cefalosporina de mayor uso en España ⁷⁵.

En este trabajo, a los 95 pacientes diagnosticados de alergia selectiva a amoxicilina se les realizó inicialmente una prueba cutánea a cefuroxima, que en todos los casos fué negativa, seguida de la administración controlada del fármaco. La dosis alcanzada en todos los casos fue la de 500 mg que es la cantidad habitualmente utilizada con este fármaco en la vía oral y ninguno de los pacientes presentó una reacción adversa, siendo por lo tanto bien tolerada por todos ellos.

El resultado hallado en nuestro estudio concuerda con el presentado por otros autores que observaron que los pacientes, con una reacción a penicilina, a los que se ha descartado la sensibilización por prueba cutánea y administración controlada, tienen un riesgo inferior a un 1% de presentar una reacción cuando se les administra una cefalosporina de segunda o tercera generación ¹¹⁰.

En los últimos años se han realizado estudios con pacientes alérgicos a cefalosporinas, para tratar de valorar el grado de selectividad que presentaban los pacientes y su reactividad cruzada con otras cefalosporinas y otras penicilinas. Así, en el año 2000, en un estudio realizado para valorar la selectividad a cefalosporinas en 30 pacientes diagnosticados de alergia inmediata a cefalosporinas por prueba cutánea, por RAST o ambos, se determinó que únicamente 4 pacientes (13.3%) tuvieron una prueba cutánea positiva y/o RAST positivo a los determinantes de la penicilina. Sin embargo, a ninguno de los otros 26 pacientes se les realizó administración controlada de penicilina o amoxicilina para confirmar su tolerancia ⁴¹.

En nuestro estudio se ha confirmado el hecho de que los pacientes con alergia a amoxicilina tienen una buena tolerancia a cefuroxima, no resultando la realización de pruebas cutáneas determinantes para el diagnóstico.

7. Valoración de la seguridad del protocolo diagnóstico propuesto

La ventaja del algoritmo diagnóstico es que, al detectar pacientes con reacciones selectivas a amoxicilina u otras penicilinas con buena tolerancia al resto de antibióticos β -lactámicos, recomienda no suprimir todo el grupo de β -lactámicos. Es decir, permite dejar alternativas adecuadas para tratar pacientes que necesitan de estos medicamentos para el tratamiento de enfermedades como son la fibrosis quística, trasplante de médula ósea o infecciones graves con microorganismos específicos. La prohibición de todo el grupo implica más riesgo que beneficio por las potenciales consecuencias adversas de infecciones no tratadas o la elección de fármacos más tóxicos.

CONCLUSIONES

1. Se ha confirmado la hipótesis principal del trabajo. Con las pruebas diagnósticas utilizadas en la práctica clínica diaria, es posible establecer en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a antibióticos β -lactámicos el diagnóstico de alergia inmediata selectiva a amoxicilina.
2. La frecuencia de pacientes con alergia inmediata selectiva a amoxicilina respecto a los pacientes con alergia cruzada ha aumentado y es previsible que esta diferencia se vaya acentuando con los años, por lo que estudios similares al realizado deben continuarse en el tiempo.
3. En la alergia inmediata selectiva a amoxicilina, las pruebas cutáneas con este fármaco han sido positivas en un porcentaje elevado de pacientes, cercano al 27%, no siendo necesaria la realización de la administración controlada de amoxicilina para alcanzar el diagnóstico, evitando así un mayor riesgo al paciente.
4. La administración controlada de amoxicilina ha sido necesaria en un porcentaje importante de pacientes, próximo al 25%, para establecer un diagnóstico certero de alergia inmediata selectiva a amoxicilina. Se podría reducir su aplicación si las pruebas cutáneas y de laboratorio utilizadas en la práctica clínica diaria permitieran confirmar un mayor número de diagnósticos.
5. La determinación de anticuerpos IgE específicos mediante el método CAP no ha resultado determinante, y aunque el factor tiempo (intervalo transcurrido entre la reacción y el estudio) podía ser una explicación al alto grado de pruebas negativas obtenidas, todo indica que esta prueba no está claramente validada en el estudio de la alergia inmediata selectiva a amoxicilina.

6. La tolerancia a cefuroxima en los pacientes con alergia inmediata selectiva a amoxicilina ha quedado demostrada en todos los casos. Esto supone que, una vez confirmada esta tolerancia, la cefuroxima puede ser una alternativa terapéutica a tener en cuenta por el facultativo a la hora de tratar una enfermedad infecciosa en un paciente con alergia inmediata selectiva a amoxicilina.

7. La seguridad del protocolo diagnóstico propuesto, realizado en fases sucesivas, ha quedado demostrada en este estudio por lo que su uso en la práctica clínica sigue siendo de gran utilidad en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183-193.
2. Blanca M, Pérez E, García J, Miranda A, Fernández J, Vega JM et al. Anaphylaxis to amoxycillin but good tolerance for benzylpenicillin. *Allergy* 1988; 43: 508-510.
3. De Haan P, De Jonge AJ, Verbrudge T, Boorsma DM. Three epitope specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 76: 42-46.
4. Blanca M, Vega JM, García J, Carmona M, Terados S, Avila M, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 475-481.
5. Torres MJ, Blanca M, Weck A, Fernández J, Demoly P, Romano A et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-972.
6. Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 42-45.
7. Fleming A. History and development of penicillin. In *Penicillin: Its Practical Application*. (Fleming A, ed). The Blakiston co, Philadelphia 1946; 1-33.
8. Florey HW. The use of micro-organisms for therapeutics purposes. *Yale J Biol Med* 1946; 19: 101-118.
9. Abraham EP. The action of antibiotics on bacteria. In *Antibiotics* (Florey HW, ed). Oxford University Press, New York 1949; 1436-1496.
10. Chain EB. The development of bacterial chemotherapy. *Antibiot Chemother* 1954; 4: 215-241.
11. Petri WA. Penicillins, cephalosporins and other β -lactams. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed (Hardman JG, Limbird LE and Goodman A, eds). McGraw-Hill, New York 2001; 1207-1236.

12. Chambers HF. Penicillins. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed (Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, eds). Churchill Livingstone, Inc, Philadelphia 2000; 261-274.
13. Abraham EP. The cephalosporins. *Pharmacol Rev* 1962; 14: 473-500.
14. Flynn EH. Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology. Academic Press, Inc, New York 1972.
15. Karchmer AW. Cephalosporins. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed (Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, eds). Churchill Livingstone, Inc, Philadelphia 2000; 274-291.
16. Rodloff AC, Goldstein E, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 916–929.
17. Chambers HF. Penicillins. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed (Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, eds). Churchill Livingstone, Inc, Philadelphia 2000; 291-299.
18. Giner S, Canos M, Rodilla F, Ferrer C. Valoración de los inhibidores de las betalactamasas. *Farm Hosp* 1996; 20: 225-235.
19. Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol* 2000; 8: 274-278.
20. Tomasz A. Penicillin-binding proteins and the antibacterial effectiveness of β -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 260-278.
21. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-540.
22. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-1160.
23. Eisen HN, Orris L, Belman S. Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med* 1952; 95: 473-478.
24. Levine BB. Immunochemical mechanisms of drug allergy. *Ann Rev Med* 1966; 17: 23-38.

25. Baldo A. Penicillins and cephalosporins as allergens, structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 744-749
26. Batchelor FR, Dewdney JM, Gazzard D. Penicillin allergy: the formation of the penicilloyl determinant. *Nature* 1965; 206: 362-364.
27. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Moscoso J, Carreira J et al. Epitope mapping of betalactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology* 1995; 97: 225-234.
28. Feinberg JG. Allergy to antibiotics I. Fact and conjecture on the sensitizing contaminants of penicillins and cephalosporins. *Int Arch Allergy* 1968; 33: 439-443.
29. Pham NH, Baldo BA. β -lactam drug allergens. Fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies. *J Molec Recogn* 1996; 9: 287-296
30. Nagakura N, Shimizu T, Masuzawa T, Yanagihara Y. Anti-cephalexin monoclonal antibodies and their cross-reactivities to cepheids and penams. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93: 126-132.
31. Perkins RL, Saslaw S. Experiences with cephalotin. *Ann Int Med* 1966; 64: 13-24.
32. Assem ESK, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man II. The immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins. *Immunology* 1974; 27: 255-269.
33. Pedersen-Bjergaard J. Cephalotin in the treatment of penicillin sensitive patients. *Acta Allergol* 1967; XXII: 299-306.
34. Kishiyama JL, Adelman DC. The cross-reactivity and immunology of β -lactam antibiotics. *Drug Safety* 1994; 10: 318-327.
35. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D et al. Allergic reactions to β -lactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994; 49: 108-113.
36. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 671-677.

37. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernández G, Cuesta J, de las Heras M et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996; 51: 383-386.
38. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De las Heras M, LLuch-Bernal M, Bombín C et al. Lack of allergenic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 438-443.
39. Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J. β -lactam allergenic determinants: fine structural recognitions of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalotin. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1644-1650.
40. Romano A, Quarantino D, Aimone-Gastin I, Mayorga C, Papa G, Venuti A et al. Cephalosporin allergy: characterization of unique and cross-reacting cephalosporins antigens. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997; 10: 187-191.
41. 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: 1177-1183.
42. Hamilton-Miller JMT, Newton GGF, Abraham EP. Products of aminolysis and enzymic hydrolysis of the cephalosporins. *Biochem J* 1970; 116: 371-384.
43. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-215.
44. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Gueant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007; 146: 266-269.
45. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006; 354: 2835-2837.
46. Zhao Z, Baldo BA, Baumgart KW, Mallon DFJ. Fine structural recognition specificities of IgE antibodies distinguishing amoxicilloyl and amoxicillanyl determinants in allergic subjects. *J Mol Recognit* 2001; 14: 300-307.

47. Blanca M, Vega JM, García J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 407-415.
48. Terrados S, Blanca M, García J, Vega JM, Torres MJ, Carmona MJ et al. Non-immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995; 50: 563-567.
49. Juhlin L, Wide L. Detection of penicillin allergy by radioallergosorbent test. *Lancet* 1979; 2: 261.
50. Basomba A, Villalmanzo IG, Campos A, Pelaez A, Berglund A. IgE antibodies against penicillin as determined by Phadebas RAST. *Clin Exp Allergy* 1979; 9: 515-525.
51. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, Terrados S, Moya C, Pérez E et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1995; 108: 74-81.
52. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 57: 37-40.
53. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
54. Gell PGH, Coombs RRA. The Classification of Allergic Reactions Underlying Disease. *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell, Oxford 1963; 317-337.
55. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In Middleton's *Allergy Principles and Practice*. 7th ed. (N. Franklin Adkinson et al eds). Mosby, Philadelphia 2009; 1063-1081.
56. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584-591.
57. Johansson SGO, Hourihane JCB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for Allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.

58. Barband A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.
59. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for study of allergy. In Middleton`s Allergy Principles and Practice. 7th ed. (N. Franklin Adkinson et al eds). Mosby, Philadelphia 2009; 1267-1279.
60. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
61. Sullivan TJ, Wedner J, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-180.
62. Romano A, Quarantino D, Venemalm L, Torres MJ, Venuti A, Blanca M. A case of IgE mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1113-1114.
63. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-856.
64. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general conditions. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
65. Bernstein L, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz MS. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
66. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1234-1242.
67. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med* 1968; 279: 678-679.
68. Drain KL, Volcheck GW. Preventing and managing drug-induced anaphylaxis. *Drug Safety* 2001; 24: 843-853.
69. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya C, Rodríguez JL et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxicilloyl

- and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-870.
70. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy* 2007; 62: 47-52.
71. Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daures JP et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999; 54: 500-506.
72. De Weck AL, Sanz ML. Cellular Allergen Stimulation Test (CAST) 2003, a review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 253-273.
73. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-286.
74. Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, Gaouar H, Autegarden JE, Leynadier F et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 921-928.
75. Lázaro E, Abajo F. Uso de antibióticos en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS).
<http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/uso-antibioticos-oct07.pdf>.
76. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
77. Ruano FJ, Quintana M, Garcimartín M, Amores A, Canto G. Amoxicillin selective reactors. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org* 2005; S1: 163-164.
78. Ruano FJ, Hidalgo AC, Casasnovas P, Rico P, Cárdenas R, Canto G, et al. Prevalence of drug sensitization in a one-year period in a referral hospital. *Allergy* 2003; 58: 342.

79. Ruano FJ, Amores A, Fernández-Ruiz N, Allen E, Feliu A, Canto G. Test de provocación a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 253-254.
80. Ruano FJ, Amores A, Mielgo R, Hidalgo AC, Canto G, Rodríguez J. Pruebas diagnósticas en alergia a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 355-356.
81. Ruano FJ, Amores A, Mielgo R, Fernandez J, Canto G, Rodríguez J. Valoración clínica del CAP en el estudio de alergia a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 356-357.
82. Ruano FJ, Amores A, Casasnovas P, Ortega C, Rico P, Canto G. Pruebas cutáneas en alergia a β -lactámicos. *Alergol e Inmunol Clínica* 2004; 19: 356.
83. Rebelo E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Immunol* 2005; 5: 309-316.
84. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001; 1: 305-310
85. Gomes E, Cardoso MF, Praza F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-1601.
86. Solenski R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 329-333.
87. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzypenilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1314-1316.
88. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 185–190.
89. De Shazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-1906.
90. Barranco P, López Serrano C. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 61-62.

91. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 813–817.
92. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567–572.
93. Apter A, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 152-158.
94. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer J et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990; 45: 236-239.
95. Antúnez C, Fernández T, Blanca-López N, Torres MJ, Mayorga C, Canto G et al. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy* 2006; 61: 940-946.
96. Lieberman P, Camargo C, Bohlke K, Jick H, Miller R, Sheikh A et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Epidemiology of anaphylaxis working group. *Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 97: 596-602.
97. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugue P, Friedmann PS et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
98. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, De Weck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 166-173.
99. Benjamin BI, Wong MD, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 169-174.
100. Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, Rodríguez JL, Juárez C, Romano A, et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999; 54: 936-943.

101. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, De Ramón E et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactams antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-924.
102. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 363-365.
103. Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factors analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 466-468.
104. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy* 2002; 57: 1151-1158.
105. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: Multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1111-1115.
106. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzmán AE, Cornejo-García JA, Juárez C et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 270-276.
107. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science* 2002; 298: 2199-2202
108. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, Rodríguez-Bada JL, Gómez E, Canto G et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 242-248.
109. Adkinson NF. Beta-lactam crossreactivity. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 37-40.
110. Solenski R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 201-220.