



## TESIS DOCTORAL

# IMPACTO DE LA ALERGIA A LA PENICILINA EN LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS A TRAVÉS DEL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS

**Autora:**

Montserrat Pérez Encinas

**Directores:**

Dr. Miguel Ángel Tejedor Alonso

Dra. Susana Lorenzo Martínez

Dr. Juan Emilio Losa García

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud  
Escuela Internacional de Doctorado

**2022**



# AGRADECIMIENTOS

- A mis directores, el Dr. Miguel Ángel Tejedor Alonso por su generosidad y accesibilidad, por el tiempo infinito que me ha dedicado y por contagiarme su entusiasmo por el análisis de los datos. A la Dra. Susana Lorenzo Martínez por su apoyo, asesoramiento incondicional, por sus críticas constructivas y por sus palabras de ánimo y amistad. Y al Dr. Juan Emilio Losa García por la oportunidad que me ofreció para realizar esta investigación, por su exigencia, meticulosidad y sus valiosas aportaciones.
- A los coordinadores del Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos, por darme la oportunidad para hacer el Doctorado y por toda la ayuda y formación que he recibido.
- A los profesionales de los hospitales del Sistema Nacional de Salud por la codificación de los registros hospitalarios, y a la Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria por haber facilitado los datos del CMBD. Mención especial a Dña. María del Carmen Morales Catalán, del Departamento de codificación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
- A Dña. Elia Pérez Fernández, por estar siempre disponible para la resolución de las dudas asociadas al análisis estadístico de los datos.
- Al Dr. Stefan Walter, in memoriam, del Departamento de Medicina y Salud Pública, de la Universidad Rey Juan Carlos por su ayuda en el manejo de los datos.
- A mis jefes y tutores a lo largo de mi trayectoria profesional, por todo lo que me han transmitido y he aprendido de ellos, Alfonso Domínguez Gil-Hurlé, M<sup>a</sup> Victoria Calvo, Soledad Del Tánago del Río.
- A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, adjuntos, residentes, enfermeros, auxiliares, técnicos, administrativos, celadores, por todo lo que hemos compartido durante tantos años, y por haber construido una Farmacia en la que el protagonista es el paciente.
- A mi madre, por inculcar a sus hijos, el esfuerzo y el interés por la formación y educación.
- A mi familia, por su apoyo y el tiempo cedido a favor de esta Tesis Doctoral.



***"Los fracasos son también útiles, porque, bien analizados, pueden conducir al éxito".***

Alexander Fleming, 1881 – 1955



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>1</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>4</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	<b>5</b>
<b>COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES EXTRAIDAS DE LA TESIS</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>16</b>
<b>1.1. Reacciones adversas a medicamentos</b>	<b>16</b>
1.1.1. Definición y epidemiología	16
1.1.2. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos	18
<b>1.2. Reacciones alérgicas a medicamentos</b>	<b>20</b>
1.2.1. Definición y epidemiología	20
1.2.2. Clasificación de las reacciones alérgicas a medicamentos	21
1.2.3. Factores de riesgo de las reacciones alérgicas a medicamentos	22
1.2.4. Fármacos implicados en las reacciones alérgicas a medicamentos	24
<b>1.3. Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a antibióticos</b>	<b>27</b>
1.3.1. Definición y epidemiología	27
1.3.2. Clasificación de las reacciones alérgicas y manifestaciones clínicas de la alergia a antibióticos	29
1.3.3. Antibióticos que pueden causar reacciones alérgicas	30
<b>1.4. Alergia o hipersensibilidad a betalactámicos</b>	<b>31</b>
1.4.1. Estructura química de los antibióticos betalactámicos	31
1.4.2. Clasificación de los antibióticos betalactámicos	32
1.4.3. Reactividad cruzada de los antibióticos betalactámicos	35
1.4.4. Epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a penicilinas	37
1.4.5. Mecanismos inmunológicos de las reacciones de hipersensibilidad a penicilinas	38
1.4.6. Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad a penicilinas	39
<b>1.5. Evaluación de la alergia a penicilinas como parte de la optimización del tratamiento antibiótico</b>	<b>39</b>
<b>1.6. Clasificación Internacional de las Enfermedades</b>	<b>41</b>
1.6.1. Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9ª Revisión	42
1.6.2. Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10ª Revisión	43
1.6.3. Codificación de las alergias a fármacos	43
1.6.4. Codificación de las enfermedades infecciosas	45
<b>1.7. El Conjunto Mínimo Básico de Datos</b>	<b>45</b>
1.7.1. Grupos Relacionados con el Diagnóstico	46

1.7.2. Limitaciones y fortalezas del Conjunto Mínimo Básico de Datos	48
1.8. Utilización de índices de comorbilidad	48
1.9. Justificación del Proyecto de Investigación	53
<b>2. HIPÓTESIS</b>	<b>58</b>
2.1. Hipótesis conceptual	58
2.2. Hipótesis operacional	58
2.3. Hipótesis estadística	58
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>62</b>
3.1. Objetivo Principal	62
3.2. Objetivos secundarios	62
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>66</b>
4.1. Diseño del estudio	66
4.2. Lugar del estudio	66
4.3. Sujetos del estudio	66
4.4. Variables del estudio	66
4.4.1. Variable principal	66
4.4.2. Variables secundarias	67
4.4.3. Variables de registro	67
4.5. Análisis de costes	69
4.6. Plan de Trabajo y Recogida de Datos	70
4.7. Análisis estadístico	73
4.8. Consideraciones éticas	74
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>78</b>
5.1. Prevalencia de la codificación de la alergia a la penicilina	78
5.2. Análisis descriptivo del estudio	83
5.2.1. Edad, sexo y Categoría Diagnóstica Mayor	84
5.2.2. Diagnósticos secundarios	86
5.2.3. Comorbilidad	87
5.2.4. Año de alta hospitalaria	88
5.2.5. Diagnósticos de tipo infeccioso	88
5.3. Estancia hospitalaria	89
5.3.1. Análisis crudo	89
5.3.2. Análisis univariante	90
5.3.3. Análisis multivariante	93
5.4. Mortalidad	94
5.4.1. Análisis crudo	94
5.4.2. Análisis multivariante	94



5.5. Análisis en el subgrupo de hospitalizaciones con códigos CIE-9-MC de tipo infeccioso	95
5.5.1. Análisis descriptivo	95
5.5.2. Análisis de las variables de resultado	96
5.6. Análisis en poblaciones específicas	99
5.6.1. Hospitalizaciones incluidas en la Categoría Mayor Diagnóstica 14 – embarazo, parto y puerperio	99
5.6.2. Hospitalizaciones con y sin registro de intervención quirúrgica	99
5.7. Análisis de resultados por Comunidad Autónoma	102
5.8. Infección por <i>Clostridium difficile</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina y Enterococos resistente a vancomicina.	110
5.9. Exceso de estancia hospitalaria	113
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>118</b>
6.1. Prevalencia de la codificación de la alergia a penicilinas	118
6.2. Principales hallazgos del estudio	120
6.3. Análisis de la infección por <i>Clostridium difficile</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina y enterococos resistente a vancomicina	132
6.4. Impacto económico de la etiqueta de la alergia a la penicilina	134
6.5. Implicaciones de los resultados para la práctica clínica	135
6.5.1. Proceso de desetiquetado de la alergia a penicilinas	135
6.5.2. Mejoras en la codificación en el CMBD	138
6.6. Limitaciones y fortalezas	139
6.7. Líneas de investigación futuras	140
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>146</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>150</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>168</b>



# ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Resultados de los estudios multicéntricos realizados en España sobre eventos adversos en distintos ámbitos.

**Tabla 2.** Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos.

**Tabla 3.** Clasificación y características de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

**Tabla 4.** Factores de riesgo relacionados con las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

**Tabla 5.** Grupos farmacológicos más frecuentes responsables de reacciones alérgicas.

**Tabla 6.** Rango de códigos de las enfermedades para cada una de las secciones de acuerdo con la CIE-9-MC.

**Tabla 7.** Códigos asociados a historia de alergia a agentes medicamentosos u a otros tipos de alergia no medicamentosa.

**Tabla 8.** Comorbilidades del Índice de Charlson y puntuación asignada por enfermedad.

**Tabla 9.** Comorbilidades del Índice de Elixhauser y códigos de la CIE-9-MC asociados.

**Tabla 10.** Puntuación de Elixhauser modificada por Van Walraven.

**Tabla 11.** Descripción de las variables de registro y las calculadas del estudio.

**Tabla 12.** Clasificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud por la clasificación del número de camas hospitalarias.

**Tabla 13.** Clasificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud por la clasificación - Cluster (conglomerado).

**Tabla 14.** Prevalencia de codificación de la alergia a penicilina por año de alta hospitalaria.

**Tabla 15.** Codificación de la alergia a penicilina de acuerdo con las características demográficas, administrativas y clínicas.

**Tabla 16.** Codificación de la alergia a penicilina de acuerdo con el servicio clínico que genera el alta hospitalaria.

**Tabla 17.** Características demográficas y clínicas en adultos con y sin código de alergia a la penicilina.

**Tabla 18.** Distribución de las hospitalizaciones con y sin etiqueta en función del año del alta hospitalaria.

**Tabla 19.** Enfermedades infecciosas según localización en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

**Tabla 20.** Segmentación de las hospitalizaciones según el Índice de Elixhauser Van Walraven.

**Tabla 21.** Análisis univariante para la estancia hospitalaria para cada uno de los estratos del Índice de Elixhauser.

**Tabla 22.** Análisis univariante para la estancia hospitalaria para cada uno de los cinco periodos del año del alta hospitalaria.

**Tabla 23.** Segmentación de las hospitalizaciones de acuerdo con la estancia hospitalaria

**Tabla 24.** Análisis ajustado para mortalidad por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria.

**Tabla 25.** Características demográficas y clínicas de los pacientes adultos hospitalizados con al menos un diagnóstico infeccioso con o sin etiqueta de alergia a penicilina.

**Table 26.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria y la mortalidad por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria en las hospitalizaciones con al menos un código de tipo infeccioso.

**Tabla 27.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria para las infecciones más prevalentes.

**Tabla 28.** Características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones incluidas en la Categoría Diagnóstica Mayor 14 con y sin la etiqueta de alergia a penicilina.

**Tabla 29.** Características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones de tipo quirúrgico y de tipo médico, con y sin la etiqueta de alergia a penicilina.

**Tabla 30.** Análisis crudo de la estancia hospitalaria y la mortalidad de los episodios quirúrgicos y médicos con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

**Tabla 31.** Análisis crudo de la estancia hospitalaria por comunidad autónoma, en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

**Tabla 32.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Élixhauser y año de alta hospitalaria por comunidad autónoma.

**Tabla 33.** Características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones con infección por *C. difficile*.

**Tabla 34.** Estancia hospitalaria y mortalidad de las hospitalizaciones con y sin infección por *C. difficile*.

**Tabla 35.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria y la mortalidad por las covariables: infección por *C. difficile*, etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, comorbilidad y año de alta hospitalaria.

**Tabla 36.** Estimación del exceso de la estancia hospitalaria y del gasto evitable derivado para cada una de las categorías de hospitales durante los años 2014-2015.

# ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Medicamentos causantes de las reacciones que motivaron las consultas médicas.

**Figura 2.** Clasificación de las reacciones adversas a antibióticos.

**Figura 3.** Estructura química de los antibióticos betalactámicos.

**Figura 4.** Tasa de reactividad cruzada entre los distintos grupos de antibióticos betalactámicos.

**Figura 5.** Representación de la fuente de los datos principales del estudio.

**Figura 6.** Representación de la fuente de los datos para el cálculo de la prevalencia de la codificación de la alergia a la penicilina.

**Figura 7.** Prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina por Comunidad Autónoma.

**Figura 8.** Correlación entre la prevalencia de la etiqueta de la alergia a la penicilina y el rango de edad de los pacientes por comunidad autónoma.

**Figura 9.** Distribución de las hospitalizaciones con y sin etiqueta en función del número de diagnósticos secundarios.

**Figura 10.** Distribución de las hospitalizaciones con y sin etiqueta en función de cada morbilidad del Índice de Elixhauser.

**Figura 11.** Mediana de la estancia hospitalaria en los dos grupos del estudio, sin etiqueta de alergia a penicilina y con etiqueta de alergia a penicilina.

**Figura 12.** Análisis univariante de la estancia hospitalaria para cada una de las covariables.

**Figura 13.** Factores de riesgo asociados con la estancia hospitalaria. Resultados del análisis multivariante.

**Figura 14.** Mortalidad intrahospitalaria por comunidad autónoma en los grupos con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

# LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAAAI: *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*

AHFS: Servicio de Información del Listado de Medicamento de los Hospitales Americanos

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

CCAA: Comunidades autónomas

CDM: Categoría Diagnóstica Mayor

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, Undécima Revisión

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CMBDH: Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CSACI: *Canadian Society Allergy and Clinical Immunology*

DDD: Dosis Diaria Definida

DE: Desviación Estándar

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EBV: Virus de Epstein-Barr

EEUU: Estados Unidos

EMESS: Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

EMRAM: *Electronic Medical Record Adoption Model*

GERAP: *Groupe d'Étude des Réactions Anaphylactoïdes Périopératoires*

GRD: Grupos Relacionados con el Diagnóstico

GRD-AP: Grupos Relacionados con el Diagnóstico – *All Patients*

h: hora

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

IC: Intervalo de confianza

ICD. infección por *Clostridium difficile*

IgE: Inmunoglobulina tipo E

IgG: Inmunoglobulina tipo G

IgM: Inmunoglobulina tipo M

INE: Instituto Nacional de Estadística  
MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
NET: Necrólisis epidérmica tóxica  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OR: *Odd Ratio*  
PIB: Producto Interior Bruto  
PROA: Programas de Optimización de uso de Antmicrobianos  
RAM: Reacción Adversa a Medicamentos  
RHS: Reacción de hipersensibilidad  
RIC: Rango Intercuartílico  
SCAR: Reacción Adversa Grave  
SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica  
SNS: Sistema Nacional de Salud  
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
VRE: *Enterococcus* sp. resistente  
WAO: *World Allergy Organization*



## COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES EXTRAIDAS DE LA TESIS

### Publicación:

Pérez-Encinas M, Lorenzo-Martínez S, Losa-García JE, Walter S, Tejedor-Alonso MA. Impact of Penicillin Allergy Label on Length of Stay and Mortality in Hospitalized Patients through a Clinical Administrative National Dataset. Int Arch Allergy Immunol 2022; 183: 498-506. <https://doi.org/10.1159/000520644>

### Comunicación:

Pérez Encinas M, Prieto Callejero A, Lorenzo Martínez S, Tejedor Alonso MA, Losa García JE. Impacto de la etiqueta “alergia a penicilina” en pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna. 64 Congreso de la SEFH, Sevilla 2019.



# RESUMEN





## RESUMEN

### ANTECEDENTES

La prevalencia de alergia a penicilinas, aunque resulta difícil conocer el valor real, se considera elevada. Globalmente, alrededor del 10% de la población adulta en los países desarrollados se catalogan como alérgicos a la penicilina y hasta un 15% y un 25% en los pacientes hospitalizados. A pesar de ello, cuando se hace un estudio alergológico entre un 80% y 90% de los pacientes que tienen el diagnóstico de sospecha de alergia a betalactámicos, resulta ser negativo, etiquetándoles erróneamente “alérgicos a la penicilina”. Por este motivo existe una importante prescripción de antibióticos de segunda línea o antibióticos alternativos en este grupo de pacientes con consecuencias negativas.

Aunque existen estudios epidemiológicos, a nivel internacional, sobre incidencia de sospecha de alergia a antibióticos y en especial a betalactámicos en pacientes hospitalizados, no existe ninguno en nuestro país que utilizando el registro nacional Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), permita conocer el efecto del etiquetado de un paciente como alérgico a penicilinas sobre el consumo de recursos hospitalarios.

### HIPÓTESIS

El etiquetado del paciente como alérgico a penicilinas genera efectos negativos para el paciente hospitalizado y para el sistema de salud, desde un punto de vista económico y de morbimortalidad.

### OBJETIVO

Determinar el efecto de la alergia a penicilinas en la estancia hospitalaria en pacientes adultos hospitalizados y en la mortalidad intrahospitalaria, a nivel nacional.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio epidemiológico observacional de caso-control, anidado en una cohorte y de carácter retrospectivo de pacientes adultos dados de alta en el Sistema Nacional de Salud entre el 1 de enero de 2006 y 31 de diciembre de 2015 utilizando el registro administrativo de CMBD. Se define caso como aquel episodio de hospitalización que contiene como diagnóstico secundario en su CMBD al alta hospitalaria el código descrito

como - Alergia a penicilina - V14.0 (Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica, CIE-9-MC). Para la selección de controles se tomó una muestra aleatoria ajustada de la cohorte total.

Se comparó la estancia hospitalaria y la mortalidad de los episodios de hospitalización que contenían el código V14.0 en alguno de los 14 diagnósticos secundarios frente a los episodios que no contenían dicho código. La influencia de las comorbilidades en cada hospitalización se determinó aplicando el Índice de Elixhauser a cada registro. Varios modelos de regresión multivariantes analizaron la influencia de la etiqueta de la alergia a penicilina, junto con las covariables comorbilidad, edad, sexo femenino y el año del alta hospitalaria. Se realizó también el análisis con el subgrupo de episodios de hospitalización que contenían al menos un código CIE-9-MC asociado a un síndrome o enfermedad infecciosa, y con los subgrupos de los episodios médicos y de los quirúrgicos y en cada una de las comunidades autónomas.

Paralelamente, al disponer de todos los episodios de hospitalización con el código V14.0 (alergia a penicilina) y el total de datos agregados manejables en la base de datos de CMBD publicada en el Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad y de acuerdo con las variables disponibles, se calculó la prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina durante el periodo 2006 a 2015.

Los datos se han analizado con el programa estadístico Stata MP© ver 16.0.

## RESULTADOS

El número de hospitalizaciones en España registradas en el CMBD durante el periodo 2006 a 2015 fue 36.856.032, de las cuales 981.291 incluían el código alergia a penicilina V14.0. El porcentaje de registros con el código V14.0 fue 2,63% del total de hospitalizaciones durante dicho periodo. Respecto a la distribución de la codificación de la alergia a la penicilina por comunidad autónoma los porcentajes oscilaron desde 1,22% en la ciudad de Melilla o 1,41% en la comunidad del País Vasco, a 3,32% en el Principado de Asturias. La mediana del porcentaje de etiqueta de alergia por comunidad autónoma fue 2,45 (IQR: 1.88–3.01,  $p < 0.001$ ).

Los pacientes adultos con la etiqueta de alergia a penicilina fueron significativamente mayores que los pacientes sin ella, con una mediana de 70 años [rango intercuartílico

(RIC 51-80), frente a 63 años (RIC: 40-77)], y una mayor proporción de mujeres en el grupo con etiqueta (61,40% vs 53,84%,  $p < 0,001$ ). La comorbilidad, expresada a través del Índice de Elixhauser, fue superior en el grupo de hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina. En el análisis crudo, la mediana de la estancia hospitalaria en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia fue 5 (RIC: 2-9) significativamente superior al grupo sin dicha etiqueta 4 (RIC: 2-9). El análisis multivariante demostró un incremento en la estancia hospitalaria debido a la etiqueta alergia a penicilina [OR (*Odds Ratio*) (intervalo de confianza IC95%): 1,061 (1,057 – 1,065)].

Respecto a la influencia de la etiqueta de la alergia a la penicilina en la mortalidad intrahospitalaria, no se encontraron tasas más altas de mortalidad ni en el análisis crudo ni en los análisis multivariantes realizados [OR (IC95%): 0,834 (0,825 – 0,844)].

El 34,04% de las hospitalizaciones con la etiqueta de alergia a la penicilina incluían un diagnóstico de tipo infeccioso frente al 30,01% en el grupo sin etiqueta,  $p < 0,001$ . Globalmente en el análisis en este subgrupo no se encontró una mayor estancia hospitalaria en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina, pero si en algunas categorías infecciosas, como en las infecciones gineco-obstétricas [OR: 1,156 (IC95%: 1,127 – 1,186)] y en las infecciones asociadas a nariz, garganta y oído [OR: 1,236 (IC95%: 1,135 – 1,347)].

Respecto al análisis por tipo de ingreso, quirúrgico o médico, el modelo de regresión logística multivariante demostró que esta etiqueta incrementaba la estancia hospitalaria [OR: 1,085 (95% IC: 1,077– 1,093)] en los quirúrgicos y [OR 1,050, (95% IC: 1,045– 1,055)] en los médicos.

El análisis crudo por comunidad autónoma reveló una mayor estancia hospitalaria en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina en la mitad de las regiones: Andalucía, Aragón, Asturias, comunidad de Valencia, Extremadura, Galicia, Murcia, Navarra, País Vasco, y en la ciudad de Melilla. Por otra parte, en las Comunidades de Cataluña y Madrid la estancia hospitalaria resultó ser inferior en el grupo con sospecha de alergia a penicilina. Tras ajustar por las covariables mediana de edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria, se identificó una prolongación de la estancia atribuible a la etiqueta de alergia a penicilina en 13 Comunidades y en las ciudades de Ceuta y Melilla. En la Comunidades de Madrid, Cantabria y la Rioja no se



encontró diferencia en la estancia hospitalaria entre el grupo con y sin etiqueta. Por el contrario, en la Comunidad de Cataluña la estancia hospitalaria resultó inferior en el grupo con etiqueta.

Globalmente, la diferencia encontrada en la estancia hospitalaria entre las hospitalizaciones de pacientes adultos con y sin etiqueta de alergia a penicilinas, sobre una base de 969.916 ingresos con etiqueta de alergia en 10 años, generaría 96.991 días de exceso de estancia hospitalaria.

### **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio, la prevalencia de la etiqueta de la alergia a penicilina en pacientes hospitalizados, utilizando el CMBD, es baja (inferior al 3%), con diferencias significativas entre comunidades autónomas. Las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina se asociaron con una mayor estancia hospitalaria, sin embargo, estos pacientes no parecían mostrar una mayor mortalidad. El etiquetado incorrecto de la alergia a penicilina parece tener un impacto en los recursos sanitarios.

**Palabras Clave:** alergia a penicilina, estancia hospitalaria, conjunto mínimo básico de datos, recursos sanitarios.

# INTRODUCCIÓN







# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Reacciones adversas a medicamentos

### 1.1.1. Definición y epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS,) en los años 70, definió Reacción Adversa a Medicamentos (RAM): como *“todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica”*<sup>(1)</sup>.

Con el paso del tiempo esta inicial definición de RAM por la OMS se ha ido ampliando. Así, con el Real Decreto 1334/2007 se añadieron a la definición de RAM todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y los efectos adversos causados por errores de medicación, excepto los derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento<sup>(2)</sup>. Posteriormente el Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, actualiza la definición de reacción adversa a: *“cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”*<sup>(3)</sup>, incorporando las novedades introducidas por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo<sup>(4)</sup>. Conforme a esta última definición de reacción adversa, los eventos adversos prevenibles, también llamados errores de medicación, se consideran en la actualidad reacciones adversas a medicamentos.

Las RAM a fármacos se han asociado a mayor morbilidad y aumento de costes sanitarios. Entre el 3% y el 7% de los ingresos hospitalarios en Estados Unidos (EEUU), el motivo principal del ingreso puede atribuirse a una RAM, y éstas alcanzan al 10-20% de los pacientes en los hospitales<sup>(5)</sup>. En el estudio nacional ENEAS realizado en 2005 en 24 hospitales españoles, sobre los efectos adversos asociados a la hospitalización, las RAM representaron el 37,4% del total de eventos adversos detectados<sup>(6)</sup>. En el ámbito de cuidados intensivos en los hospitales, entre los incidentes sin daño registrados, la causa más frecuente fue la medicación (31,2%)<sup>(7)</sup>.

Según Taché et al.<sup>(8)</sup> en una revisión sistemática en el medio ambulatorio publicada en el año 2011, la prevalencia de RAM fluctuó entre 2,8 y 34,7%, mediana 12,8% (RIC: 5,5-24,5), con gran variabilidad en función del tipo de estudio, prospectivo o retrospectivo. Igualmente, en el medio ambulatorio, el estudio APEAS en 48 centros de salud de España determinó que el 10% de los pacientes experimentaron algún evento adverso y de éstos, los eventos adversos relacionados con la medicación eran los más frecuentes, y estaban implicados en casi la mitad de los casos detectados<sup>(9)</sup>. Finalmente, en el entorno de las urgencias hospitalarias los eventos adversos relacionados con la medicación alcanzaron el 24,1% del total de eventos adversos (7,2%), según refiere el estudio EVADUR <sup>(10)</sup>.

Los resultados de varios estudios multicéntricos españoles que analizaron la frecuencia y los eventos adversos en distintos ámbitos (hospitalización, atención primaria, cuidados intensivos, urgencias) se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Resultados de los estudios multicéntricos realizados en España sobre eventos adversos en distintos ámbitos (adaptado de Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud <sup>(11)</sup>).

Estudio	Año	Ámbito	Eventos adversos (%)	Eventos adversos por medicamentos (% respecto al total)
ENEAS <sup>(6)</sup>	2005	24 hospitales	9,3	37,4
APEAS <sup>(9)</sup>	2007	48 centros de Atención Primaria	10,11	47,8
SYREC <sup>(7)</sup>	2007	79 UCI /76 hospitales	33,1	1,6
EVADUR <sup>(10)</sup>	2009	21 servicios de Urgencias España	7,2	24,1

- **ENEAS:** Estudio Nacional de Eventos Adversos relacionados con la hospitalización.
- **APEAS:** Estudio de Eventos Adversos en Atención Primaria.
- **SYREC:** Estudio de Seguridad y Riesgo en el Enfermo Crítico.
- **EVADUR:** Eventos Adversos en Urgencias.

Acerca del tipo de RAM más frecuentes, también se observan diferencias en función del entorno en el que se ha realizado el estudio. Así en los pacientes ambulatorios, según el

estudio APEAS, las náuseas, vómitos y diarrea representaron el 10,5% del total de eventos adversos, y el 5,3% las erupciones cutáneas<sup>(9)</sup>. A nivel hospitalario, los trastornos digestivos se presentan también como los más frecuentes, no obstante se suman otras RAM como aumento de la tensión arterial, disfunción renal, hemorragia digestiva, hipo e hiperglucemia así como reacciones alérgicas, siendo la mayoría de prevenibles <sup>(6,12)</sup>.

### **1.1.2. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos**

Actualmente dos sistemas de clasificación de RAM son comúnmente utilizados. En el año 1991, los autores británico Rawlins y Thomson diferencian dos tipos de reacciones adversas <sup>(13)</sup>:

1. Tipo A o predecibles, relacionadas con el mecanismo de acción y en consecuencia asociadas con un aumento de la acción farmacológica del fármaco. Es de esperar su presencia en cada individuo tratado, su frecuencia es relativamente alta, generalmente de carácter leve y dependiente de la dosis.
2. Tipo B o impredecibles, de mecanismo desconocido, de baja incidencia, en su mayoría graves y dosis-independiente. Dentro de este grupo se encuentran las de tipo idiosincrásico y las de tipo inmunológico.

Si bien esta clasificación se ha utilizado durante mucho tiempo, a veces no resulta fácil clasificar una RAM en uno de los dos tipos. Posteriormente se han ido añadiendo gradualmente otros tipos, tipo C (*chronic*), relacionadas con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa del fármaco, tipo D (*delayed*) que se detectan tiempo después de haber tomado el fármaco y tipo E (*end of use*), que se manifiestan una vez suspendido el fármaco <sup>(14)</sup>.

En la tabla 2 se resume la clasificación de las RAM de acuerdo a Rawlins y Thomson, adaptada con las incorporaciones de Edwards y Aronson <sup>(13,14)</sup>.



**Tabla 2.** Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (adaptado de Rawlins y Thomson, y modificaciones de Edwards y Aronson <sup>(13,14)</sup>).

Tipo de RAM	Características	Ejemplos
A - <i>Augmented</i>	En relación con el mecanismo de acción Habitualmente predecibles Frecuencia alta De carácter leve Dependiente de la dosis	Somnolencia por antihistamínicos no selectivos Hiperpotasemia por IECA Bradicardia por propranolol Sangrado intestinal por AINE
B - <i>Bizarre</i>	No relacionadas con el mecanismo de acción No se pueden predecir De baja incidencia En su mayoría graves Generalmente no dependiente de la dosis	Agranulocitosis por metamizol Anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6PDH (sulfamidas, primaquina) Shock anafiláctico por penicilina
C - <i>Chronic</i>	Se relacionan con la dosis y con la duración del tratamiento (dosis acumulada)	Osteoporosis por corticoides Fibrosis pulmonar por amiodarona Cardiotoxicidad por antraciclinas
D - <i>Delayed</i>	Aparecen tiempo después de tomar un fármaco A menudo relacionadas con el tiempo y la dosis Poco frecuentes	Melanoma por fingolimod
E - <i>End of use</i>	Poco frecuentes Tras la retirada o suspensión del fármaco	Retirada de opioides

RAM: Reacción adversa a medicamento; G6PDH: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Aronson y Ferner en 2003 publicaron un sistema de clasificación basado en la relación de dosis del fármaco, la relación del tiempo y la susceptibilidad del paciente, con una aproximación tridimensional (Systema DoTS)<sup>(15)</sup>.

A modo de ejemplo:

Anafilaxis debida a penicilina

**Do**— *hypersusceptibility*

**T**—*first dose*

**S**—*not understood; requires previous sensitisation*

## 1.2. Reacciones alérgicas a medicamentos

### 1.2.1. Definición y epidemiología

Las reacciones adversas de hipersensibilidad o reacciones alérgicas se incluyen dentro de las reacciones tipo B, propuestas por Rawlins y Thomsson, reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico<sup>(13)</sup>. Dos teorías explican como una sustancia de bajo peso molecular como son la mayoría de los medicamentos, son capaces de estimular la respuesta inmune<sup>(16)</sup>:

- a) Hipótesis del hapteno: el medicamento se une a una proteína transportadora como puede ser la albúmina formando un complejo hapteno-carrier. Posteriormente el complejo es procesado por células presentadoras de antígeno y presentadas a las células T.
- b) Hipótesis interacción farmacológica: complementaria de la anterior mediante la cual ciertos medicamentos se pueden unir a la superficie de los receptores, como el complejo de histocompatibilidad o los receptores de las células T, esta estructura modificada es reconocida por otras células del sistema adaptativo.

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) define la hipersensibilidad a medicamentos como el conjunto de síntomas o signos objetivamente reproducibles, iniciados por la exposición a un medicamento que es tolerado en sujetos normales<sup>(17)</sup>.

La prevalencia de las reacciones alérgicas a medicamentos no es bien conocida debido a la continua ampliación del arsenal terapéutico, a la incorporación de la innovación y al aumento general del consumo de fármacos. Es conocido que las reacciones alérgicas representan una fracción reducida de las reacciones adversas a fármacos. Varios estudios indican que las reacciones alérgicas representan del 5 al 10% de las RAM<sup>(18)</sup>. No obstante, la mayoría de los estudios se han enfocado en el entorno hospitalario por lo que es difícil cuantificar la prevalencia real.

En cualquier caso, en el estudio Alergológica 2015, con 2.914 pacientes atendidos en las consultas de Alergia de los hospitales españoles, la consultas por hipersensibilidad a fármacos representaron el 18,7% del total con un incremento del 27,2% respecto a la

realizada en el año 2005, representando el tercer motivo de consulta en las unidades de alergias, tras la rinitis y el asma bronquial<sup>(17)</sup>.

### 1.2.2. Clasificación de las reacciones alérgicas a medicamentos

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se dividen cínicamente en dos grupos en función del intervalo de tiempo que transcurre entre la toma del fármaco y el inicio de los síntomas: las de tipo inmediato, que se presentan dentro de la primera hora y hasta 6 horas tras la administración del medicamento, y las de tipo tardío, que aparecen transcurridas al menos una hora de la toma del medicamento (aunque a menudo pueden tardar semanas en desarrollarse). De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs en 1963, todavía ampliamente usada, se pueden distinguir pato fisiológicamente cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmunológico, aunque al no incluir el conocimiento actual de la respuesta inmune, no sería muy recomendable en la evaluación preclínica de la seguridad de los nuevos medicamentos<sup>(19)</sup>.

- a) **Reacción tipo I inmediata o anafiláctica**, aquellas reacciones en las que los antígenos se combinan con inmunoglobulinas de tipo E (IgE).
- b) **Reacción tipo II o citotóxica**, reacciones que resultan de de la intervención predominante de anticuerpos de tipo inmunoglobulinas G (IgG) o inmunoglobulinas M (IgM).
- c) **Reacción tipo III o por inmunocomplejos**, la sintomatología se produce por el depósito de inmunocomplejos circulantes formados por la unión de antígenos con anticuerpos (de nuevo IgG o IgM).
- d) **Reacciones tipo IV o reacciones de hipersensibilidad tardía**, es la mediada por células inmunitarias, como la activación de las células T.

Asimismo, las reacciones de tipo IV o tardías son clasificadas en subtipos en base a las células efectoras implicadas, si bien puede existir un solapamiento de los mecanismos de las reacciones inmunológicas. En el subtipo IVa el linfocito Th4 CD4 (+) está mediado con la activación de los macrófagos (formación de granuloma y diabetes mellitus tipo I); el IVb es un linfocito Th4 CD4 (+) mediado con activación eosinofílica (asma persistente y rinitis alérgica); la inflamación neutrofílica impulsada por linfocitos T (psoriasis pustular y pustulosis exantematosa aguda generalizada) corresponde al subtipo IVd. Además, las

funciones citotóxicas de las células T CD4(+) o CD8(+) (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) en el subtipo IVc. En algunas enfermedades pueden coexistir dos o más tipos de hipersensibilidad inmunológica<sup>(20)</sup>.

Las características de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad (RHS) se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Clasificación y características de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (Gell y Coombs, Adaptada de Waheed A et al.<sup>(21)</sup> y Warrington et al.<sup>(16)</sup>).

Tipo	Mecanismo	Inicio	Manifestaciones clínicas	Fármacos
Tipo I IgE	El complejo fármaco-IgE se une a los mastocitos y causa liberación de histamina. Requiere exposición previa.	30 a 60 minutos	Anafilaxia urticaria angioedema broncoespasmo	Betalactámicos Bloqueante neuromuscular Quinolonas Quimioterapia
Tipo II citotóxica	El fármaco actúa como un antígeno, uniéndose a IgG/IgM. Dirigidos a células recubiertas con fármaco-hapteno	Variable	Anemia trombocitopenia	Heparina AINE Sulfonamidas Carbamazepina
Tipo III inmuno-complejo	Los complejos activan células endoteliales y complemento	1-3 semanas tras exposición	Enf. del suero vasculitis <i>rash</i> artralgia	Penicilinas Betalactámicos Sulfonamidas Vacunas
Tipo IV Tardía	Células T las cuales activan otras células efectoras (eosinófilos, basófilos y monocitos)	2-7 días tras exposición	Dermatitis de contacto <i>rash</i> Stevens-Johnson	Anestésicos locales Dapsona

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

### 1.2.3. Factores de riesgo de las reacciones alérgicas a medicamentos

Diferentes circunstancias o factores de riesgo han sido asociados con un incremento para desarrollar una reacción alérgica, bien relacionados con el paciente o con el medicamento<sup>(22)</sup>.

#### 1.2.3.1. Factores relacionados con el paciente:

- **Edad:** por lo general las reacciones alérgicas ocurren en adultos jóvenes y de mediana edad, en torno a los 40 años, ya que los individuos mayores precisan

ingerir más fármacos que los jóvenes, y la posibilidad de sensibilización aumenta con los contactos repetidos<sup>(23)</sup>. En cambio los niños presentan una tasa más baja de reacciones alérgicas<sup>(16)</sup>.

- Mujer: la literatura reporta más casos en mujeres que en varones<sup>(16,23,24)</sup>.
- Polimorfismos genéticos: la hipersensibilidad a medicamentos puede afectarse por polimorfismos genéticos al alterarse el metabolismo del fármaco. Aquellos que afectan al antígeno leucocitario humano (HLA) se encuentran entre los más frecuentes:
  - Relación HLA-B\*5701 con hipersensibilidad a abacavir<sup>(25)</sup>.
  - Relación HLA-B\*1502 o HLA-A\*3101 con síndrome Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y carbamacepina<sup>(26)</sup>.
  - Relación HLA-B\*5801 con síndrome de hipersensibilidad y síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por alopurinol<sup>(27)</sup>.
  - Recientemente se ha observado una relación HLA-B \*55:01 con mayor riesgo relativo de desencadenar alergia a la penicilina frente al resto de la población<sup>(28)</sup>.
- Enfermedades concomitantes:
  - Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden producir exacerbaciones en pacientes con asma y urticaria<sup>(29)</sup>.
  - Infecciones virales: pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de Epstein-Barr se han relacionado con un aumento en el riesgo de desarrollar reacciones inmunológicas<sup>(30,31)</sup>.
  - Pacientes con mastocitosis presentan un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad no inmunológicas a narcóticos y vancomicina<sup>(23)</sup>.

#### 1.2.3.2. Factores relacionados con el medicamento<sup>(32)</sup>

- Frecuencia de exposición: dosis altas, bien por mayor duración del tratamiento o por mayor frecuencia en la administración, son más probables de causar reacciones alérgicas que una dosis alta única.

- Vía de administración: la vía oral presenta un riesgo menor para causar reacciones alérgicas que las vías parenterales (intravenosa o intramuscular), o que la vía tópica.
- Peso molecular: medicamentos con alto peso molecular como la insulina o aquellos como la penicilina que se unen a las proteínas y forman haptenos, se han asociado con mayor probabilidad de causar reacciones alérgicas.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de hipersensibilidad a medicamentos se resumen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Factores de riesgo relacionados con las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

Factores relacionados con el paciente
<p>Edad: jóvenes/adultos de mediana edad, en torno a los 40 años.</p> <p>Sexo: en mujeres más frecuentes que en hombres.</p> <p>Polimorfismos genéticos en el antígeno leucocitario humano (gen HLA del CMH).</p> <p>Enfermedades concomitantes: asma, infecciones virales (EBV, VIH), mastocitosis.</p> <p>Reacción previa al fármaco.</p>
Factores relacionados con el fármaco
<p>Dosis: dosis altas prolongadas o dosis frecuentes conllevan mayor riesgo que una dosis única alta.</p> <p>Vía de administración: tópica, intravenosa e intramuscular más frecuentes que la vía oral.</p> <p>Compuestos de alto peso molecular y fármacos formadores de haptenos son más inmunógenos.</p>

HLA: antígeno leucocitario humano; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; EBV: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

#### 1.2.4. Fármacos implicados en las reacciones alérgicas a medicamentos

Aunque todos los fármacos podrían estar involucrados en las reacciones de hipersensibilidad, algunos las desencadenan con más frecuencia. Entre ellos destacan los antibióticos, AINE, quimioterápicos, antiepilépticos, inhibidores en el sistema renina-angiotensina, anestésicos locales y generales, contrastes radiológicos y vacunas<sup>(24,33)</sup>. Asimismo, durante los últimos años se han descrito y están aumentando las reacciones de hipersensibilidad a los anticuerpos monoclonales<sup>(34)</sup>.

El estudio nacional en población adulta española, basado en una encuesta a los servicios de Alergología de los hospitales (Alergológica 2015), sobre 2.914 pacientes, refleja como los betalactámicos continúan siendo los principales grupos de fármacos responsables de las asistencias a las unidades de alergia por medicamentos (39,6%), seguidos por los AINE y pirazolonas con el 37% y el 9,6%, respectivamente<sup>(17)</sup>.

La tabla 5 enumera los principales grupos de medicamentos capaces de generar reacciones alérgicas.

**Tabla 5.** Grupos farmacológicos más frecuentes responsables de reacciones alérgicas (Adaptada de Warrington et al.<sup>(16)</sup> y de Regateiro FS et al.<sup>(22)</sup>).

Grupo farmacológico
Penicilinas y otros antibióticos betalactámicos.
Antibióticos no betalactámicos: sulfonamidas, macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas.
Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico
Opioides
Antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)
Antiepilépticos
Quimioterápicos (platinos, doxorubicina, taxanos)
Fármacos de anestesia: bloqueantes neuromusculares, anestésicos locales y generales, Propofol
Contrastes radiológicos
Insulina
Heparina
Vacunas
Antisépticos (clorhexidina)
Anticuerpos monoclonales

Dejando al margen la alergia a antibióticos que por su prevalencia y por ser el objeto de esta tesis se tratan en el capítulo 1.3., a continuación, se comentan el resto de los grupos farmacológicos implicados.

### AINE y ácido acetilsalicílico

La alergia a los antiinflamatorios, también conocida como intolerancia a AINE, asma por aspirina o sensibilidad farmacológica a AINE, se caracteriza por una repentina aparición

(en minutos u horas), de síntomas de tipo respiratorio o cutáneos o también hipotensión, dependiendo del mecanismo patológico implicado. Así, las reacciones alérgicas a AINE se clasifican en tres grandes grupos: a) con síntomas de tipo respiratorio como la enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, b) con síntomas de tipo cutáneo y c) de tipo anafiláctico.

A día de hoy los AINE son los fármacos más habituales implicados en las reacciones de hipersensibilidad, llegando a alcanzar a los antibióticos, dado su gran uso en todas las poblaciones y a su posibilidad de dispensación sin receta médica<sup>(35)</sup>. Ojeda et al., en su estudio a nivel nacional, encuentra que los AINE son responsables de las consultas de alergia por medicamentos en un 37%, y las pirazonas en un 9,6%, junto con los antibióticos betalactámicos<sup>(17)</sup>. Asimismo la revisión de Regateiro et al. reafirma que los analgésicos (AINE y opiáceos) constituyen el segundo grupo de fármacos implicados con más frecuencia, en la mayoría de los estudios epidemiológicos, en reacciones de hipersensibilidad<sup>(22)</sup>.

#### Anestésicos y bloqueantes neuromusculares

Las reacciones alérgicas a los anestésicos locales son extremadamente raras<sup>(36)</sup>. Un estudio con 159 pacientes en los que las RAM ocurrieron después de un procedimiento con anestésicos locales, la prueba de exposición a mepivacaína resultó positiva sólo en un paciente, en dos pacientes al látex y en un paciente a la clorhexidina<sup>(37)</sup>. El estudio retrospectivo de Dhopeswarkar et al., entre 1995 y 2013, utilizando datos administrativos, demostró que el 1,3% de las reacciones de sensibilidad reportadas podrían atribuirse a los anestésicos locales<sup>(24)</sup>.

Un estudio retrospectivo francés realizado por el grupo GERAP (*Groupe d'Étude des Réactions Anaphylactoïdes Périopératoires*) que incluía pacientes que habían sufrido una reacción de hipersensibilidad durante la anestesia, concluyó que las causas más comunes de reacciones alérgicas, en el caso de los anestésicos generales, fueron en primer lugar los bloqueantes neuromusculares (60,6% de las reacciones alérgicas), y entre éstos rocuronio con el mayor ratio de reacciones seguido por succinilcolina, y en menor proporción cisatracurio besilato<sup>(38)</sup>.



### Contrastes Radiológicos

Según diferentes estudios, se estima una prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a los medios de contrastes iónicos entre el 3,8% y el 12,7%, y entre el 0,7% y el 3% con los medios no iónicos<sup>(39)</sup>. A pesar de disponer de datos, existe inexactitud en cuanto al valor de esta prevalencia pues un porcentaje de pacientes quedan reetiquetados como alérgicos a contrastes ante una intolerancia o reacción adversa al yodo. Una reciente revisión sistemática con el objetivo de evaluar la evidencia respecto a la alergia al yodo y a los medicamentos que lo contienen, no demostró que el yodo fuera el alérgeno responsable de las reacciones alérgicas a los medios de contrastes yodados, a la povidona yodada, a la amiodarona y a otros compuestos que contienen en su composición yodo<sup>(40)</sup>.

### Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales constituyen un grupo de fármacos muy amplio y heterogéneo en continuo desarrollo por lo que es complicado cuantificar la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad y con una gran variabilidad inter e intraindividual en cuanto a la enfermedad que podría afectar a la susceptibilidad<sup>(41)</sup>. Castells et al., y su equipo publicaron en 2009 la primera serie de casos de desensibilización a anticuerpos monoclonales, entre éstos rituximab<sup>(42)</sup>. El mismo equipo investigador, en una revisión posterior, estimó una prevalencia global del 5 al 10% para rituximab en cuanto a reacciones a la infusión se refiere, entre el 0,6% y el 5% para trastuzumab y hasta el 27% para cetuximab, por mencionar los anticuerpos de uso más frecuente en la práctica clínica<sup>(43)</sup>En la gran cohorte americana de 18 años (1995 a 2013) sobre RHS a fármacos, también se recogen 206 reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales (1,2%)<sup>(24)</sup>.

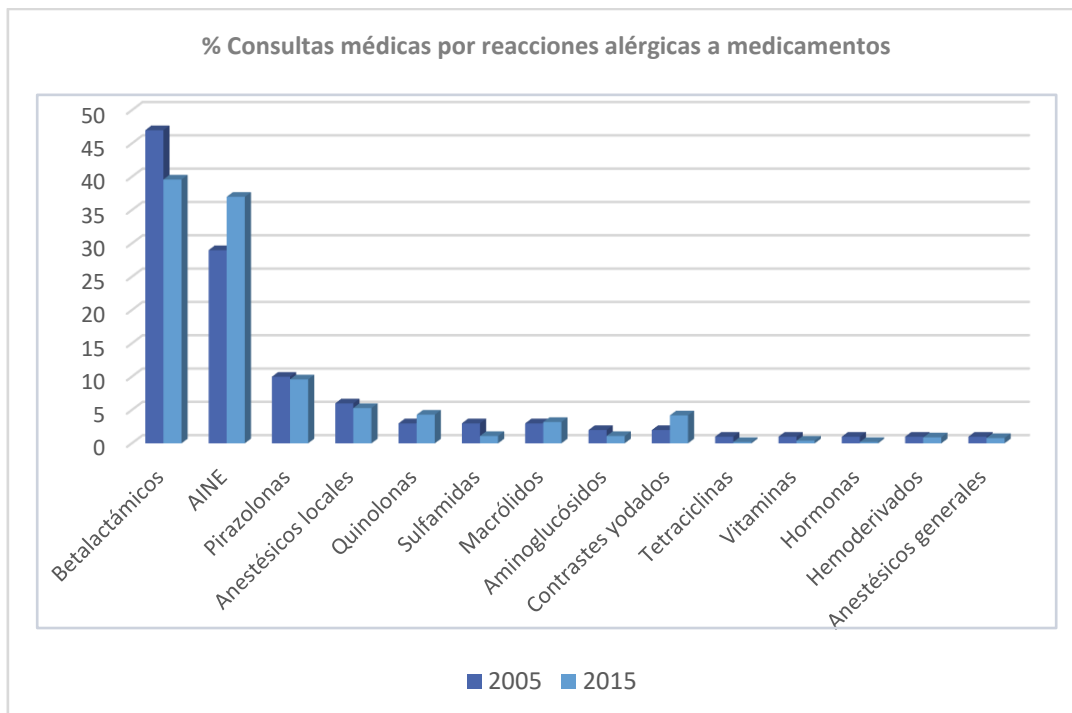
## **1.3. Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a antibióticos**

### **1.3.1. Definición y epidemiología**

Los antibióticos pueden desencadenar reacciones adversas y de hipersensibilidad por diferentes mecanismos, desde reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE, o reacciones no mediadas por IgE hasta RHS mediadas por células T. No obstante, las RHS

a antibióticos son erróneamente etiquetadas con facilidad, en ocasiones como una justificación a determinadas reacciones cutáneas o intolerancia, y por tanto la prevalencia de la alergia a los antibióticos es desconocida.

En nuestro entorno, la encuesta nacional de la SEIAC (Alergológica 2015) informa como los betalactámicos representaron el 39,6% del total de los medicamentos que motivaron una consulta, y el 81,81% del total del grupo de antibióticos<sup>(17)</sup>. Por orden de frecuencia el grupo de quinolonas, seguidas por los macrólidos, aminoglucósidos y tetraciclinas (figura 1). Otro estudio español anterior presenta resultados similares, y destacan el incremento en la alergia a quinolonas, posiblemente debido al incremento en su utilización<sup>(44)</sup>. Por ello, hay que tener muy presente que la prevalencia depende del consumo real de los fármacos, aspecto muy variable con el tiempo y otros factores.



**Figura 1.** Medicamentos causantes de las reacciones que motivaron las consultas médicas (Adaptada de Alergológica 2015<sup>(17)</sup>).

Otros registros médicos cifran en un 5-15% la alergia betalactámicos, y en 2-10% de los casos alergia a sulfonamidas<sup>(45)</sup>. Aunque los antibióticos generalmente causan reacciones cutáneas, vancomicina se ha asociado con frecuencia a reacciones no mediadas por la IgE y hasta en un 40% a casos de síndrome de Reacción a medicamentos

con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, en inglés *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)<sup>(46)</sup>.

### **1.3.2. Clasificación de las reacciones alérgicas y manifestaciones clínicas de la alergia a antibióticos**

Las reacciones inmunológicas a los antibióticos incluyen las reacciones adversas mediadas por anticuerpos y las mediadas por células T. De acuerdo con el mecanismo de hipersensibilidad propuesto por Gell y Coombs<sup>(19)</sup>, las reacciones de hipersensibilidad inmediatas mediadas por IgE, que aparecen en el plazo de una hora y hasta seis horas desde la toma del antibiótico, pueden manifestarse clínicamente como urticaria, angioedema, rinitis, broncoespasmo o shock anafiláctico<sup>(47)</sup>.

También se han descrito algunas reacciones inmediatas no mediadas por la IgE, llamadas antiguamente pseudoalérgicas o anafilactoides. Entre los antibióticos, vancomicina y fluoroquinolonas son los activadores de mastocitos más comúnmente reconocidos que causan reacciones no mediadas por la IgE, produciendo así una reacción con un mecanismo inmunológico pero sin memoria inmunológica<sup>(48)</sup>.

Por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad no inmediatas son usualmente mediadas por células T, e incluyen desde reacciones aceleradas (más de 1h y menos de 72h), hasta las tardías que aparecen a los pocos días o semanas. Cabe destacar el exantema maculopapular considerada una reacción de tipo IV b, referida en el grupo de las aminopenicilinas. Otras reacciones adversas graves (SCAR) incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) o el síndrome de reacción eosinofílica y síndrome agudo generalizado (EMESS Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o DRESS en inglés, *Drug Related Eosinophylia with Systemic Symtoms*). Las características clínicas incluyen exantema, fiebre, adenopatías e inclusive hepatopatías y afectación de órganos<sup>(49)</sup>.

La revisión de Kimberly G. Blumenthal et al. publicada en 2019, sobre alergia a antibióticos, proporciona una actualización global sobre clasificación, mecanismos y manifestaciones clínicas asociadas a la alergia a antibióticos<sup>(50)</sup>. La figura 2, adaptada, propone una categorización adicional de las reacciones inmunes y no inmunes.

Predecible Basada en el <b>mecanismo de acción.</b>	Efectos <b>no mediados inmunológicamente</b>	Interacción <b>inmunológica</b> con receptores	Respuestas inmunitarias adaptativas: mediadas por <b>anticuerpos</b> o por <b>células</b>
			
<i>Clostridioides difficile</i> asociada a colitis pseudomembranosa.	Toxicidad tubular directa por aminoglucósidos.	Urticaria por fluorquinolonas.	Angioedema por penicilina. Hipersensibilidad a abacavir.

**Figura 2.** Clasificación de las reacciones adversas a antibióticos (adaptada de Kimberly G. Blumenthal et al., 2019)<sup>(50)</sup>.

### 1.3.3. Antibióticos que pueden causar reacciones alérgicas

Los betalactámicos representan la clase de antibióticos más común asociada a RHS. Zhou et al., en el año 2004, a través de un registro electrónico de más de 1,7 millones de pacientes, reportaron que el 35,5% presentaban al menos una RAM, alcanzando el grupo de las penicilinas el 12,8%, seguido por los antibióticos del grupo de sulfamidas (7,4%); los macrólidos en esta serie representaron el 2,6% y las cefalosporinas y fluoroquinolonas el 1,7 y 1,3%, respectivamente<sup>(51)</sup>.

En cuanto a las sulfamidas las reacciones mediadas por IgE son de escasa frecuencia y en su mayoría son debido a reacciones mediadas por linfocitos T, siendo el exantema maculopapuloso la forma más habitual asociada a sulfamida. Macy et al., en un estudio retrospectivo en San Diego sobre más de 400.000 personas, estimó que la incidencia de alergia a sulfamidas (3,4%) en mujeres era más alta que a las penicilinas, en torno al 1 – 1,5%<sup>(52)</sup>. En un estudio prospectivo sobre reacciones medicamentosas cutáneas, trimetoprim-sulfametoxazol fue la causa del ingreso hospitalario en el 66,6%<sup>(53)</sup>. En personas infectadas por el VIH, trimetoprim-sulfametoxazol también se ha asociado con una frecuencia de reacciones adversas superior al 50% y la dosis parece ser un factor de

riesgo<sup>(54)</sup>. Cabe destacar el síndrome del hombre rojo asociado a la infusión de vancomicina, que se debe a una activación directa de los mastocitos con liberación de histamina, con manifestaciones de prurito y enrojecimiento en cara y cuello, reacción considerada pseudoalérgica<sup>(55)</sup>. Por otra parte la dermatosis ampollosa autoinmunitaria es una reacción de hipersensibilidad secundaria a vancomicina, que se resuelve al retirar el fármaco<sup>(56)</sup>. En una base de datos electrónica en EEUU, desde 1980 a 2016, el DRESS fue atribuido a los antibióticos en el 74% de los casos, y de ellos vancomicina fue el causante en el 39%<sup>(57)</sup>.

Cada vez es más frecuente el reporte de casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones severas anafilácticas y necrólisis epidérmica tóxica, asociado a fluoroquinolonas, posiblemente derivado del incremento en su uso en los últimos años. Se estima una frecuencia de hipersensibilidad inmediata a quinolonas entre el 0,4 y 2%, con un aumento de las reacciones anafilácticas y de las reacciones tardías. Los pacientes que reportan también alergia a betalactámicos presentan mayor hipersensibilidad a quinolonas y ésta difiere dentro del grupo siendo hasta cuatro veces superior con moxifloxacino frente al resto de quinolonas<sup>(58)</sup>. Dada la relevancia de la alergia a este grupo de antibióticos, un grupo español ha publicado recientemente una guía y recomendaciones para una práctica clínica eficaz, analizando las controversias actuales<sup>(59)</sup>.

Las reacciones alérgicas a macrólidos son raras, entre el 0,4 y 1,5% de los pacientes tratados, siendo las cutáneas las más frecuente<sup>(52)</sup>. Además, la mayoría de los casos notificados ocurren en pacientes sin una exposición previa a macrólido. Entre el grupo de los macrólidos pueden ocurrir reacciones cruzadas entre macrólidos debido a la similitud en la estructura química, sin embargo datos de la literatura confirman que algunos pacientes pueden tolerar un macrólido diferente<sup>(60)</sup>.

## **1.4. Alergia o hipersensibilidad a betalactámicos**

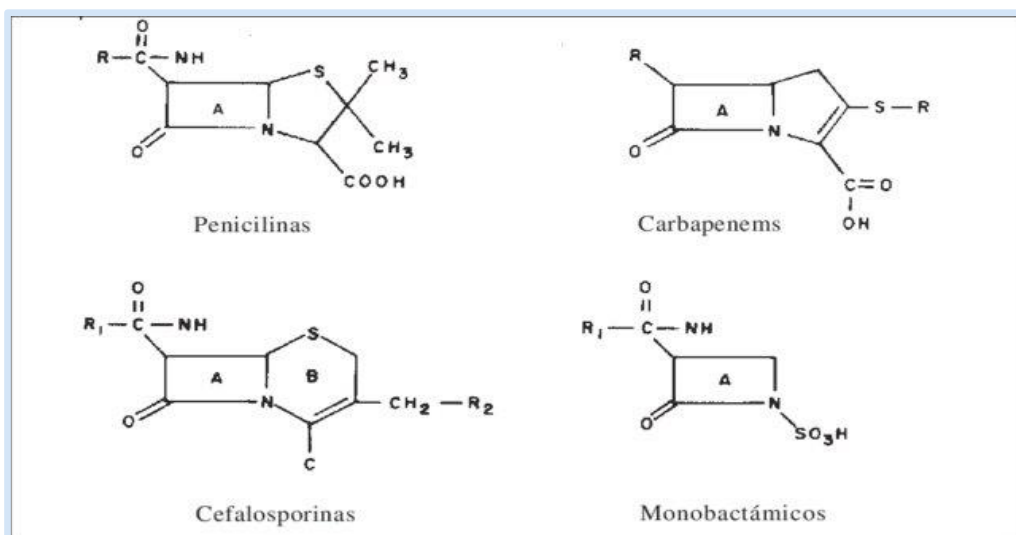
### **1.4.1. Estructura química de los antibióticos betalactámicos**

Los antibióticos betalactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, siguen siendo el grupo de antibióticos

más numeroso y utilizado en la práctica clínica. Se caracterizan por poseer un anillo común de cuatro carbonos denominado núcleo betalactámico, unido a un segundo anillo que varía en cada grupo, un anillo tiazolidínico para las penicilinas y un anillo dihidrotiazona para cefalosporinas. Las penicilinas tienen una sola cadena lateral (grupo R1 en la posición 6), mientras que las cefalosporinas tienen dos (R1 y R2 en las posiciones 3 y 7, respectivamente). Los carbapenems tienen un anillo pentamérico, mientras que los monobactámicos contienen una estructura de anillo monocíclico(61) (figura 3).

Mínimas alteraciones en la estructura química dentro de cada uno de los grupos descritos modifican algunas características del antibiótico, como el espectro antimicrobiano, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las enzimas betalactamasas.

Todos los betalactámicos se consideran inmunológicamente haptenos y necesitan adherirse a moléculas transportadoras, generalmente proteínas, para adquirir su poder inmunógeno. La unión del antibiótico a grupos amino de proteínas autólogas les induce una modificación conformacional que hace que el sistema inmune las reconozca como extrañas.



**Figura 3.** Estructura química de los antibióticos betalactámicos (adaptada de Guzmán A et al., 2004)(61).

#### 1.4.2. Clasificación de los antibióticos betalactámicos

El grupo antibióticos betalactámicos engloba penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos<sup>(62,63)</sup>.

#### 1.4.2.1. Penicilinas

El descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928 y su aplicación en la clínica trece años después abrió la puerta a la terapéutica antimicrobiana moderna, presentando todas las penicilinas un anillo estructural común, el ácido-6-amino-penicilánico. Las primeras en incorporarse a la clínica fueron las penicilinas naturales, protegiendo frente a muchas de las enfermedades amenazantes de la vida. En este grupo se incluyen la penicilina G o bencilpenicilina, disponible en las siguientes formas: a) acuosa en forma de sal sódica, b) potásica por vía intravenosa, c) asociada a procaína o benzatina por vía intramuscular y de absorción lenta o retardada, respectivamente, y c) la penicilina oral o penicilina V. Tras el resurgimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina G, aparecieron posteriormente otras penicilinas no susceptibles a la penicilinasas, las penicilinas semisintéticas, también llamadas antiestafilocócicas. La meticilina, aunque no está comercializada en España, fue la primera de este grupo, seguida de la oxacilina, nafcilina y cloxacilina. Años después, entre 1960 y 1970, se desarrollaron las aminopenicilinas, ampicilina y amoxicilina, extendiéndose su espectro antimicrobiano a algunos bacilos gram negativos.

Otros grupos más recientes dentro de las penicilinas han sido las carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina), y las ureidopenicilinas (piperacilina, mezlocilina, azlocilina), las penicilinas de más amplio espectro con actividad frente a pseudomonas, y menor actividad frente a gram positivos. Finalmente, señalar las combinaciones de penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, avibactam).

#### 1.4.2.2. Cefalosporinas

Segundo grupo de betalactámicos, en el que el ácido 6-aminopenicilánico de la penicilina se sustituye por un ácido 7-cefalosporánico, que le confiere distintas propiedades farmacológicas. Clásicamente se agrupan en generaciones, hasta cinco en el momento actual, denominándose así por un espectro creciente hacia bacilos gram negativos. De las cefalosporinas de 1ª generación, con un espectro similar al de las penicilinas naturales, destaca la cefazolina y cefalexina. Entre las de segunda generación, en su mayoría con administración por vía parenteral, particularmente se señalan cefuroxima o cefoxitina, aunque algunas de ellas también presentan

formulaciones orales. La siguiente generación, también llamadas de espectro ampliado, incluye cefalosporinas que pueden administrarse por ambas vías, por vía parenteral (ceftriaxona y cefotaxima), y por vía oral (cefixima, ceftidoren, ceftibuteno) permitiendo la terapia secuencial. Dentro de este grupo se incluye ceftazidima, cefalosporina singular por su actividad antipseudomónica utilizada ampliamente durante muchos años. Ante la necesidad de seguir aumentando la actividad de los antibióticos frente a gram negativos, pero sin perder actividad frente a grampositivos llevó hacia adelante a las cefalosporinas de cuarta generación, cefepima, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam. Por último, ha continuado el desarrollo de nuevas moléculas con el mismo objetivo, llegando a las cefalosporinas de quinta generación, ceftarolina y ceftobiprole. Una nueva cefalosporina, ya disponible en Europa, cefiderocol, cefalosporina siderófila, se presenta como una alternativa para adultos con infecciones graves por su actividad frente a gram negativos resistentes<sup>(64)</sup>.

#### 1.4.2.3. Carbapenémicos

Se incluyen bajo esta denominación imipenem-cilastatina, meropenem y ertapenem, con su núcleo original, el carbapenem, que le diferencia del resto de los betalactámicos. Se estima que la incidencia de hipersensibilidad asociada a los carbapenémicos es inferior a la reportada para penicilinas y cefalosporinas<sup>(51)</sup>. Recientemente se han comercializado carbapenems junto a inhibidores potentes de betalactamasas, como meropenem-vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam.

#### 1.4.2.4. Monobactámicos

De todos los antibióticos incluidos en el grupo de los monobactams, de configuración monocíclica, aztreonam es el único que se usa en la clínica en nuestro país, de espectro reducido frente a gram negativos. Presenta un poder inmunógeno inferior al del resto de los betalactámicos por su menor probabilidad para formar productos de degradación que reaccionen como haptenos. Se reconoce como una alternativa terapéutica segura para pacientes con alergia a betalactámicos, a excepción de con ceftazidima con la que comparte una cadena lateral con un grupo idéntico.



### **1.4.3. Reactividad cruzada de los antibióticos betalactámicos**

La reactividad cruzada entre los fármacos es debida a la existencia de anticuerpos que reconocen una estructura similar en los distintos fármacos. En la práctica clínica, representa un riesgo para desarrollar reacciones alérgicas a medicamentos similares, al haber experimentado el paciente una reacción previa con una betalactámico.

No obstante se ha avanzado en el manejo de las posibles reacciones de hipersensibilidad cruzadas entre penicilinas y carbapenémicos, puesto que aunque inicialmente se consideraba elevada, según estudios más recientes es muy baja<sup>(65)</sup>.

#### **1.4.3.1. Reactividad cruzada entre penicilinas**

Dada la similitud en la estructura común del anillo central, entre todas las penicilinas, y también de sus cadenas laterales podría existir reactividad cruzada entre ellas. Sirva de ejemplo las aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina) que poseen una cadena lateral idéntica, y por tanto con un alto grado de reactividad cruzada entre ellas. Ahora bien, se definen dos tipos de pacientes alérgicos llamados respondedores no selectivos y selectivos. Los primeros presentan hipersensibilidad a todo el grupo de las penicilinas al reconocer los determinantes comunes de bencilpenicilina ya que poseen anticuerpos IgE. Sin embargo, los respondedores selectivos presentan test positivos a las penicilinas semisintéticas, destacando a la amoxicilina, y negativos para la bencilpenicilina permitiendo que pacientes con hipersensibilidad a la amoxicilina puedan tolerar la bencilpenicilina. Según distintos estudios, la frecuencia de los respondedores selectivos a amoxicilina puede variar desde el 40% hasta el 80% de los pacientes<sup>(66,67)</sup>. De manera específica Blanca-López et al., también señalaron que el 22% de los pacientes con reacciones a amoxicilina-clavulánico, son alérgicos al clavulánico y toleran amoxicilina y bencilpenicilina<sup>(67)</sup>.

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

Los primeros estudios, anteriores a 1980, mostraban tasas de reactividad cruzada entre la bencilpenicilina y las cefalosporinas de primera generación próximas al 60%, debido a la similitud en la cadena lateral R1 y también por la contaminación con trazas de penicilinas durante la preparación de las cefalosporinas<sup>(68,69)</sup>. Estudios posteriores mostraron tasas mucho más bajas de reactividad cruzada, remarcando la importancia

de la similitud en la cadena lateral<sup>(70)</sup>. Así se ha descrito reactividad cruzada, por la similitud de sus cadenas laterales entre bencilpenicilina y las cefalosporinas de primera generación, cefalotina y cefamandol. Sin embargo, apenas reaccionan con cefalosporinas cuyas cadenas laterales tienen diferente estructura tal como cefuroxima o cefotaxima<sup>(71)</sup>.

Esto hallazgos suponen un cambio de paradigma en el manejo de la alergia a los betalactámicos en pacientes que refieren alergia a la penicilina, así en la guía de la *British Thoracic Society* para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad, en los pacientes con neumonía grave con alergia a la penicilina consta una cefalosporina de tercera generación, como antibiótico de elección<sup>(72)</sup>.

Es conocido que otras estructuras de las moléculas de las penicilinas y de las cefalosporinas pueden también reconocer a los anticuerpos IgE, y por ello pacientes con alergia a la penicilina, pueden presentar alergia a cefalosporinas que no se podían explicar por la similitud de las cadenas laterales. Por esta razón, tratar a pacientes con sospecha de alergia a penicilina con cefalosporinas basándose solo en la estructura resulta muy comprometido

#### 1.4.3.3. Reactividad cruzada entre cefalosporinas

La reactividad cruzada entre las cefalosporinas depende fundamentalmente de la similitud de las cadenas laterales R1. Por el contrario la cadena lateral R2 probablemente no contribuye a la formación de determinantes antigénicos porque esta cadena se durante el proceso de degradación de la cefalosporina<sup>(73)</sup>.

Un estudio español con 24 pacientes con reacciones alérgicas inmediatas a las cefalosporinas, demostró que más de la mitad de los pacientes eran alérgicos a una sólo cefalosporina, mientras que el resto a varias cefalosporinas<sup>(74)</sup>. Por tanto, en la mayoría de los pacientes la reactividad puede ser explicada por la existencia de las cadenas laterales R1 similares o muy similar, tal como sucede entre ceftriaxona, cefotaxima y cefepime. Sin embargo otros estudios indican que el riesgo no sólo depende de esta similitud y por tanto aconsejan la realización de test alérgicos<sup>(75)</sup>.

1.4.3.4. Reactividad cruzada con carbapenems

La reactividad cruzada entre penicilina y carbapenems es infrecuente. Se ha confirmado una reactividad cruzada entre penicilina e imipenem del 0,9%<sup>(76)</sup> y con meropenem alrededor del 1%<sup>(77)</sup>. Otro estudio posterior estimó esta reactividad cruzada en un 1% para meropenem y un 2% para imipenem<sup>(78)</sup>. En cuanto a la reactividad cruzada entre los distintos carbapenems, casos aislados de ausencia de dicha reactividad entre imipenem y meropenem han sido publicados con resultados satisfactorios<sup>(79) (80)</sup>.

1.4.3.5. Reactividad cruzada con monobactams

La administración de aztreonam en sujetos alérgicos a penicilinas se considera segura. Diversos estudios han demostrado una muy baja tasa de reactividad cruzada entre penicilinas y aztreonam<sup>(81,82)</sup>. Sin embargo, dentro del grupo de las cefalosporinas, se han descrito reacciones entre aztreonam y ceftazidima por compartir la misma cadena lateral<sup>(83)</sup>.

En la figura 4 se resumen las tasas de reactividad cruzada entre los distintos grupos de betalactámicos

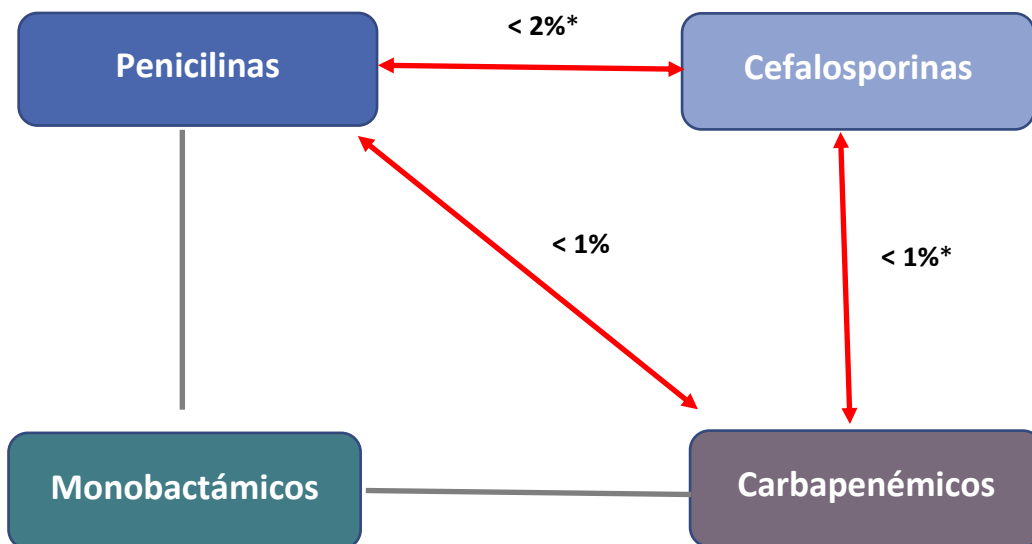


Figura 4. Tasa de reactividad cruzada entre los distintos grupos de antibióticos betalactámicos.

1.4.4. **Epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a penicilinas**

La prevalencia de alergia a penicilinas es alta, aunque resulta difícil conocer el valor real. Globalmente, se considera que alrededor del 10% de la población adulta en los países

desarrollados se catalogan como alérgicos a la penicilina y hasta un 15% y un 25% en los pacientes hospitalizados, pudiendo aparecer en cualquier edad<sup>(51,84–86)</sup>. Zhou et al., en una gran cohorte de pacientes hospitalizados en dos hospitales de Boston encontró tasas de prevalencia de registro de alergia a la penicilina del 12,8%<sup>(51)</sup>. Igualmente, en el año 2016, datos de una encuesta voluntaria en el ámbito de pacientes hospitalizados en Australia revelaron una prevalencia de alergia a la penicilina del 8,9%<sup>(87)</sup>. En cambio, cuando el paciente con sospecha de alergia a la penicilina, se somete a un estudio alergológico completo, en más del 90% de los pacientes no se confirma dicha alergia<sup>(88,89)</sup>. En este sentido Macy et al., en un estudio en California que incluía niños y adultos durante 13 años, de 3.469 pacientes con alergia a la penicilina registrada en su historial médico, tras ser sometidos a la correspondiente evaluación alergológica, tan sólo el 7,3% de ellos fueron positivos, observando también una disminución con el tiempo<sup>(88)</sup>. Una revisión sistemática que incluía 24 estudios, todos ellos en pacientes hospitalizados que reportaban ser alérgicos a la penicilina, a los que se le hacía un test cutáneo con o sin prueba de provocación oral con amoxicilina, se encontró que en el 95,1% de los pacientes dicho test resultaba ser negativo<sup>(89)</sup>. Entre los principales factores de riesgo asociados a reacciones de hipersensibilidad a la penicilina se encuentran los siguientes: edad avanzada, exposición frecuente, vía de administración parenteral y la hospitalización<sup>(90)</sup>.

#### **1.4.5. Mecanismos inmunológicos de las reacciones de hipersensibilidad a penicilinas**

Tanto las respuestas dependientes de IgE como las mediadas por linfocitos T se han visto implicadas en las reacciones alérgicas a las penicilinas. La degradación del anillo betalactámico determina la generación de determinantes antigénicos que se comportan como hapteno, siendo el benzilpeniciloil el responsable de la mayor parte de las reacciones alérgicas, si bien en menor medida los determinantes menores se presentan también como causantes de reacciones<sup>(91)</sup>. La cadena lateral R1 de las penicilinas también se reconoce como un determinante antigénico en el grupo de las aminopenicilinas, ampicilina y amoxicilina, siendo esta cadena la que induce la mayor parte de los anticuerpos, aunque necesitan de otras estructuras. El modo de unión del fármaco con la proteína, y la estructura de la proteína portadora son aspectos claves en el proceso de reconocimiento de la inmunoglobulina IgE específica sobre diferentes

estructuras derivadas de la amoxicilina. El equipo de investigación de Alergia del Hospital Regional de Málaga identificó que la forma en la que la amoxicilina se une a la estructura de la proteína, determina si el paciente tiene una alergia selectiva – solo es alérgico a la amoxicilina –, o si es alérgico a todo el grupo al que pertenece ese antibiótico<sup>(73)</sup>.

#### **1.4.6. Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad a penicilinas**

Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a penicilina se asocian al tipo de reacción de hipersensibilidad en cuanto al intervalo de tiempo que transcurre desde la toma del fármaco y la aparición de los síntomas. Así como ya se ha comentado previamente las más frecuentes, entre las inmediatas son la anafilaxia, hipotensión, edema laríngeo, urticaria, es decir reacciones mediadas por la IgE. Entre las tardías, mediadas por los linfocitos T, destacan exantema maculopapular, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, nefritis y trastornos hematológicos. La clínica de las reacciones aceleradas, las que ocurren entre 1 y 72h, incluyen urticaria/angioedema en especial. El antibiótico que con más frecuencia se ve implicado tanto en las reacciones inmediatas como no inmediatas es la amoxicilina<sup>(92)</sup>.

#### **1.5. Evaluación de la alergia a penicilinas como parte de la optimización del tratamiento antibiótico**

La alta prevalencia autonotificada de la alergia a la penicilina constituye un problema en la asistencia clínica, ya que los pacientes pueden quedar así catalogados en su historial médico. Como los betalactámicos suelen ser los fármacos de elección para la mayoría de las infecciones, la etiqueta a la penicilina conduce a la utilización de regímenes antimicrobianos inapropiados o subóptimos<sup>(87,93)</sup>, y por tanto la solución a esta supuesta alergia y la retirada de la etiqueta se ha convertido en un objetivo de la gestión de los programas de antibióticos. Esta supuesta reacción alérgica que refiere el paciente podría haber sido una intolerancia u otro tipo de respuesta, pero, aunque hubiera sido de tipo inmunológico es posible que no se repita ante una nueva exposición. Las reacciones mediadas por IgE a los betalactámicos pueden disminuir con el tiempo, después de un periodo de 5 ó 10 años<sup>(65)</sup>.

Según una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2017, en pacientes hospitalizados con registro de alergia a penicilina, tras ser sometidos a pruebas cutáneas con o sin prueba de amoxicilina oral, en el 95% no se confirmó dicha sospecha<sup>(89)</sup>, si bien se observan diferencias a nivel internacional, derivadas de la variabilidad en la prescripción o por diferencias demográficas o genéticas. Un estudio en un hospital universitario francés, sobre 898 pacientes con sospecha de reacción inmediata a fármacos, tras las pruebas de provocación correspondientes, la alergia a la penicilina se constató en alrededor del 20% de los pacientes con reacciones auto notificadas<sup>(94)</sup>. En consecuencia en los pacientes hospitalizados que refieren alergia a penicilina se observa una prescripción de antibióticos alternativos, como vancomicina, clindamicina y fluoroquinolonas, entre otros<sup>(85,95)</sup>.

Por otra parte, diversos autores han demostrado que la prescripción de antibióticos de segunda línea tiene efecto negativo sobre la aparición de cepas resistentes<sup>(96)</sup>. Así, el consumo excesivo de fluoroquinolonas se asocia en el tiempo con la aparición de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente<sup>(97)</sup> y la sobreprescripción de vancomicina se ha relacionado con brotes de *Enterococcus sp.* resistente (VRE) o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)<sup>(98)</sup>. Por otro lado la seguridad del paciente puede verse comprometida por el uso excesivo de antibióticos, no hay que olvidar la nefrotoxicidad inducida por vancomicina<sup>(99)</sup> o el aumento de casos de colitis por *Clostridium difficile* relacionado con el uso de fluoroquinolonas<sup>(100)</sup>. En una gran cohorte en el Reino Unido, los pacientes con alergia a la penicilina, tras una mediana de seguimiento de seis años, experimentaron un aumento en el riesgo de infección por *C. difficile* de hasta el 26%, después del ajuste por factores de riesgo con los comparadores. En este mismo estudio también demostró un incremento del riesgo de MRSA en aquellos pacientes con alergia documentada a penicilina<sup>(101)</sup>.

El impacto sanitario de la alergia a la penicilina también se ha asociado durante el posoperatorio, cuando los pacientes contraen infecciones del espacio quirúrgico y otras complicaciones del postoperatorio. Para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, cefazolina es el antibiótico de elección, reservándose otros antibióticos clindamicina o vancomicina para aquellos pacientes que refieren alergia a penicilina<sup>(102)</sup>. En una cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica entre 2010

y 2014 en EEUU, los pacientes con etiqueta de alergia a penicilina presentaron un incremento del 50% en el riesgo de infección en el sitio quirúrgico, atribuible a la elección del antibiótico de segunda línea en la profilaxis antibiótica<sup>(103)</sup>.

Por todo ello, en la actualidad distintas sociedades científicas, organismos y los grupos de trabajo en los hospitales avalan programas de desetiquetado de alergias a la penicilina constituyendo equipos multidisciplinares formados por alergólogos y especialistas en enfermedades infecciosas, en los cuales el farmacéutico se ha ido incorporando y con buenos resultados<sup>(104,105)</sup>.

### **1.6. Clasificación Internacional de las Enfermedades**

Con la primera clasificación internacional en el año 1889, por encargo del Instituto Nacional de Estadística (INE) en Viena, quedaban catalogadas las causas de la defunción<sup>(106)</sup>. En posteriores revisiones se iban incluyendo listados de enfermedades no mortales y otros análisis no sólo de la mortalidad sino también de la morbilidad de los procesos asistenciales.

En el año 1948, el listado original de enfermedades en su 6ª revisión, pasa a ser responsabilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), denominándose a partir de entonces Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE)<sup>(107)</sup>. Las revisiones se mantienen de forma periódica cada diez años, hasta 1977, en el que la OMS publica su 9ª Revisión, que será la primera traducida al castellano (1978). La CIE-9 fue revisada por la Comisión de Actividades Profesionales y Hospitalaria de EEUU, dotándole de un mayor carácter clínico al incorporarle una codificación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Nace así la denominada Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9-MC), clasificación de referencia utilizada en la mayoría de los hospitales de Europa y EEUU<sup>(108)</sup>. La OMS continuó revisando su clasificación de enfermedades, estando actualmente en España en uso la Clasificación Internacional de las enfermedades (CIE-10)<sup>(109,110)</sup>. Próximamente se implementará en España la undécima revisión (CIE-11), que supone un progreso respecto a versiones precedentes ya que trasciende las enfermedades y la disponibilidad en formato digital<sup>(111)</sup>.

### **1.6.1. Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9ª Revisión**

Es el sistema de clasificación utilizado en España hasta el año 2016. Se estructura en tres grandes apartados editados como volúmenes independientes:

- A) Índice tabular de enfermedades y clasificaciones suplementarias
- B) Índice alfabético de enfermedades
- C) Clasificación de procedimientos

#### **A) Índice tabular de enfermedades y clasificaciones suplementarias**

Las enfermedades se clasifican en 17 secciones, cada una de las cuales contiene, a su vez, una lista de categorías expresada por un código numérico de tres dígitos, que se divide en subcategorías representadas por códigos numéricos de cinco dígitos.

En la tabla 6 se recogen las 17 secciones de las enfermedades con el rango de cada una de ellas con los tres dígitos.

Las clasificaciones suplementarias son tres:

- De factores que influyen en el estado de salud. Se expresan con códigos alfanuméricos que comienzan por “V” y van del V01 al V91.
- De causas externas de lesiones e intoxicaciones expresándose con códigos alfanuméricos que comienzan por “E” y van del E000 al E999.
- De morfología de la neoplasia, igualmente expresado por un código alfanumérico que comienza por “M” y va del M800 al M997.

#### **B) Índice tabular de enfermedades y clasificaciones suplementarias**

- Las patologías se refieren por orden alfabético, siguiendo una serie de normas previamente acordadas.

#### **C) Clasificación de procedimientos**

- Se ordenan en 16 secciones de forma similar a como se hace con el índice tabular de las enfermedades, por sistemas, aparatos y órganos.



**Tabla 6.** Códigos de las enfermedades para cada una de las secciones de acuerdo con la CIE-9-MC

Sección	Descripción	Rango de Códigos
1.	Enfermedades infecciosas y parasitarias	001 – 139
2.	Neoplasias	140 – 239
3.	Enfermedades endocrinas, nutrición y metabolismo	240 – 279
4.	Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos	280 – 289
5.	Trastornos mentales	290 – 319
6.	Enfermedades del sistema nervioso y sentidos	320 – 389
7.	Enfermedades del aparato circulatorio	390 – 459
8.	Enfermedades del aparato respiratorio	460 – 519
9.	Enfermedades del aparato digestivo	520 – 579
10.	Enfermedades de los órganos genitourinarios	580 – 629
11.	Complicaciones del embarazo, parto y puerperio	630 – 679
12.	Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	680 – 709
13.	Enfermedades del sistema osteoarticular	710 – 739
14.	Anomalías congénitas	740 – 759
15.	Afecciones originadas en el periodo perinatal	760 – 779
16.	Síntomas, signos y estados mal definidos	780 – 799
17.	Lesiones traumáticas y envenenamientos	800 - 999

### 1.6.2. Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10ª Revisión

El sistema de clasificación CIE-10 entró en vigor en España el 1 de enero de 2016, y sustituyó a la CIE-9-MC, con diferencias importantes asociadas a la modificación del sistema de codificación. Los códigos disponen de siete caracteres alfanuméricos con una posición fija con significado propio (posición 1: sección, posición 2: sistema orgánico, posición 3: tipo de procedimiento, posición 4: localización anatómica, posición 5: abordaje/contraste; posición 6: dispositivo/sustancia; posición 7. Calificador.

Los grupos de patologías o problemas de salud quedan agrupados en esta ocasión en 21 capítulos o secciones

### 1.6.3. Codificación de las alergias a fármacos

En 1993 la segunda edición en castellano, que corresponde a la 4ª edición de 1992 de la *International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification*, introduce una

clasificación de medicamentos según el número de la lista del Servicio de Información del Listado de Medicamento de los Hospitales Americanos (AHFS) y sus equivalentes del CIE-9-MC. El tercer dígito permite codificar los alérgenos como factores que influyen en el estado de salud y contactos con los servicios sanitarios (V01-V91) permitiendo la codificación de otras situaciones diferentes a enfermedades o lesiones propiamente dichas.

A través de los códigos V se pueden identificar los tipos de antecedentes, personales (categorías V10 a V15 y V87) y familiares (categorías V16 a V19):

- Historia personal: reflejan una condición que ya no existe y por la que no recibe tratamiento, pero que tiene una potencial recurrencia y requiere cierto seguimiento.
- Historia familiar: se atribuyen estos códigos cuando la causa del proceso asistencial objeto del estudio se debe a que uno o más miembros de la familia del paciente presentan una determinada enfermedad.

Las excepciones a esta regla general son la categoría V14 *Historia personal de alergia a agentes medicamentosos* y la subcategoría V15.0 *Historia personal de alergia, salvo alergia a agentes medicamentosos*. El hecho de haber tenido un episodio alérgico a un medicamento o a un alimento en el pasado, podría suponer que se considere para siempre a la persona como alérgica a esta sustancia (tabla 7).

En la tabla 7 se describen los códigos asociados a historia de alergia a agentes medicamentosos y a otros tipos de alergia no medicamentosa.

**Tabla 7.** Códigos asociados a historia de alergia a agentes medicamentosos u a otros tipos de alergia no medicamentosa.

V14 Historial personal de alergia a agentes medicamentosos	
V14.0	Penicilinas
V14.1.	Otro ente antibiótico
V14.2	Sulfonamidas
V14.3	Otro agente antiinfeccioso
V14.4	Agente anestésico
V14.5	Agente narcótico
V14.6	Agente analgésico
V14.7	Suero o vacuna
V14.8	Otros agentes medicamentosos especificados
V14.9	Agente medicamentoso no especificado

**Tabla 7.** Continuación

V15 Otro historial personal de alergia a agentes no medicamentosos	
V15.0	Alergia, salvo alergia a agentes medicamentosos
V15.01	Alergia a los cacahuetes
V15.02	Alergia a los productos lácteos
V15.03	Alergia a los huevos
V15.04	Alergia a los mariscos
V15.06	Alergia a insectos y arácnidos
V15.07	Alergia al látex
V15.08	Alergia a contrastes radiográficos
V15.09	Otras alergias, que no sean a agentes medicamentosos

#### 1.6.4. Codificación de las enfermedades infecciosas

En la CIE-9-MC se pueden encontrar clasificados los códigos diagnósticos asociados a enfermedades infecciosas en prácticamente todos los capítulos:

- De forma específica, en el capítulo I Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (categorías 001 a 139).
- En el resto de los capítulos, distribuidos según la localización por aparatos y sistemas.
- En la clasificación suplementaria de los Códigos V, en relación con los factores relacionados con las infecciones (exposición a, portador, historia de, resistencia a antibióticos, etc.).

Asimismo, la CIE clasifica las enfermedades infecciosas en torno a dos ejes: a) eje etiológico, que clasifica en primer lugar el microorganismo responsable o causal de la enfermedad infecciosa, y b) eje topográfico, que clasifica la localización de la infección. Ver ANEXO 1 (Listado de síndromes o enfermedades de tipo infeccioso de acuerdo con los códigos de la CIE-9-MC).

#### 1.7. El Conjunto Mínimo Básico de Datos

En el seno de la Comunidad Europea<sup>(112)</sup> se define el Conjunto Mínimo Básico de datos (CMBD) por primera vez en el año 1981 siendo en España la mayor base de datos clínica administrativa estandarizada con pacientes hospitalizados, así como la principal fuente de información sobre la morbilidad atendida. Contiene abundante información sobre diferentes aspectos de la actividad hospitalaria, de forma que puede emplearse para el

análisis de la práctica médica<sup>(113)</sup> y de la calidad asistencial<sup>(114)</sup>. El CMBD al alta hospitalaria (CMBDH) integra el Registro de Altas de hospitalización, el cual forma parte del Sistema de Información del Sistema Nacional de Salud (SNS), del que es responsable el Ministerio de Sanidad. Se caracteriza por la obligatoriedad de su cumplimentación, tanto en el ámbito privado como público, siendo una de las razones por las que esta herramienta proporciona una información muy robusta<sup>(115)</sup>.

La información contenida en el CMBD constituye la base de los sistemas de agrupación por Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), sistema de clasificación de pacientes extendido en los hospitales españoles al igual que en otros países de nuestro entorno, que clasifica a los pacientes en grupos homogéneos en cuanto a consumo de recursos.

### **1.7.1. Grupos Relacionados con el Diagnóstico**

Con la finalidad de controlar los costes hospitalarios y de evaluar la calidad asistencial en EEUU se diseñaron, en la Universidad de Yale en 1960, los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), a instancias de la *Health Care Financing Administration*. El objetivo fundamental de la creación de este sistema de medida era poder pronosticar el consumo homogéneo de recursos hospitalario en cada grupo de pacientes.

Para la construcción de los GRD se partió de las 23 Categorías Diagnósticas Mayores (CDM) de la CIE-9-MC, efectuando una subdivisión de cada una por presencia o ausencia de una intervención quirúrgica, y luego una segunda subdivisión por aquellos factores que, en cada una de ellas, demostraron ser estadísticamente significativos. Así se llegó a establecer un total de 470 categorías de GRD. Los datos necesarios para la agrupación en GRD entre otros, incluyen, la edad, sexo, circunstancias al alta, diagnóstico primario, intervenciones realizadas durante el ingreso y diagnósticos secundarios codificados con la CIE-9 hasta 2015 y con CIE-10 a partir del año 2016. Es crucial la diferenciación conceptual del diagnóstico principal y de los diagnósticos secundarios, dada su repercusión en términos de codificación. En tanto que el diagnóstico principal se refiere al diagnóstico que motivó el ingreso hospitalario que necesariamente no tiene que ser el más grave, los diagnósticos secundarios son las enfermedades que coexisten con el diagnóstico principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante la estancia hospitalaria e influyen en su duración o en el abordaje terapéutico. Progresivamente los GRD evolucionaron a los AP-GRD o *All Patients* y a los APR-GRD o GRD Refinados,

añadiendo cuatro niveles de gravedad y cuatro niveles de riesgo de mortalidad. Por último, a partir del 2000 aparecen los IR-GRD o Internacional Refined GRD.

En España, a raíz del proyecto de "Análisis y desarrollo de los GRD en el SNS" de 1997<sup>(116)</sup> se implanta su uso oficial en el SNS como herramienta de medición del producto hospitalario. El peso de cada GRD es una aproximación a la complejidad de cada grupo calculado como unidad de medida de isoconsumo de recursos e indicativo del nivel de complejidad de los servicios y los centros (Case Mix). A partir de todos los registros del CMBD de todas las CCAA, el SNS edita recomendaciones estatales para la normalización de la distribución de las estancias de todos los episodios de hospitalización incluidos en cada GRD. Con ello se obtienen indicadores depurados tras excluir los casos extremos e infrecuentes. Así, los GRD se han convertido en un modelo de medida del producto hospitalario, de gran utilidad para la evaluación de la actividad, la productividad y eficiencia hospitalario y la comparación entre servicios y hospitales.

Los AP-GRD tratan la información que registramos de forma estructurada en cada hospital, con la información de la historia clínica, sea cual sea su soporte. Es fundamental que se registre de forma ordenada y exhaustiva, especialmente los informes de alta que son una de las fuentes de información principales. Sin una recogida adecuada de la información y sin su codificación no tendríamos información válida ni comparable.

La información que proporciona el CMBD permite no sólo conocer y gestionar la actividad asistencial sino a la vez es de gran utilidad para diversas investigaciones de carácter clínico. En el ámbito de las enfermedades infecciosas, ha demostrado ser una herramienta útil para construir indicadores relacionados con la calidad y mejora asistencial, concretamente indicadores relacionados con la infección del tracto urinario nosocomial<sup>(117)</sup>, o para explorar el riesgo de hospitalización asociado a la enfermedad neumocócica, según un estudio reciente español<sup>(118)</sup>. La codificación de los efectos adversos a medicamentos de acuerdo con los distintos sistemas de clasificación comentados y su explotación a través del CMBD permite ampliar el conocimiento de la iatrogenia medicamentosa en el ámbito hospitalario y el impacto de la misma en el sistema sanitario<sup>(119)</sup>. De igual forma diversos estudios han utilizado este registro o similar a nivel nacional o internacional para investigaciones sobre diferentes

enfermedades alérgicas o para estimar la incidencia de reacciones alérgicas a fármacos en pacientes hospitalizados<sup>(120,121)</sup>.

### **1.7.2. Limitaciones y fortalezas del Conjunto Mínimo Básico de Datos**

Una limitación del CMBD es el potencial subregistro de información, debido a que en el informe de alta del paciente no aparezcan todos los datos precisos y ello condicione la exactitud del trabajo de los codificadores o por incertidumbre en la interpretación de los informes, especialmente en cuanto a los diagnósticos secundarios, las complicaciones durante el ingreso o las comorbilidades del paciente.

Por otra parte, también presentan innegables ventajas frente a otros diseños que precisan de una recogida de información prospectiva, durante largos periodos y mucho más costosos. Al ser un registro obligatorio, estas bases de datos pueden tener menos sesgos de selección, pues no depende del paciente que puede rechazar participar en los estudios ni de la estructura o capacidad de investigación.

### **1.8. Utilización de índices de comorbilidad**

El avance y progreso de la medicina y la asistencia sanitaria en las últimas décadas ha hecho posible que la población viva más y con mayor calidad de vida. La esperanza de vida al nacer es uno de los indicadores que mejor reflejan esta realidad. Según el informe Anual de Salud publicado en 2019, durante el periodo 2006-2018, la esperanza de vida en España aumentó 2,3 años, llegando a 80,4 en hombre y a 86,1 en mujeres, ocupando la primera posición en mujeres y la tercera en el varón, de la UE<sup>(122)</sup>. Este envejecimiento gradual de la población implica un incremento de pacientes con enfermedades crónicas, y en consecuencia un mayor interés por medir la comorbilidad.

La comorbilidad se define como cualquier entidad clínica adicional que haya existido o pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad guía en estudio<sup>(123)</sup>. Se han diseñado varios índices para medir la comorbilidad, y existe una amplia literatura al respecto, pero cabe destacar aquellos que se han asociado a mayor gravedad sobre una enfermedad que genera una hospitalización. Se incluyen, entre ellos, el Índice de comorbilidad de Charlson y el Índice de Elixhauser.

El Índice de Comorbilidad de Charlson consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, que se ponderan de 1 a 6 puntos y proporciona una puntuación total derivada de la suma de las diferentes enfermedades que se correlaciona con la mortalidad (tabla 8)<sup>(124)</sup>.

Sobre la base de los diagnósticos codificados con la CIE-9, Deyo et al. en el año 1992 adaptaron el índice de Charlson para poder aplicarlo a las bases clínico administrativas de codificación de los ingresos hospitalarios<sup>(125)</sup>.

**Tabla 8.** Comorbilidades del Índice de Charlson y puntuación asignada por enfermedad.

Puntuación	Comorbilidad
1	Infarto de Miocardio Insuficiencia Cardíaca Enfermedad Arterial Periférica Enfermedad Cerebro Vascular Demencia Enfermedad Respiratoria Crónica Enfermedad del Tejido Conectivo Úlcera Gastroduodenal Enfermedad Hepática Leve Diabetes
2	Hemiplejía Insuficiencia renal moderada/grave Diabetes con complicaciones crónicas Neoplasia de órgano sólido Leucemia
3	Enfermedad hepática moderada o grave
4	Tumor sólido con metástasis
6	SIDA

El Índice de Elixhauser publicado en 1998, define el término “comorbilidad” como *“una condición de enfermedad del paciente, presente al ingreso y que no se produce como consecuencia del proceso de cuidados que se le realiza durante su hospitalización”*. Inicialmente este sistema de puntuación se asoció con una prolongación de la estancia hospitalaria y por tanto mayores costes de hospitalización y posteriormente con un

incremento en mortalidad intrahospitalaria<sup>(126)</sup>. El índice de comorbilidad de Elixhauser<sup>(127)</sup>, basado en la codificación de la Clasificación Internacional de enfermedades, engloba 30 tipos de comorbilidades de diferentes grupos de enfermedades crónicas: enfermedades cardiovasculares (seis tipos), enfermedades neurológicas (dos tipos), enfermedades respiratorias (un tipo), endocrinológicas y nutrición (cinco tipos); enfermedad renal (un tipo); enfermedad digestiva (dos tipos); infección VIH (un tipo); cáncer (tres tipos); enfermedades tejido conectivo (un tipo); enfermedad hematológica (tres tipos); alteración del equilibrio electrolítico (un tipo); abuso de sustancias (dos tipos); y enfermedades psiquiátricas (dos tipos). A cada uno de los 30 grupos de enfermedades específicas se le asigna un peso de 0 o de 1 (variable dicotómica), según que dicha comorbilidad esté o no esté presente. Resulta ventajoso con grandes y diversas bases de datos pues fue diseñado con una población muy amplia y heterogénea al contrario del Índice de Charlson, diseñado y validado en una población muy concreta (tabla 9).

**Tabla 9.** Comorbilidades del Índice de Elixhauser y códigos de la CIE-9-MC asociados

Comorbilidad	CIE-9-MC
1 – Insuficiencia cardiaca congestiva	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 428.0, 428.9
2 – Arritmia cardiaca	426.10, 426.11, 426.12, 426.13, 426.2 - 426.53, 426.6, 426.89, 426.9, 427.0, 427.2, 426.31, 427.31, 427.32, 427.41, 427.42, 427.60, 427.61, 427.81, 427.89, 427.9, 785.0, V45.00, V45.01, V45.02, V45.09, V53.31, V53.32, V53.39
3 – Enfermedad valvular cardiaca	093.20-093.24, 394.0 – 397.1, 397.9, 424.0 – 424.99, 746.3-746.6, V2.2, V43.3
4 – Enfermedad del sistema circulatorio pulmonar	411.11, 415.19, 416.0-416.9, 417.9
5 – Enfermedad vascular periférica	440-440.9, 441.00-441.9, 442.0-442.9, 443.1-443.9, 44.21-44.22, 447.1, 557.1, 557.9, V43.4
6 - Hipertensión	401.1, 401.9, 642.00 – 642.04, 401.0, 402.00-405.99, 437.2, 642.10-642.24, 642.70-642.94
7 – Parálisis	342.0 – 344.9, 438.20 – 438.53
8 – Otras enfermedades neurológicas	350.0-331.9, 332.0, 333.5, 333.4, 333.5, 333.6, 337.3, 338.1-333.89, 334.0-335.9, 340, 341.9, 345.00-345.11, 354.2-345.3, 345.40-345.91, 347.00-347.01, 347.10-347.11, 780.31, 780.39, 784.3



9 – Enfermedad pulmonar crónica	490-492.8, 493.00-493.92, 494-494.1, 495.0-505, 506.4
10 – Diabetes no complicada	250.00-250.33, 648.00-648.04
11 – Diabetes complicada	250.40-250.93, 775.1
12 – Hipotiroidismo	243-244.2, 244.8-244.9
13 – Fallo renal	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 585, 586, V42.0, V45.1, V56.0-V56.32, V56.8
14 – Enfermedad hepática	070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 456.0, 456.1, 456.20, 456.21, 571.0, 571.2, 571.3, 571.40-571.49, 571.5, 571.6, 571.8, 571.9, 572.3, 571.40-571.49, 571.5, 571.6, 571.8, 571.9, 572.3, 571.40-571.49, 571.5, 571.6, 571.8, 571.9, 572.3, 572.3, 572.8, V42.7
15 – Úlcera péptica sin sangrado	531.41, 531.51, 531.61, 531.70, 531.71, 531.91, 532.41, 532.51, 532.61, 532.70, 532.71, 532.91, 533.41, 533.51, 533.61, 533.70, 533.71, 533.91, 534.41, 534.51, 534.61, 534.70, 534.71, 534.91
16 – Enfermedad por VIH	042
17 – Linfoma	200.00-202.38, 202.50-203.01, 203.00-203.80, 203.8-203.81, 238.6, 273.4
18 – Cáncer metastásico	196.0 – 199.1
19 – Tumor sólido sin metástasis	140.0-172.9, 174.0-175.9, 179-195.8
20 – Artritis reumatoide o enfermedad del colágeno	701.0, 710.0-710.9, 714.0-714.9, 720.0, 720.9, 725
21 – Coagulopatía	286.0-286.9, 287.1, 287.3-287.5
22 – Obesidad	278.0, 278.00, 278.01
23 – Pérdida de peso	260-263.9, 783.21, 783.22
24 – Alteración de fluidos y electrolitos corporales	276.0-276.9
25 – Anemia por pérdida de sangre	280.0, 648.20-648.24
26 – Anemia por otras deficiencias	280.1-281.9, 285.21-285.29, 285.9
27 – Alcoholismo	291.0-291.3, 291.5, 291.8, 291.81, 291.89, 291.9, 303.00-303.93, 305.00-305.03
28 – Abuso de drogas	292.0, 292.82-292.89, 292.9, 304.00, 304.93, 305.20-305.93, 648.30-648.34
29 – Psicosis	295.00-298.9, 299.10, 299.11
30 – Depresión	300.4, 301.12, 309.0, 309.1, 311

El Índice de Elixhauser se puede condensar en una sola puntuación numérica para utilizar con datos administrativos, denominándose Índice de Elixhauser Van Walraven<sup>(128)</sup>. Fue publicado en el año 2009, tras realizar un estudio aplicando los códigos de enfermedad de las 30 comorbilidades al total de ingresos hospitalarios, entre 1996 y 2008, en el hospital de Ottawa, Canadá. El análisis multivariante de regresión logística demostró asociación independiente de cada grupo de comorbilidad con la mortalidad intrahospitalaria. Se asigna una puntuación que oscila entre -7 y +12 a cada una de las 30 comorbilidades de Elixhauser y se obtiene la probabilidad de riesgo esperado de muerte en el hospital en relación con la puntuación total de las comorbilidades del índice de Elixhauser.

**Tabla 10.** Puntuación de Elixhauser modificada por Van Walraven

Grupo Comorbilidad	Puntos	Grupo Comorbilidad	Puntos	Grupo Comorbilidad	Puntos
1 – Insuficiencia cardiaca congestiva	7	11- Diabetes complicada	0	21- Coagulopatía	3
2 – Arritmia cardiaca	5	12 - Hipotiroidismo	0	22 - Obesidad	-4
3 – Enfermedad valvular cardiaca	-1	13- Fallo renal	5	23- Pérdida de peso	6
4 – Enfermedad de la circulación pulmonar	4	14- Enfermedad hepática	11	24 – Alteración de fluidos y electrolitos corporales	5
5 – Enfermedad vascular periférica	2	15- Ulcera péptica sin sangrado	0	25 – Anemia por pérdida de sangre	-2
6 - Hipertensión	0	16- Enfermedad por VIH	0	26 – Anemia por otras deficiencias	-2
7 - Parálisis	7	17- Linfoma	9	27 - Alcoholismo	0
8 – Otras enfermedades neurológicas	6	18 – Cáncer metastásico	12	28- Abuso de drogas	-7
9 – Enfermedad pulmonar crónica	3	19 – Tumor sólido sin metástasis	4	29 - Psicosis	0
10 – Diabetes no complicada	0	20 – Artritis reumatoide o colagenosis	0	30 - Depresión	-3

### 1.9. Justificación del Proyecto de Investigación

Uno de los grandes hitos de la medicina y la mejora de la salud de la población ha sido, sin duda, la incorporación de la terapéutica antimicrobiana en la práctica clínica. Sin embargo, ya desde los comienzos los microorganismos van disminuyendo su sensibilidad natural a los antibióticos, modificándose así los patrones de resistencia<sup>(129)</sup>. Si bien las causas relacionadas con el fenómeno de generación de resistencias son múltiples, la influencia de otros agentes antimicrobianos previos es una de las principales<sup>(130)</sup>. De modo complementario al problema de las resistencias, con frecuencia existe algún factor que contraindica la utilización del antibiótico de elección en un paciente específico, bien por fracaso terapéutico anterior, por riesgo de efectos adverso, por interacciones farmacológicas o historia de reacción de hipersensibilidad previa. Ello obliga a disponer, para cada paciente, de una o varias alternativas a los antibióticos de elección para afrontar la enfermedad infecciosa.

Aunque la alergia a medicamentos se percibe como un problema frecuente en la asistencia sanitaria, su incidencia exacta es desconocida. Los antibióticos son uno de los grupos de fármacos implicados con más frecuencia en las reacciones alérgicas, seguido por los antiinflamatorios no esteroideos y opioides, según diferentes estudios<sup>(17,131)</sup>. Globalmente, se considera que alrededor del 10% de la población adulta en los países desarrollados se catalogan como alérgicos a la penicilina y hasta un 15% y un 25% en los pacientes hospitalizados<sup>(51,84-86)</sup>. A pesar de ello, cuando se hace un estudio alergológico entre un 80% y 90% de los pacientes que tienen el diagnóstico de sospecha de alergia a betalactámicos, resulta ser negativo<sup>(88,132)</sup>, catalogando erróneamente en su historial médico al paciente como “alérgico a la penicilina”<sup>(133)</sup>.

En los pacientes hospitalizados que refieren alergia a betalactámicos en pacientes se detecta una sobreprescripción de antibióticos de amplio espectro o antibióticos con más toxicidad, como vancomicina y fluoroquinolonas<sup>(98)</sup>. La prescripción de antibióticos de segunda línea o alternativos parece tener un efecto negativo sobre la selección de resistencias. Así, el consumo excesivo de fluoroquinolonas se asocia en el tiempo con la aparición de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y la aparición de brotes de *Enterococcus sp.* resistente (VRE) o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) se ha relacionado con una prescripción elevada de vancomicina<sup>(98)</sup>. Por su parte

el uso de determinados antibióticos puede afectar a la seguridad del paciente, a destacar la nefrotoxicidad inducida por vancomicina<sup>(99)</sup> o incremento del riesgo de infección por *Clostridium difficile* relacionado con el uso de fluoroquinolonas<sup>(100)</sup>.

Por último, algunos estudios han descrito que los pacientes hospitalizados que requieren un tratamiento antibiótico alternativo derivado de un diagnóstico erróneo de RHS incrementan los costes sanitarios y el coste del tratamiento antibiótico, respecto al de los pacientes no alérgicos<sup>(134)(135)</sup>. Las consecuencias del etiquetado incorrecto de los pacientes como alérgicos a betalactámicos que conduce a la utilización de fármacos menos eficaces, más tóxicos y más costosos que los fármacos de elección, se recogen también en el documento de consenso entre varias sociedades científicas: *Programas de Optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles*, que constituyó el punto de partida de la implementación de los Grupos PROA en los hospitales, y recientemente también en el ámbito de Atención Primaria<sup>(104)</sup>.

El Conjunto Mínimo Básico de datos (CMBD), definido en el seno de la Comunidad Europea<sup>(112)</sup> en 1981, en España es la mayor base de datos clínica administrativa estandarizada con pacientes hospitalizados, así como la principal fuente de información sobre la morbilidad atendida. Contiene abundante información sobre diferentes aspectos de la actividad hospitalaria, de forma que puede emplearse para el análisis de la práctica médica<sup>(113)</sup> y de la calidad asistencial<sup>(114)</sup>. Se caracteriza por la obligatoriedad de su cumplimentación, tanto en el ámbito privado como público, siendo una de las razones por las que esta herramienta proporciona una información muy robusta<sup>(115)</sup>. Los datos necesarios para la agrupación en GRD entre otros, incluyen, la edad, sexo, circunstancias al alta, diagnóstico primario, intervenciones realizadas durante el ingreso y diagnósticos secundarios codificados con la Clasificación Internacional de las Enfermedades CIE-9 hasta el 2015 y CIE-10 a partir del año 2016. Dada la relevancia que adquiere la diferenciación entre diagnóstico principal y secundarios en términos de codificación es importante aclarar dicha diferencia. En tanto que el diagnóstico principal se refiere al diagnóstico que motivó el ingreso hospitalario que necesariamente no tiene que ser el más grave, los diagnósticos secundarios son las enfermedades que coexisten con el diagnóstico principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante la estancia hospitalaria e influyen en su duración o en el abordaje terapéutico

La información que proporciona el CMBD permite no sólo conocer y gestionar la actividad asistencial sino a la vez es de gran utilidad para diversas investigaciones de carácter clínico. En el ámbito de las enfermedades infecciosas, ha demostrado ser una herramienta útil para construir indicadores relacionados con la calidad y mejora asistencial, concretamente indicadores relacionados con la infección del tracto urinario nosocomial<sup>(117)</sup>, o para explorar el riesgo de hospitalización asociado a la enfermedad neumocócica, según un estudio reciente español<sup>(118)</sup>. De igual forma diversos estudios han utilizado este registro o similar a nivel nacional o internacional para investigaciones sobre diferentes enfermedades alérgicas o para estimar la incidencia de reacciones alérgicas a fármacos en pacientes hospitalizados<sup>(120,121)</sup>.

En resumen, se puede concluir que, aunque haya estudios epidemiológicos sobre incidencia de sospecha de alergia a antibióticos y en especial a betalactámicos en pacientes hospitalizados a nivel internacional, no existe ninguno en nuestro país que utilizando el registro nacional CMBD, permita conocer el efecto del etiquetado de un paciente como alérgico a penicilinas sobre la estancia y el consumo de recursos hospitalarios.



# HIPÓTESIS







## 2. HIPÓTESIS

### 2.1. Hipótesis conceptual

Con frecuencia los pacientes son catalogados en la práctica clínica diaria como alérgicos a betalactámicos sin un estudio alergológico previo. El etiquetado del paciente como alérgico a penicilinas genera efectos negativos para el paciente hospitalizado y para el sistema de salud, desde un punto de vista económico y de morbimortalidad.

### 2.2. Hipótesis operacional

La estancia hospitalaria y la mortalidad es mayor en los pacientes ingresados etiquetados como alérgicos a penicilina, frente a los que están exentos de dicha sospecha.

### 2.3. Hipótesis estadística

En los hospitales del Sistema Nacional de Salud se espera un aumento en la estancia hospitalaria próxima al 8% en los pacientes etiquetados como alérgicos a penicilina en comparación con un grupo de pacientes sin dicha etiqueta.



# OBJETIVOS



## 3. OBJETIVOS

### 3.1. Objetivo Principal

Determinar el efecto de la alergia a penicilinas en la estancia hospitalaria en pacientes adultos hospitalizados y en la mortalidad intrahospitalaria, a nivel nacional.

### 3.2. Objetivos secundarios

3.2.1. Conocer la prevalencia de etiquetado de alergia a penicilinas en pacientes hospitalizados y analizar el etiquetado por factores demográficos, administrativos y por distribución geográfica.

3.2.2. Identificar los factores relacionados con el etiquetado de alergia a penicilinas (edad, sexo, comorbilidades...).

3.2.3. Determinar los diagnósticos de tipo infeccioso en los pacientes ingresados y evaluar el impacto de la alergia a penicilinas en este subgrupo de pacientes sobre la estancia y la mortalidad intrahospitalaria.

3.2.4. Evaluar el impacto de la alergia a penicilinas en la estancia hospitalaria en las hospitalizaciones asociadas a un proceso quirúrgico o a uno médico.

3.2.5. Evaluar el impacto de la alergia a penicilinas en la estancia hospitalaria en las Comunidades Autónomas.

3.2.6. Analizar la infección por *Clostridium difficile*, por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y por Enterococos resistente a vancomicina, como correlato de uso de antibióticos no betalactámicos.

3.2.7. Calcular el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la etiqueta de alergia a penicilina y el coste asociado en las hospitalizaciones del Sistema Nacional de Salud.

3.2.8. Identificar futuras líneas de investigación sobre aspectos de mejora en el proceso de desetiquetado de la alergia a penicilinas y en la codificación en el CMBD.



# MATERIAL Y MÉTODO





## 4. MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. Diseño del estudio

Estudio epidemiológico observacional de caso-control, anidado en una cohorte y de carácter retrospectivo para evaluar la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes con sospecha de alergia a penicilinas utilizando el registro administrativo del CMBD.

### 4.2. Lugar del estudio

El estudio se llevó a cabo, a nivel hospitalario, en todo el territorio español entre 2006 y 2015 ambos inclusive. Comprende las 17 comunidades autónomas (CCAA) y las dos ciudades autonómicas Ceuta y Melilla, de España.

### 4.3. Sujetos del estudio

Episodios de hospitalización registrados en el sistema de gestión de CMBD proporcionados por el Ministerio de Sanidad, desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Se define caso como aquel episodio de hospitalización, correspondiente a un paciente mayor de 17 años, que contiene como diagnóstico secundario en su CMBD al alta hospitalaria el código descrito como alergia a penicilina: V14.0 (CIE-9-MC). Este grupo de hospitalizaciones, en adelante, será calificado como “con etiqueta de alergia a la penicilina”. Para la selección de controles se tomó una muestra aleatoria ajustada del 10% de la cohorte total, excluyendo los episodios que contenían el diagnóstico secundario mencionado, V14.0. Este grupo de hospitalizaciones será calificado como “sin etiqueta de alergia a la penicilina”. La relación casos controles fue 1:4.

### 4.4. Variables del estudio

#### 4.4.1. Variable principal

- Estancia hospitalaria de las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilinas.
- Muertes en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilinas.

#### 4.4.2. Variables secundarias

- Factores demográficos, administrativos y por distribución geográfica del etiquetado de alergia a penicilinas en pacientes hospitalizados.
- Índice de comorbilidad de Elixhauser en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilinas.
- Diagnósticos de tipo infeccioso en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilinas.
- Registros con infección por *Clostridium difficile*, por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y por Enterococos resistente a vancomicina en pacientes con y sin etiqueta de alergia a penicilinas.

#### 4.4.3. Variables de registro

Incluye las variables recogidas en el registro del CMBD y las variables calculadas.

La descripción, elementos y tipo de las variables de registro, las variables calculadas y las de resultados se caracterizan en la tabla 11.

**Tabla 11.** Descripción de las variables de registro y las calculadas.

Variables	Definición	Elementos / unidades de medida	Tipo de variable
<b>Fecha de nacimiento</b>	Fecha de nacimiento del paciente al que corresponde el episodio		Cuantitativa discreta temporal
<b>Edad</b>	Diferencia entre la fecha de ingreso hospitalario y la fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Género de los pacientes	Varón (1); Mujer (2); Indeterminado (3); No especificado (9)	Cualitativa nominal politómica
<b>Hospital Recodificado</b>	Hospital que genera el alta hospitalaria		Cualitativa nominal
<b>Comunidad Autónoma</b>	Comunidad a la que pertenece el hospital que da el alta hospitalaria	Andalucía(1); Aragón(2); Asturias (3); Baleares (4); Canarias(5);Cantabria(6);Castilla y León (7); Castilla La Mancha (8); Cataluña(9); C. Valenciana(10); Extremadura(11); Galicia (12); Madrid(13); Murcia (14); Navarra(15); País Vaco(16); La Rioja(17); Ceuta(18); Melilla(19).	Cualitativa nominal politómica

<b>Año de alta</b>	Año en el que se generó el alta hospitalaria	2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015	Cuantitativa discreta
<b>Historia recodificada</b>	Nº de historia Clínica recodificada		Cualitativa nominal
<b>Fecha de ingreso</b>	Fecha en la que ingresa el paciente		Cuantitativa discreta temporal
<b>Tipo de ingreso</b>	Según la preferencia del ingreso	Urgente (1); Programado (2); Desconocido (9)	Cualitativa nominal politómica
<b>Tipo de alta</b>	Motivo del alta hospitalaria	Domicilio (1); Traslado a otro hospital (2); Alta voluntaria (3); <i>Exitus</i> (4); A centro sociosanitario (5); Otros - Desconocido (9)	Cualitativa nominal politómica
<b>Servicio Médico</b>	Servicio responsable del alta del paciente	Ver tabla 16	Cualitativa nominal politómica
<b>Diagnóstico principal</b>	Diagnóstico que motivó el ingreso hospitalario	Codificado según la CIE-9-MC	Cualitativa nominal politómica
<b>Diagnósticos secundarios(1-14)</b>	Enfermedades que coexisten con el diagnóstico principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante la estancia hospitalaria.	Codificado según la CIE-9-MC	Cualitativa nominal politómica
<b>Procedimiento principal</b>	Primer procedimiento quirúrgico programado en el tiempo	Codificado según la CIE-9-MC	Cualitativa nominal politómica
<b>Procedimiento secundario (2-20)</b>	Procedimientos restantes	Codificado según la CIE-9-MC	Cualitativa nominal politómica
<b>GRD - AP</b>	Clasificación de las altas en Grupos Relacionados con el Diagnóstico según el consumo de recursos	<a href="https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdAnteriores.htm">https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdAnteriores.htm</a>	Cualitativa nominal politómica
<b>Severidad</b>	Condición de severidad de acuerdo con las características del paciente, de los diagnósticos secundarios del episodio y de los procedimientos realizados.	Menor (1); moderado (2); mayor (3) y extremo (4)	Cualitativa ordinal politómica
<b>Riesgo de mortalidad</b>	Estratificado en cuatro niveles con base en algoritmos	Menor (1), moderado (2); mayor (3) y extremo (4)	Cualitativa ordinal politómica
<b>CDM - AP</b>	Cada una de las 25 categorías diagnósticas mayores para los grandes grupos de sistemas orgánicos.	Ver tabla 17	Cualitativa nominal politómica

<b>Nº de diagnósticos secundarios</b>	La suma de los diagnósticos secundarios de cada hospitalización		Cuantitativa discreta
<b>Índice de Elixhauser</b>	Condición de enfermedad del paciente al ingreso, según los diagnósticos de la CIE-9-MC	30 tipos de comorbilidades de diferentes grupos de enfermedades no agudas (tabla 9)	Cuantitativa continua
<b>Índice de Elixhauser van walraven</b>	Ajuste de la comorbilidad en una puntuación numérica	Ver tabla 10	Cuantitativa continua
<b>Diagnóstico de tipo infeccioso</b>	Diagnósticos de la CIE-9-MC asociados a una enfermedad infecciosa	Clasificación Internacional de las enfermedades (Anexo 1)	Cualitativa nominal politómica
<b>Edad mayor 64 años</b>	Registro de paciente de edad mayor 64 años	Mayor de 64 años (1) Menor de 65 años (0)	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Edad mayor que la mediana de años</b>	Registro de paciente de edad mayor que la mediana	Mayor de la mediana (1) Menor de la mediana (0)	Cualitativa nominal dicotómica
<b>VARIABLES DE RESULTADO</b>			
<b>Estancia hospitalaria</b>	Diferencia de días entre la fecha de alta hospitalaria y la fecha de ingreso	Días	Cuantitativa discreta
<b>Mortalidad</b>	Episodios de hospitalización cuyo motivo de alta es éxitus (4)	si(1); no(0)	Cualitativa nominal dicotómica

#### 4.5. Análisis de costes

Para conocer el impacto de la codificación de la alergia a la penicilina en los costes hospitalarios del Sistema Nacional de Salud, se asumió la Estimación de pesos y costes hospitalarios en el SNS (Proyecto 2017 del Ministerio de Sanidad)<sup>(136)</sup>, y la clasificación de los hospitales en función del número de camas y la basada en la oferta de servicios, en la actividad, en infraestructuras, complejidad y capacidad docente (cluster, del 1 al 5)<sup>(137,138)</sup> (tablas 12 y 13).

**Tabla 12.** Clasificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud por número de camas hospitalarias

Categoría / Grupo	Número de camas
Grupo 1	Menos de 200 camas
Grupo 2	200 – 500 camas
Grupo 3	501 – 1000 camas
Grupo 4	Más de 1000 camas

**Tabla 13.** Clasificación de los hospitales del Sistema Nacional de Salud por Clasificación - Cluster (conglomerado)

Categoría / Grupo	Número de camas
Grupo 1	Pequeños hospitales comarcales, con menos de 150 camas de media, sin apenas dotación de alta tecnología, pocos médicos y escasa complejidad atendida
Grupo 2	Hospitales generales básicos, tamaño medio menor de 200 camas, mínima dotación tecnológica, con algo de peso docente y algo mayor complejidad atendida
Grupo 3	Hospitales de área, de tamaño medio en torno a 500 camas. Más de 50 médicos MIR y 269 médicos de promedio. Complejidad media (1,5 servicios complejos y 1,01 case mix).
Grupo 4	Grupo de grandes hospitales, pero más heterogéneos en dotación, tamaño y actividad. Gran intensidad docente (más de 160 MIR y elevada complejidad (4 servicios complejos de media y case mix mayor de 1,20)
Grupo 5	Hospitales de gran peso estructural y actividad. Oferta completa de servicios. Más de 680 médicos y en torno a 300 MIR. Incluye los grandes complejos.

#### 4.6. Plan de Trabajo y Recogida de Datos

Al tratarse de un estudio retrospectivo se solicitaron al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, los registros de CMBD de los años 2006 al 2015, a través del formulario disponible en el Portal Estadístico en: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDdocs/Formulario\\_Peticion\\_Datos\\_CMBD.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBDdocs/Formulario_Peticion_Datos_CMBD.pdf) (ANEXO 2).

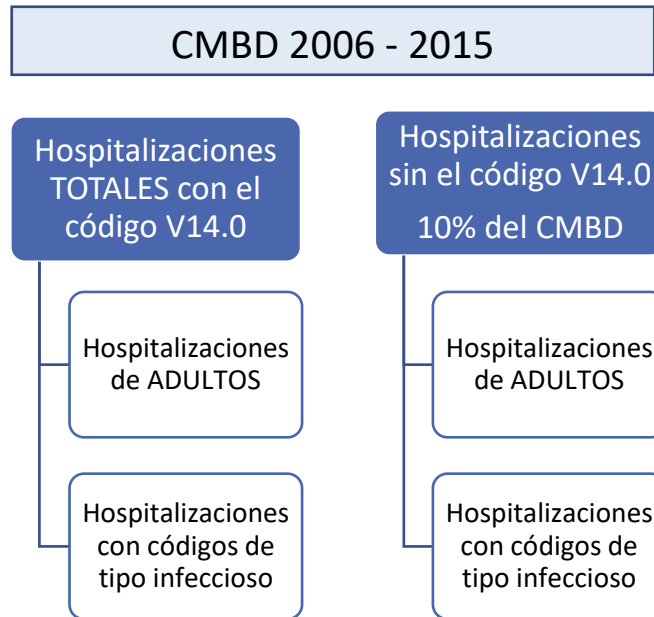
Tras recibir el total de registros con el Código V14.0 y el 10% de los registros exentos de dicho código, se excluyeron aquellos correspondientes a hospitalizaciones de pacientes con edad inferior a 17 años, puesto que el estudio se centraba en pacientes adultos. Esta fuente de datos se ha utilizado para los análisis del estudio, salvo para el cálculo de la prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina.

Al disponer de todos los episodios de hospitalización con el código V14.0 (alergia a penicilina) y los datos agregados manejables en la base de datos del CMBD publicada en el Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad y de acuerdo con las variables disponibles, paralelamente se calculó la prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina durante el periodo 2006 a 2015. Los datos agregados del CMBD se encuentran disponibles en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/N/rae-cmbd/cmbd-h/informacion-general-hospitalizacion-sns>

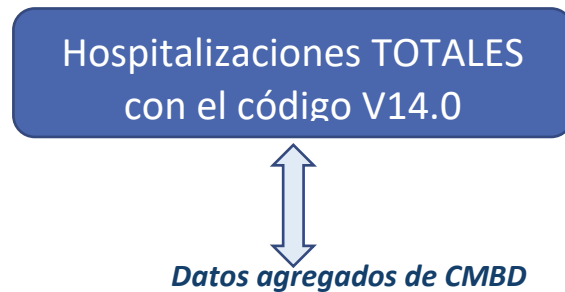
Según la edición vigente en cada año del estudio y de acuerdo con la CIE-9-MC se ha realizado la codificación de diagnósticos y procedimientos, en el contexto de las recomendaciones nacionales.

La selección de pacientes con al menos un proceso infeccioso durante su episodio de hospitalización se realizó mediante la búsqueda en el CIE-9-MC de códigos relacionados con enfermedades infecciosas y otras condiciones asociadas a infección y que están recogidos en el CMBD. Un especialista en enfermedades infecciosas y un técnico en codificación y documentación clínica revisaron la selección de los códigos asociados a enfermedades y procesos infecciosos.

En la figura 5 se representan gráficamente las fuentes de información para la obtención de los resultados principales del estudio de acuerdo con los objetivos. Para el cálculo de la prevalencia global de la codificación de la alergia a la penicilina se ha utilizado la información de datos agregados de CMBD (figura 6).



**Figura 5.** Representación de la fuente de información para los datos principales del estudio.



**Figura 6.** Representación de la fuente de información para el cálculo de la prevalencia de la codificación de la alergia a la penicilina.



#### 4.7. Análisis estadístico

La prevalencia de codificación de la alergia a penicilinas en pacientes hospitalizados se determinó en relación con el número total de altas hospitalarias en el período de estudio 2006-2015, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia de codificación de la alergia a penicilina en pacientes hospitalizados} = \frac{\text{Número de casos con codificación de alergia a penicilina en el periodo 2006-2015}}{\text{Número de altas hospitalarias durante el período 2006-2015}}$$

La prevalencia se calculó por rango de edad, sexo, tipo de ingreso, servicio, motivo de alta hospitalaria, año de alta hospitalaria y por comunidad autónoma. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar datos agregados y la correlación de Spearman, previo análisis de normalidad, para estudiar la correlación entre las variables a estudiar.

Las variables cuantitativas empleando medias o medianas y desviación estándar o rango intercuartílico, respectivamente, se compararon con la prueba t de student o con la U de Mann Whitney previo análisis de la normalidad con el test de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se expresaron mediante distribución de frecuencias relativas y porcentuales, y se compararon mediante el test de Ji-cuadrado (o el test exacto de Fisher, cuando fue necesario).

Se aplicaron modelos de regresión logística univariante para identificar los factores de riesgo asociados con la prolongación de la estancia hospitalaria y con la mortalidad. Se analizaron las variables edad, sexo, complejidad mediante la escala calculada de Elixhauser modificada por Van Walraven y año de alta hospitalaria. Las variables continuas se agruparon utilizando valores de corte con significado clínico donde fue posible, o aproximándolo a cuartiles, según procediese. El Índice de Elixhauser Van Walraven fue agrupado en cuatro cuartiles de acuerdo con el resultado (estrato 1: de -9 a -1; estrato 2: de 0 a 4; estrato 3: de 5 a 9; estrato 4: de 10 a 30). El año de alta hospitalaria fue categorizado en cinco periodos, 2006-2007, 2008-2009, 2010-2011, 2012-2013, 2014-2015. Asimismo, para la estancia hospitalaria se aplicó un análisis por segmentación en cinco grupos de acuerdo con el resultado (grupo 0: 1 día; grupo 1: 2 días; grupo 2: de 3 a 5 días; grupo 3; de 6 a 9 días; grupo 4: mayor de 9 días). Posteriormente, se aplicaron varios modelos de regresión logística multivariante incluyendo la etiqueta de alergia a penicilina y el resto de las covariables mencionadas.

La estimación de las diferencias entre grupos para la estancia hospitalaria y la mortalidad se expresó como *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza al 95%.

Los datos fueron procesados y analizados con el programa estadístico Stata MP. ver 16.0 (*StataCorp LLC 2019- Statistical Software for data science*).

#### **4.8. Consideraciones éticas**

La recogida de datos para este estudio se basa en los datos disponibles en el CMBD nacional, información anonimizada a nivel de paciente y de hospital. En el estudio no consta ninguna información concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Se respetaron los principios éticos generales y las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos (*Internacional Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, Council for the Internacional Organizations of Medical Sciences – CIOMS- Ginebra, 1991*) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (número 20/94, 15 de mayo de 2020).

ANEXO 3.



# RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Prevalencia de la codificación de la alergia a la penicilina

El número de hospitalizaciones en España registradas en el CMBD durante el periodo 2006 a 2015 fue 36.856.032<sup>(30)</sup>. De acuerdo con la solicitud realizada al Ministerio de Sanidad, con fecha 30 de julio de 2018, recibimos un fichero en formato texto (txt), que incluía 981.291 registros con el código V14.0 (alergia a penicilina) en cualquiera de los 14 diagnósticos secundarios. El porcentaje de registros con el código V14.0 fue el 2,63% del total de hospitalizaciones durante el periodo 2006-2015.

En la figura 7 se representa la prevalencia de codificación de alergia a penicilina por comunidad autónoma. Asimismo, en función de las variables recogidas en el portal de estadística del Ministerio de Sanidad del CMBDH<sup>(115)</sup>, en la tabla 14 por año de alta hospitalaria; y por sexo, por motivo de ingreso, por motivo de alta, por rango de edad, y por tipo de servicio médico en el que se cursó el ingreso hospitalario en la tabla 15. En la tabla 16 se recoge la prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina por el servicio clínico que generó el alta hospitalaria.

#### - Por Comunidad Autónoma

Respecto a la distribución de la codificación de la alergia a la penicilina por comunidad autónoma los porcentajes oscilaron desde 1,22% en la ciudad de Melilla o 1,41% en la comunidad del País Vasco, a 3,32% en la de Asturias. La mediana del porcentaje de etiqueta de alergia por comunidad autónoma fue 2,45 (RIC: 1.88–3.01,  $p < 0.001$ ).

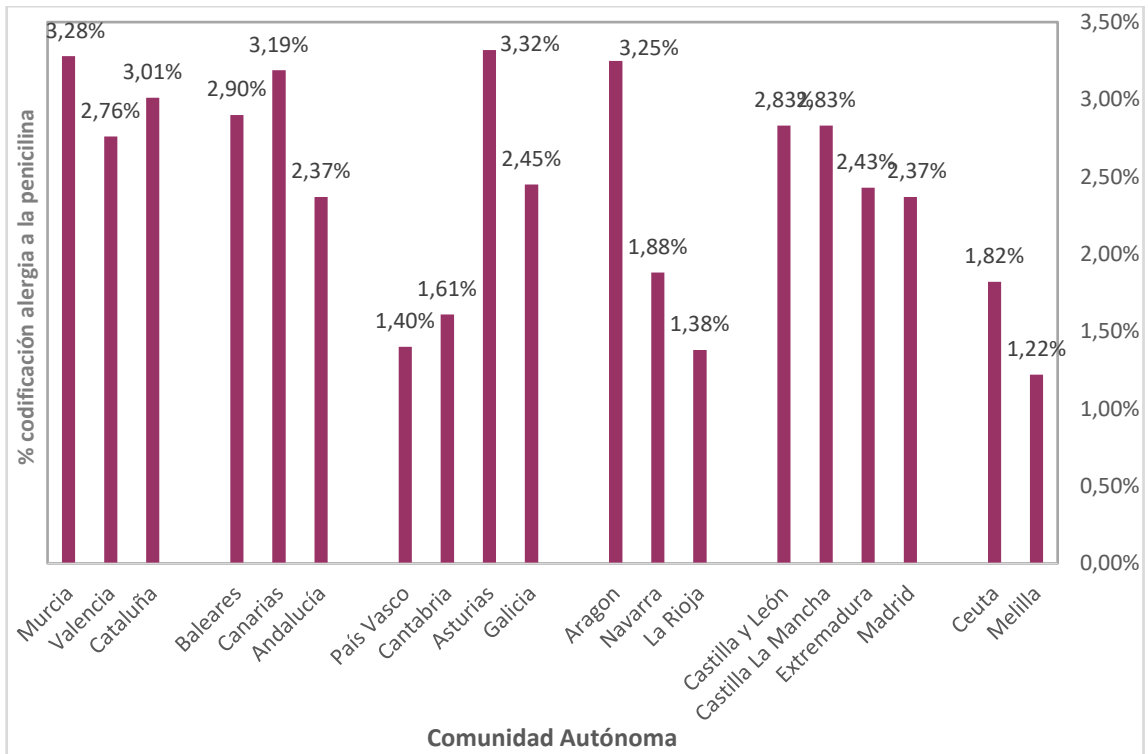


Figura 7. Prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina por Comunidad Autónoma.

La correlación entre la prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina por comunidad autónoma y el porcentaje de población mayor de 64 años resultó débilmente positiva no significativa (Spearman’s rho = 0,203, Prob > |t| = 0,403). Figura 8.

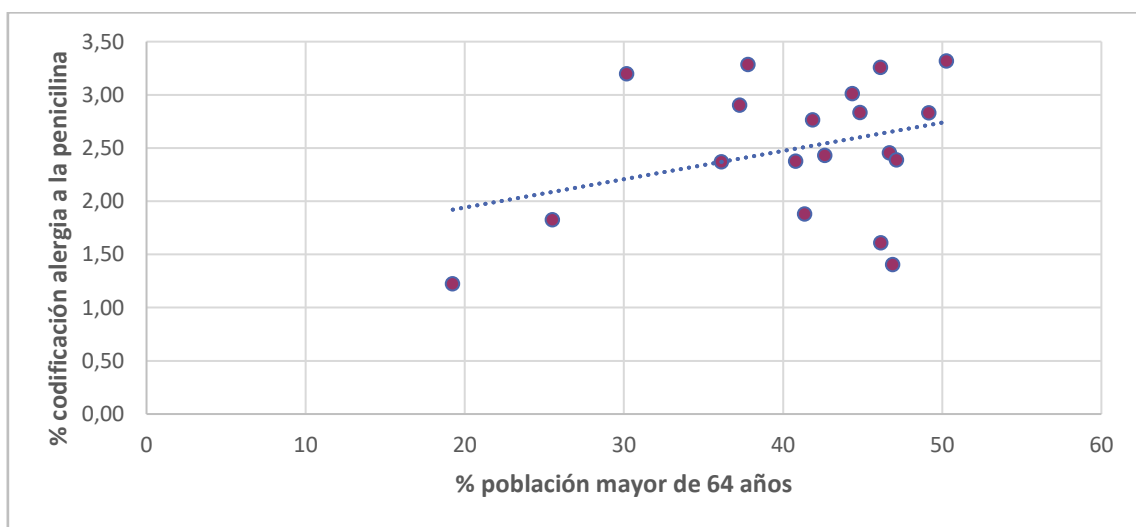


Figura 8. Correlación entre la prevalencia de la etiqueta de la alergia a la penicilina y el porcentaje de población mayor de 64 años por comunidad autónoma.

- Por año del alta hospitalaria

Durante los años 2006 y 2007 el porcentaje de alergia fue 2,59%, y entre 2,65% y 2,70% en el resto de los años (Chi-cuadrado para datos agregados,  $p < 0,001$ ).

**Tabla 14.** Prevalencia de codificación de la alergia a penicilina por año de alta hospitalaria.

Año de alta hospitalaria	Hospitalizaciones con código V14.0 - alergia a penicilina, n	Hospitalizaciones totales, n	% alergia a penicilina
2006	93.020	3.589.728	2,59
2007	95.766	3.686.655	2,59
2008	99.147	3.735.945	2,65
2009	100.787	3.742.850	2,69
2010	100.232	3.711.173	2,70
2011	98.417	3.689.540	2,66
2012	97.971	3.653.895	2,68
2013	98.114	3.636.876	2,69
2014	97.753	3.681.787	2,65
2015	98.793	3.727.583	2,65

Chi-cuadrado para datos agregados

- Por rango de edad, sexo, tipo de ingreso, tipo de servicio clínico y motivo de alta hospitalaria

La prevalencia de la codificación de la alergia a penicilina fue superior en la mujer. Respecto a la edad aumentaba de forma significativa con el rango de edad, no encontrando diferencias en la población infantil en función del sexo, 0,20% en ambos grupos,  $p < 0,001$ .

En los ingresos de tipo urgente la prevalencia de la etiqueta de alergia a penicilina fue mayor respecto al ingreso programado (2,71% vs 2,54%) y respecto al tipo de servicio, 2,75% fue en los servicios médicos y 2,54% en los de tipo quirúrgico,  $p < 0,001$ .

En cuanto a los motivos de alta, el traslado a un centro sociosanitario presentó una codificación mayor de alergia a penicilinas frente al resto alcanzando el 3,42%. La



mortalidad intrahospitalaria fue 4,30% en el grupo con sospecha de alergia a penicilina y 4,20% en el grupo sin ella (tabla 15).

**Tabla 15.** Codificación de la alergia a penicilina de acuerdo con características demográficas, administrativas y clínicas.

Característica	Hospitalizaciones			valor p
	Con etiqueta alergia a penicilina n = 981.291	Sin etiqueta alergia a penicilina n= 35.874.741	% alergia penicilina	
<b>Rango de edad (n, %)</b>				< 0,001 <sup>a</sup>
< 1 año	153 (0,02)	1.391.124 (3,88)	0,01	
1– 14 años	6.683 (0,68)	2.014.793 (5,62)	0,33	
15 – 44 años	185.503 (18,93)	9.748.266 (27,17)	1,87	
45 – 64 años	212.067 (21,64)	7.698.664 (21,46)	2,68	
65 – 74 años	193.561 (19,75)	5.430.217 (15,14)	3,44	
>74 años	383.324 (39,06)	9.591.677 (26,74)	3,84	
<b>Sexo (n, %)</b>				< 0,001 <sup>a</sup>
Varón	379.771 (38,70)	17.005.734 (47,40)	2,18	
Mujer	600.201 (61,16)	18.868.160 (52,59)	3,08	
<b>Tipo de ingreso hospitalario (n, %)</b>				< 0,001 <sup>a</sup>
Urgente	687.245 (70,03)	24.649.431 (68,71)	2,71	
Programado	291.220 (29,68)	11.139.003 (31,05)	2,54	
<b>Tipo de servicio (n, %)</b>				< 0,001 <sup>a</sup>
Médico	486.519 (49,58)	17.187.501 (47,91)	2,75	
Quirúrgico	459.998 (46,88)	17.623.493 (49,13)	2,54	
Otros	34.774 (3,54)	1.071.122 (2,97)	3,17	
<b>Motivo de alta hospitalaria (n, %)</b>				< 0,001 <sup>a</sup>
Domicilio	898.418 (91,55)	32.987.038 (91,95)	2,65	
Traslado a otro hospital	22.073 (2,25)	777.020 (2,17)	2,76	
Alta voluntaria	4.225 (0,43)	170.638 (0,48)	2,42	
<i>Exitus</i>	42.180 (4,30)	1.505.509 (4,20)	2,73	
Traslado a sociosanitario	11.024 (1,12)	311.435 (0,87)	3,42	
	3.371 (0,34)	123.101 (0,34)	2,67	

<sup>a</sup>Chi-cuadrado para datos agregados

La mayor prevalencia de codificación de la alergia a la penicilina se encontró en los servicios de urgencias (4,09%), neumología (3,84%) y medicina interna (3,50%). La prevalencia en servicios que atienden pacientes inmunodeprimidos, oncología (2,40%), hematología (2,24%) y unidades de trasplantes (1,60%) fueron inferiores a la media (tabla 16).

**Tabla 16.** Codificación de la alergia a penicilina de acuerdo con el servicio clínico que genera el alta hospitalaria.

Servicio clínico	Hospitalizaciones		
	Con etiqueta alergia a penicilina n = 981.291	Sin etiqueta alergia a penicilina n = 35.874.741	% alergia a penicilina
Medicina Interna	217.790 (22,19)	5.998.844 (16,72)	3,50
Obstetricia	106.509 (10,85)	5.456.337 (15,21)	1,91
Cirugía General y aparato digestivo	119.504 (12,18)	3.786.813 (10,56)	3,06
Traumatología y cirugía ortopédica	105.222 (10,72)	3.415.252 (9,52)	2,99
Pediatría y neonatología	3.291 (0,34)	2.457.806 (6,85)	0,13
Cardiología	56.314 (5,74)	1.834.920 (5,11)	2,97
Urología	47.419 (4,83)	1.532.410 (4,27)	3,00
Neumología	48.686 (4,96)	1.218.081 (3,40)	3,87
Digestivo	36.298 (3,70)	1.176.555 (3,28)	2,99
Neurología	28.020 (2,86)	902.459 (2,52)	3,01
Otorrinolaringología	19.987 (2,04)	877.738 (2,45)	2,22
Oncología	17.944 (1,83)	726.674 (2,03)	2,40
Psiquiatría	13.978 (1,42)	613.764 (1,71)	2,22
Neurocirugía	12.522 (1,28)	488.049 (1,36)	2,50
Angiología y cirugía vascular	14.720 (1,50)	461.022 (1,29)	3,09
Hematología	8.702 (0,89)	379.741 (1,06)	2,24
Nefrología	8.947 (0,91)	371.199 (1,03)	2,35
Urgencias	14.495 (1,49)	341.728 (0,95)	4,09
Medicina Intensiva	7.666 (0,78)	315.868 (0,88)	2,37
Cirugía Pediátrica	826 (0,08)	320.238 (0,89)	0,26
Geriatría	10.303 (1,05)	306.307 (0,85)	3,25
Cirugía Plástica	7.225 (0,74)	286.142 (0,80)	2,46
Oftalmología	4.844 (0,49)	276.257 (0,77)	1,72
Unidad de corta estancia	12.041 (1,23)	242.228 (0,68)	4,74
Cirugía Cardíaca	5.551 (0,57)	215.424 (0,60)	2,51
Cirugía Maxilo-facial	6.921 (0,71)	210.842 (0,59)	3,18

Servicio clínico	Hospitalizaciones		
	Con etiqueta alergia a penicilina n = 981.291	Sin etiqueta alergia a penicilina n= 35.874.741	% alergia a penicilina
Cirugía Torácica	6.266 (0,64)	210.637 (0,59)	2,89
Enfermedades infecciosas	3.210 (0,33)	127.869 (0,36)	2,45
Endocrinología	2.621 (0,27)	100.027 (0,28)	2,55
Rehabilitación	2.418 (0,25)	88.285 (0,25)	2,67
Unidad de cuidados paliativos	2.298 (0,23)	78.954 (0,22)	2,83
Reumatología	2.455 (0,25)	71.189 (0,20)	3,33
Radiología – Medicina Nuclear	993 (0,11)	55.986 (0,15)	1,74
Unidad de desintoxicación	783 (0,08)	46.382 (0,13)	1,66
Dermatología	1.367 (0,14)	41.940 (0,12)	3,16
Oncología radioterápica	963 (0,10)	39.027 (0,11)	2,41
Anestesia y reanimación	993 (0,10)	38.544 (0,11)	2,51
Radioterapia	580 (0,06)	26.481 (0,07)	2,14
Trasplantes	374 (0,04)	22.138 (0,06)	1,66
Unidad del dolor	598 (0,06)	17.434 (0,05)	3,32
Microbiología	422 (0,04)	16.821 (0,05)	2,45
Alergología	149 (0,02)	5.336 (0,01)	2,72
Estomatología	111 (0,01)	4.978 (0,01)	2,78
Unidad lesionados medular	117 (0,01)	3.798 (0,01)	2,99
Hospitalización a domicilio	59 (0,01)	1.057 (0,00)	5,29
Desconocidos	14.327 (1,46)	531.664 (1,48)	2,62
Resto servicios	386 (0,004)	43.994 (1,22)	0,85

<sup>a</sup>Chi-cuadrado para datos agregados

## 5.2. Análisis descriptivo del estudio

De acuerdo con la solicitud realizada al Ministerio de Sanidad, con fecha 30 de julio de 2018, durante el periodo 2006-2015, 981.291 registros incluían el código V14.0 (alergia a penicilina) en cualquiera de los 14 diagnósticos secundarios. 11.375 episodios de hospitalización correspondían a pacientes de edad inferior a 18 años, excluidos de

nuestro estudio. Un segundo fichero incluía el 10% de las hospitalizaciones restantes, seleccionadas de forma aleatoria, (3.685.612 registros). De ellas 376.606 (10,21%) correspondían a pacientes de edad inferior a 18 años.

### **5.2.1. Edad, sexo y Categoría Diagnóstica Mayor**

Las características demográficas y clínicas, de acuerdo con la Categoría Diagnóstica Mayor (CDM), de las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a la penicilina y sin etiqueta se describen en la tabla 17.

Los pacientes con etiqueta de alergia a penicilina fueron significativamente mayores que los pacientes sin dicha etiqueta, mediana 70 años (RIC: 51-80) versus 63 años (RIC: 40-77),  $p > |z| < 0,001$ , respectivamente. El número de mujeres en el grupo de pacientes con sospecha de alergia a penicilina fue más alto (61,40% vs. 53,84%,  $p < 0,001$ ). La mediana del total de la población del estudio fue 64 (RIC: 43-78) años.

La media de edad en las mujeres con etiqueta de alergia fue 64,29 años (DE: 20,22) [IC95%: 64,24 – 64,34] y la media de las que no tenían etiqueta 56,28 años (DE: 22,26) [IC95%: 56,25 – 56,31], situándose la mediana de edad en 70 años (RIC: 48-81) y en 57 años (RIC: 35-77),  $p > |z| < 0,001$ , respectivamente. La mediana del total de las mujeres fue 61 años (RIC: 36-78), y media de 58,29 (DE: 22,04) ([IC95%: 58,26-58,31]).

En varones, la media de edad de los pacientes con sospecha de alergia fue 65,68 años (DE: 16,37) [IC95%: 65,63 – 65,74] y en aquellos sin sospecha la media de edad fue 62,75 años (DE: 22,26) [IC95%: 62,72 – 62,78]. En cuanto a la mediana en los pacientes con etiqueta y sin etiqueta de alergia se situó en 69 años (RIC: 55-78) y en 66 años (RIC: 51-77),  $p > |z| < 0,001$ , respectivamente. La mediana del total de los hombres fue 67 años (RIC: 51 - 77), y media de 63,33 (DE: 17,62) [IC95%: 63,30-63,35].

**Tabla 17.** Características demográficas y clínicas en adultos con y sin código de alergia a la penicilina.

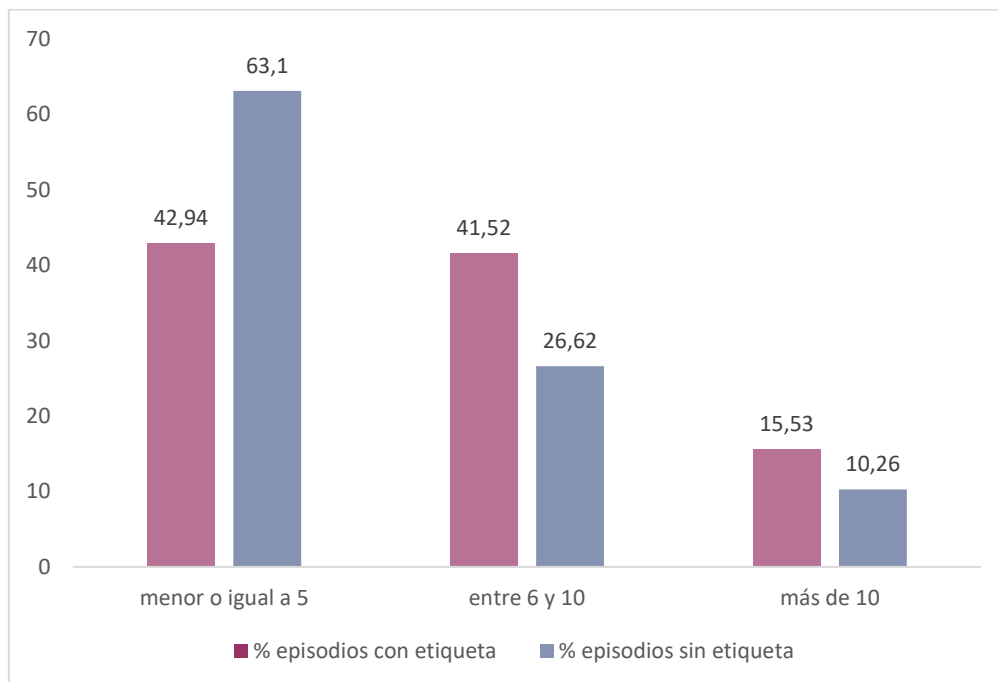
Característica	Hospitalizaciones con código V14.0 - alergia a penicilina n = 969.916	Hospitalizaciones sin código V14.0 - alergia a penicilina n =3.309.006	valor p
<b>Edad</b>			
media (DE), [IC95%]	64,83 (18,84) [64,79-64,86]	59.27 (20.61) [59.24-59.29]	< 0,001 <sup>a</sup>
mediana (RIC)	70 (51-80)	63 (40-77)	
<b>Sexo, n (%)</b>			
Varón	374.388 (38,60)	1.527.437 (46,16)	< 0,001 <sup>b</sup>
Mujer	595.528 (61,39)	1.781.569 (53,84)	< 0,001 <sup>b</sup>
<b>Categoría Diagnóstica Mayor, n (%)</b>			
1 - SNC	57.875 (5,96)	195.085 (5,89)	
2 - Ojo	6.542 (0,67)	31.748 (0,96)	
3 - Oído, boca, nariz	26.100 (2,69)	95.836 (2,89)	
4 - Respiratorio	152.619 (15,73)	385.380 (11,64)	
5 - Circulatorio	138.762 (14,30)	437.737 (13,22)	
6 - Digestivo	109.924 (11,33)	352.181 (10,64)	
7 - Hepatopancreático	59.001 (6,08)	184.862 (5,58)	
8-Musculoesquelético	116.285 (11,98)	369.267 (11,15)	
9 - Piel y tejido subcutáneo	28.210 (2,90)	91.025 (2,75)	
10 - Endocrino y nutrición	18.549 (1,91)	63.029 (1,90)	
11 - Riñón y tracto urinario	58.968 (6,07)	185.444 (5,60)	
12 – Reproductivo femenino	11.299 (1,16)	46.877 (1,42)	
13 – Reproductivo masculino	27.499 (2,84)	92.597 (2,80)	
14 – Embarazo, parto y puerperio	75.287 (7,76)	446.697 (13,50)	
16 – Sangre e inmunología	10.534 (1,09)	34.818 (1,05)	
17-Mieloproliferativos	10,969 (1,13)	44.942 (1,36)	
18 - Infecciosas	15.428 (1,59)	54.693 (1,65)	
19 - Mentales	15.297 (1,58)	61.558 (1,86)	

20 – Abuso alcohol y drogas	2.502 (0,26)	11.808 (0,36)	
21 – Heridas y envenenamientos	10.120 (1,04)	35.062 (1,06)	
22 - Quemaduras	544 (0,04)	2.386 (0,07)	
23 - Factores en el estado de salud y contactos	8.028 (0,83)	32.018 (0,97)	
24 – Trauma	2.454 (0,25)	9.936 (0,30)	
25 - VIH	834 (0,09)	4.376 (0,13)	

RIC: Rango intercuartílico. <sup>a</sup>Mann-Whitney U test (Prob < z). <sup>b</sup>Chi-cuadrado

### 5.2.2. Diagnósticos secundarios

La mediana del número de diagnósticos secundarios en el grupo de hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilinas fue 6 (RIC: 4-9), significativamente superior al número de diagnósticos en el grupo sin etiqueta, mediana 4 (RIC: 2-7),  $p > |z| < 0,001$ . La distribución de los registros en función del número de diagnósticos secundarios mostró diferencias significativas entre el grupo con y sin etiqueta de alergia a penicilinas (figura 9).

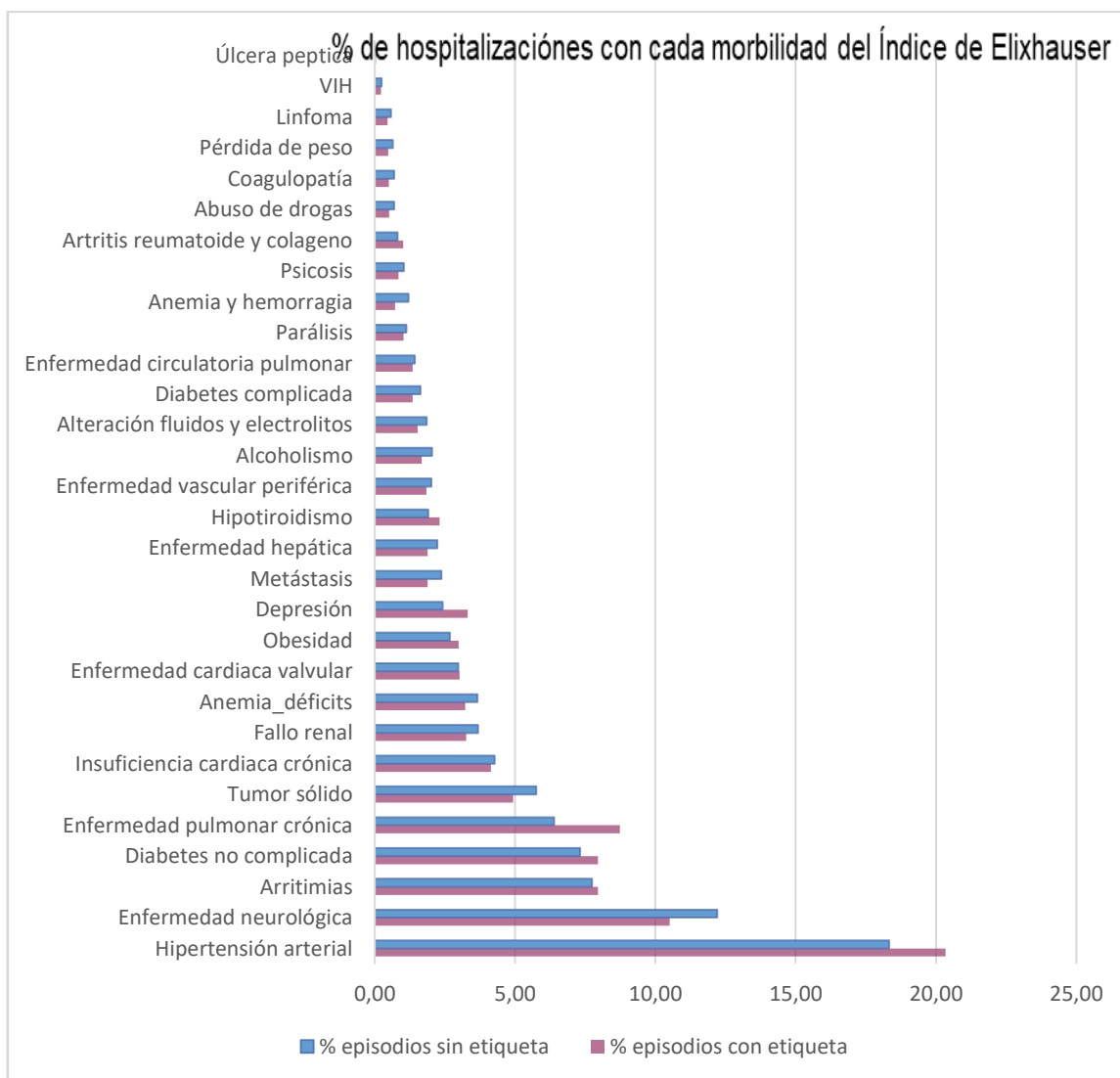


**Figura 9.** Distribución de las hospitalizaciones con y sin etiqueta en función del número de diagnósticos secundarios.

### 5.2.3. Comorbilidad

La mediana del Índice de Elixhauser, calculado a partir de la puntuación de cada morbilidad que lo componen, codificada mediante los diagnósticos secundarios, fue superior en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a la penicilina [3 (RIC: 0-9)] frente a las hospitalizaciones exentas de la etiqueta [2 (RIC: 0-9)],  $p > |z| < 0,001$ .

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial en el 36,10% de los registros, seguida por enfermedades neurológicas (excluida parálisis) en el 22,56%, diabetes en el 17,32%, arritmias en el 14,92%, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia cardiaca congestiva con el 13,38% y el 8,11%, respectivamente. En la figura 10 se representa la frecuencia de las comorbilidades en ambos grupos del análisis.



**Figura 10.** Distribución de las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilina para cada morbilidad incluida en el Índice de Elixhauser (%).

#### 5.2.4. Año de alta hospitalaria

En la tabla 18 se recoge la distribución de las altas hospitalarias en función del año de éstas, para los dos grupos del estudio. Para el análisis multivariante posterior, el año de alta por el hospital fue categorizado en los cinco periodos siguientes: 2006-2007; 2008-2009; 2010-2011; 2012-2013; 2014-2015.

**Tabla 18.** Distribución de las hospitalizaciones con y sin etiqueta en función del año de alta hospitalaria.

Año de alta hospitalaria	Hospitalizaciones con código V14.0 - alergia a penicilina, n (%) n = 969.916	Hospitalizaciones sin código V14.0 - alergia a penicilina, n (%) n = 3.309.006
2006	91.961 (9,48)	317.905 (9,61)
2007	94.718 (9,77)	328.605 (9,93)
2008	98.103 (10,11)	333.162 (10,07)
2009	99.755 (10,28)	334.863 (10,12)
2010	99.203 (10,23)	333.569 (10,08)
2011	97.450 (10,05)	331.218 (10,01)
2012	96.943 (9,99)	329.540 (9,96)
2013	97.171 (10,02)	329.192 (9,95)
2014	96.782 (9,98)	332.874 (10,06)
2015	97.830 (10,09)	338.072 (10,22)

#### 5.2.5. Diagnósticos de tipo infeccioso

Los códigos de la CIE-9-MC de tipo infeccioso, seleccionados en base al organismo responsable de la enfermedad infecciosa y a la localización de la infección, así como aquellas infecciones incluidas en el capítulo 1 de dicha clasificación que pueden ser causadas por microorganismos diferentes, y a la clasificación suplementaria de Códigos V en relación con circunstancias relacionadas con las infecciones, se describen en el ANEXO 1. El total de códigos asociados a procesos infecciosos fue 327.

El 30,93% de los registros de las hospitalizaciones tenían al menos un código de tipo infeccioso en cualquiera de los diagnósticos, principal o secundario; el 34,04% de las hospitalizaciones con la etiqueta de alergia a la penicilina frente al 30,01% en el grupo sin etiqueta,  $p < 0,001$ .



En la tabla 19 se señala la frecuencia de las enfermedades infecciosas más frecuentes, agrupadas por localización, en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a la penicilina.

**Tabla 19.** Enfermedades infecciosas según localización en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

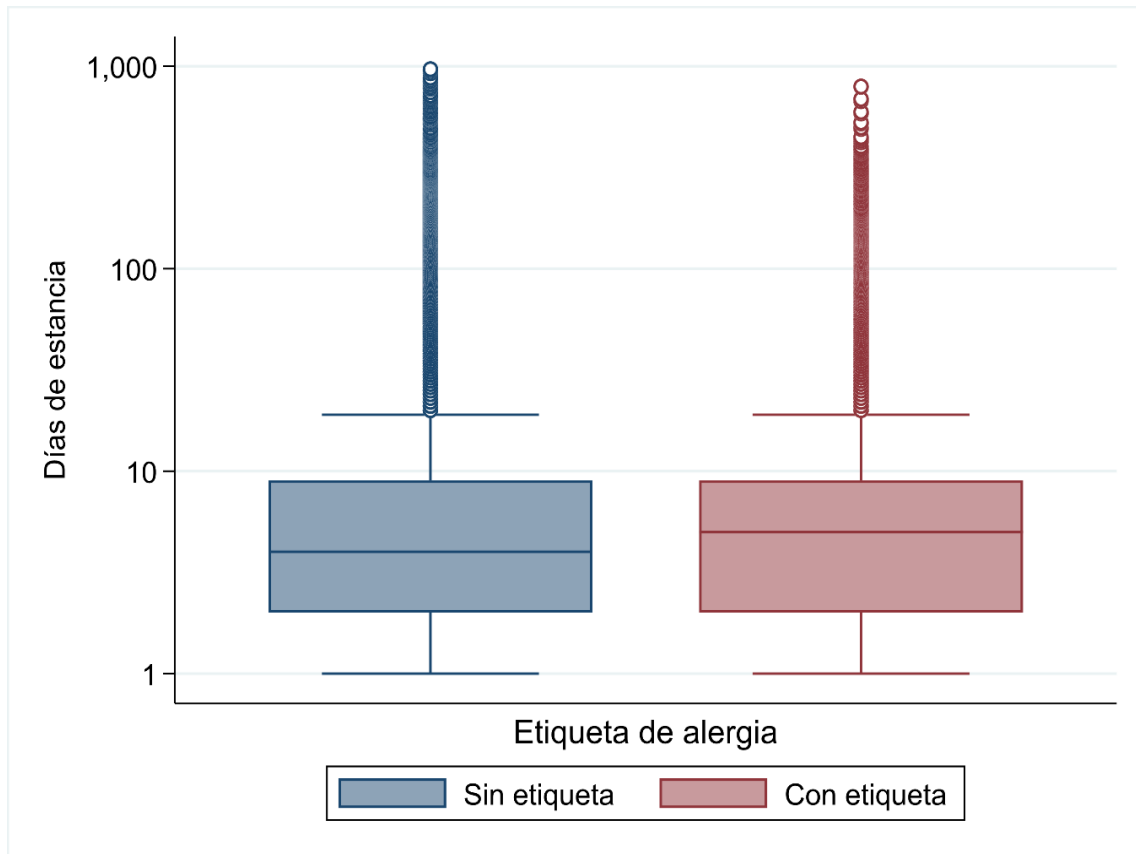
Tipo de infección por localización	Hospitalizaciones		valor p
	Con etiqueta alergia a penicilina, n (%) n = 969.916	Sin etiqueta alergia a penicilina, n (%) n = 3.309.006	
Respiratoria	159.493 (16,44)	414.320 (12,52)	<0.001 <sup>a</sup>
Urinaria	55.778 (5,75)	171.579 (5,18)	<0.001 <sup>a</sup>
Hepatopancreática	55.169 (5,69)	160.829 (4,86)	<0.001 <sup>a</sup>
Obstétrica	21.105 (2,18)	113.962 (3,44)	<0.001 <sup>a</sup>
Septicemia y sepsis	24.214 (2,49)	96.386 (2,91)	<0.001 <sup>a</sup>
Piel y tejidos blandos	14.632 (1,51)	46.824(1,42)	<0.001 <sup>a</sup>
Post-quirúrgica	10.771 (1,11)	30.282 (0,91)	<0.001 <sup>a</sup>
Intra-abdominal	6.851 (0,71)	26.537 (0,80)	ns
Nariz, garganta y oído	2.218 (0,22)	7.327 (0,22)	ns
Endocarditis infecciosa	1.276 (0,13)	4.547 (0,13)	ns
Sistema nervioso central	593 (0,06)	2.084 (0,06)	ns
Total	330.195 (34,04)	993.344 (30,01)	<0.001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Chi-cuadrado

### 5.3. Estancia hospitalaria

#### 5.3.1. Análisis crudo

La estancia media de las hospitalizaciones con la etiqueta de alergia a la penicilina fue 7,44 (DE: 9,38) [IC95%:7,42 – 7,46] días frente a 7,34 (DE: 10,83) [IC95%: 7,33 – 7,35] días en el grupo sin dicha etiqueta. La mediana de la estancia hospitalaria en días para las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina [5 (RIC: 2-9)] fue significativamente mayor comparada con las hospitalizaciones sin alergia a la penicilina [4 (RIC: 2-9)], de acuerdo con la prueba U de Mann-Whitney,  $p > |z| < 0,001$ , al comportarse de forma no paramétrica. Figura 11.



**Figura 11.** Estancia hospitalaria (días) en los dos grupos del estudio, sin etiqueta de alergia a penicilina y con etiqueta de alergia a penicilina (mediana, rango intercuartílico) (test U de Mann-Whitney,  $p > |z| < 0,001$ ).

### 5.3.2. Análisis univariante

Para estimar los factores de riesgo que podían estar asociados con una prolongación de la estancia hospitalaria se aplicaron modelos de regresión logística univariante siendo la variable dependiente la estancia y como variables independientes aquellas que no se distribuían de manera homogénea entre los dos grupos comparadores: edad, sexo, comorbilidad y año de alta hospitalaria.

#### Edad

Para el análisis univariante se clasificaron los episodios de hospitalización en dos grupos, en función de la mediana de edad de la población de estudio: aquellos mayores de 64 años y menores de 64 años. La edad mayor de 64 años se asociaba a una mayor estancia hospitalaria [OR: 2,531 (IC 95%: 2,522-2,539)],  $p > |z| < 0,001$ .

Sexo

La condición de ser mujer se asoció, en el análisis univariante realizado con una menor estancia hospitalaria [OR: 0,840 (IC 95%: 0,835-0,845)],  $p > |z| < 0,001$ .

Comorbilidad

La segmentación del Índice de Elixhauser Van Walraven en cuatro cuartiles de acuerdo con el resultado obtenido (estrato 1: de -9 a -1; estrato 2: de 0 a 4; estrato 3: de 5 a 9; estrato 4: de 10 a 30) y el número de episodios de hospitalización en cada uno de ellos se recoge en la tabla 20.

**Tabla 20.** Segmentación de las hospitalizaciones según el índice de Elixhauser Van Walraven.

Índice elixhauser_ VanWalvaven (cuartiles)	Nº episodios de hospitalización n= 4.278.922
4 (10 a 33)	998.308
3 (5 a 9)	796.314
2 (0 a 4)	2.157.239
1 (-1 a -9)	327.055

El análisis univariante para la estancia hospitalaria con cada uno de los estratos tras la segmentación en cuartiles del Índice de Elixhauser demostró que los estratos 3 y 4 se asociaron con un riesgo mayor de prolongar la estancia hospitalaria [estrato 3 OR: 1,414 (IC95%: 1,404-1,424)], estrato 4 OR: 1,917 (IC95%: 1,903-1,939)], mientras que el estrato 2 se asociaba con un riesgo inferior [estrato 2 OR: 0,636 (IC95%: 0,631-0,640)].

Tabla 21.

**Tabla 21.** Análisis univariante para la estancia hospitalaria para cada uno de los estratos del índice de Elixhauser.

Covariable	Estancia hospitalaria			
	OR ajustado	P > z	95% IC, límite inferior	95% IC, límite superior
Índice de Elixhauser				
- estrato 1	1			
- estrato 2	0,636	0,000	0,631	0,640
- estrato 3	1,414	0,000	1,404	1,424
- estrato 4	1,917	0,000	1,903	1,930

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elixhauser índice: estrato 1: -9 a -1; estrato 2: 0 a 4; estrato 3: 5 a 9; estrato 4: 10 a 33.

Año de alta hospitalaria

El año de alta en el hospital fue categorizado en los cinco periodos siguientes: 2006-2007; 2008-2009; 2010-2011; 2012-2013; 2014-2015.

El análisis univariante para la estancia hospitalaria para cada uno de los cinco periodos de alta hospitalaria demostró que los años más recientes de alta hospitalaria se asociaban con una menor estancia hospitalaria [años 2008-2009 OR: 0,959 (IC95%: 0,954-0,964)]; [años 2014-2015 OR: 0,848 (IC95%: 0,843 – 0,852)]. Tabla 22.

**Tabla 22.** Análisis univariante para la estancia hospitalaria para cada uno de los cinco periodos del año del alta hospitalaria.

Covariable	Estancia hospitalaria			
	OR ajustado	P > z	95% IC, límite inferior	95% IC, límite superior
Año de alta hospitalaria				
- 2006-2007	1			
- 2008-2009	0,959	0,004	0,954	0,964
- 2010-2011	0,892	0,000	0,887	0,897
- 2012-2013	0,859	0,000	0,854	0,863
- 2014-2015	0,848	0,083	0,843	0,852

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

La estancia hospitalaria se segmentó en cinco quintiles de acuerdo con el resultado (grupo 0: 1 día; grupo 1: 2 días; grupo 2: de 3 a 5 días; grupo 3: de 6 a 9 días; grupo 4: mayor de 9 días). El número de episodios de hospitalización en cada uno de ellos se recoge en la tabla 23.

**Tabla 23.** Segmentación de las hospitalizaciones de acuerdo con la estancia hospitalaria.

Grupo de estancia hospitalaria (rango de días)	Episodios de hospitalización, n n= 4.278.922
0 (1 día)	594.026
1 (2 días)	642.839
2 (3 – 5 días)	1.203.219
3 (6 – 9 días)	891.107
4 (> 9 días)	947.725

En la figura 12 se representa el OR de cada uno de los análisis univariantes realizados para la estancia hospitalaria con cada covariable: edad mayor de 64 años, ser mujer, comorbilidad mediante la puntuación de Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria, categorizados.

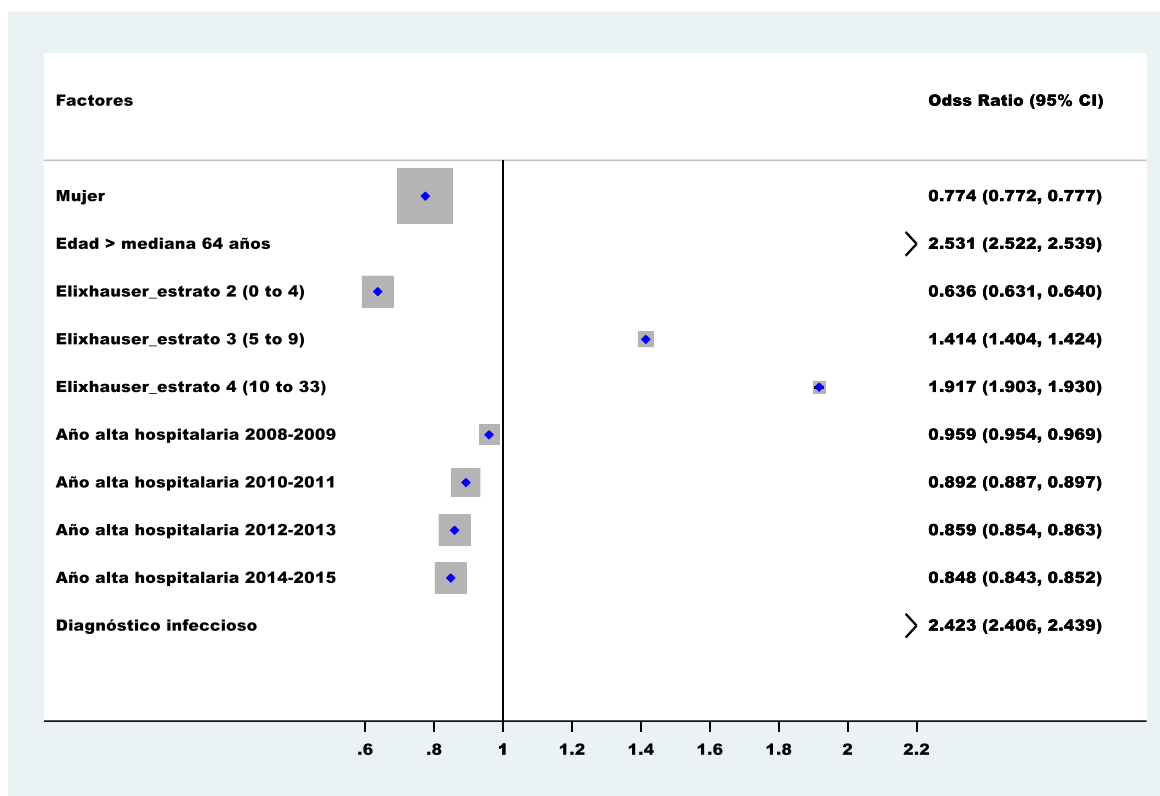
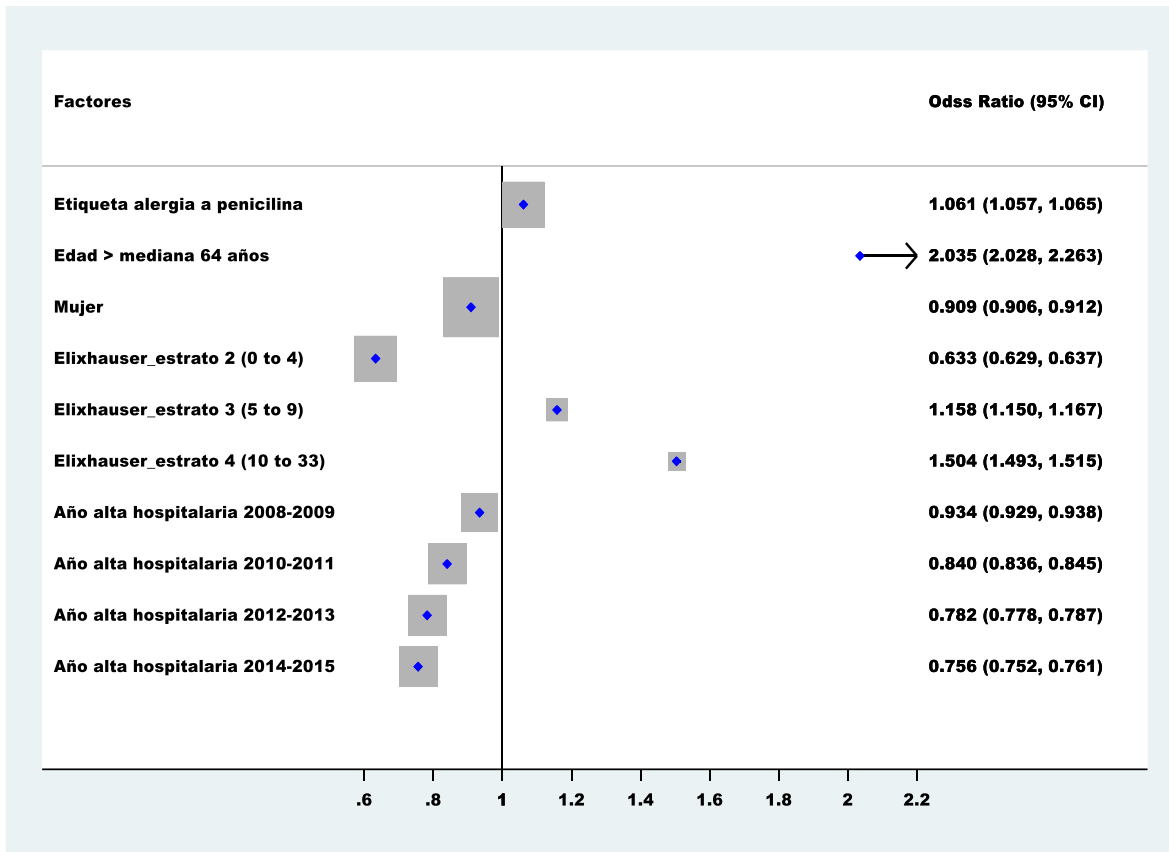


Figura 12. Análisis univariante de la estancia hospitalaria para cada una de las covariables

### 5.3.3. Análisis multivariante

El modelo de regresión logística, que incluía la etiqueta de alergia a penicilina como covariable, y el resto de las covariables estudiadas, demostró que esta etiqueta incrementaba la estancia hospitalaria OR: 1,061 (IC95%: 1,057 – 1,066). Respecto al resto de las covariables, la edad mayor de 64 años [OR: 2,036 (IC95%: 2,028 – 2,043)], así como los estratos 3 y 4 del Índice de Elixhauser [OR: 1,159 (IC95%: 1,150 – 1,167)], [OR: 1,504, (IC95%: 1,494 – 1,515)], respectivamente) incrementaron la estancia hospitalaria. Por otra parte, los factores que disminuyen la estancia hospitalaria fueron los años más recientes del ingreso hospitalario, el ser mujer (OR: 0,909, IC95%: 0,906 – 0,913) y el estrato 2 del Índice de Elixhauser (OR: 0,633, IC95%: 0,629 – 0,637). Figura 13.



**Figura 13.** Factores de riesgo asociados con la estancia hospitalaria. Resultados del análisis multivariante.

## 5.4. Mortalidad

### 5.4.1. Análisis crudo

La mortalidad intrahospitalaria fue inferior en el grupo de hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilinas (4,35%), que en el grupo sin dicha etiqueta (4,61%) ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la mortalidad por sexo, en las mujeres fue superior en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a la penicilina (4,06%) frente a las que no tienen dicha etiqueta (3,83%),  $p < 0,001$ .

### 5.4.2. Análisis multivariante

El análisis multivariante para la mortalidad intrahospitalaria, incluyendo las mismas covariables, demostró que la etiqueta de alergia a penicilina reducía el riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario OR: 0,834 (RIC: 0,825 – 0,844) (tabla 24).

**Tabla 24.** Análisis ajustado para mortalidad por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria.

Covariable	Mortalidad			
	OR ajustado	P > z	95% IC, límite inferior	95% IC, límite superior
Etiqueta alergia penicilina	0,834	0,000	0,825	0,844
Mujer	0,942	0,000	0,933	0,951
Edad > 64 años	3,417	0,000	3,374	3,461
Índice de Elixhauser				
- estrato 1	1			
- estrato 2	1,180	0,000	1,142	1,219
- estrato 3	3,210	0,000	3,108	3,315
- estrato 4	7,294	0,000	7,069	7,526
Año de alta hospitalaria				
- 2006-2007	1			
- 2008-2009	0,978	0,004	0,963	0,992
- 2010-2011	0,936	0,000	0,922	0,950
- 2012-2013	0,904	0,000	0,891	0,918
- 2014-2015	0,894	0,083	0,880	0,907

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elixhauser Índice: estrato 1: -9 a -1; estrato 2: 0 a 4; estrato 3: 5 a 9; estrato 4: 10 a 33.

## 5.5. Análisis en el subgrupo de hospitalizaciones con códigos CIE-9-MC de tipo infeccioso

### 5.5.1. Análisis descriptivo

El 30,93% de las hospitalizaciones de la cohorte tuvieron al menos un código de la CIE-9-MC asociado a un diagnóstico de tipo infeccioso. Los pacientes con una enfermedad infecciosa fueron significativamente mayores siendo la mediana de edad 72 años (RIC: 52-81) frente a 64 años (RIC: 43-78)  $p > |z| < 0,001$ , en el grupo sin ella. La mediana de edad entre los pacientes con infección fue también significativamente mayor en el grupo con etiqueta de alergia a penicilina, 74 años (RIC: 59-82) versus 70 años (RIC: 49-81),  $p > |z| < 0,001$ , así como también la proporción de mujeres en el grupo con etiqueta (58,12% vs 51,18%)  $p < 0,001$ . Las características demográficas y clínicas de los pacientes adultos hospitalizados con al menos un diagnóstico de tipo infeccioso para cada uno de los grupos del análisis se describen en la tabla 25.

**Tabla 25.** Características demográficas y clínicas de los pacientes adultos hospitalizados con al menos un diagnóstico infeccioso con y sin la etiqueta de alergia a penicilina.

Variable	Hospitalizaciones		valor p
	Con etiqueta de alergia a penicilina n = 330.195	Sin etiqueta de alergia a penicilina n= 993.344	
Edad, años mediana (RIC)	74 (59-82)	70 (49-81)	<0,001 <sup>a</sup>
Sexo, nº (%)			
Hombre	138.284 (41,88)	484.886 (48,81)	<0,001 <sup>b</sup>
Mujer	191.904 (58,12)	508.434 (51,18)	<0,001 <sup>b</sup>
Nº diagnósticos secundarios mediana (RIC)	8 (5–10)	6 (4–9)	<0,001 <sup>a</sup>
Índice de Elixhauser mediana (RIC)	2 (1–4)	2 (1–4)	<0,001 <sup>a</sup>
Índice de Elixhauser_VanWalraven mediana (RIC)	4 (0–10)	4 (0 – 11)	<0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test (Prob > z); <sup>b</sup> Chi-cuadrado test; RIC: rango intercuartílico

### 5.5.2. Análisis de las variables de resultado

La mediana de la estancia hospitalaria para las hospitalizaciones con al menos un diagnóstico de tipo infeccioso fue 6 (RIC: 3-11) en el grupo con etiqueta de alergia a penicilina frente a 6 (RIC: 3-12), en el grupo sin etiqueta, diferencia no significativa de acuerdo con el test U de Mann-Whitney.

La mortalidad intrahospitalaria fue inferior en el grupo de hospitalizaciones con la etiqueta de alergia a penicilinas (6,11%), que en el grupo sin dicha etiqueta (7,36%) (p< 0,001).

En el análisis de regresión multivariante, el OR disminuía la estancia hospitalaria, OR: 0,984 (IC95%: 0,977 – 0,991). Respecto a la mortalidad en el subgrupo con diagnósticos de tipo infeccioso, el análisis multivariante aplicado encontró que la etiqueta de alergia a penicilina también disminuía el riesgo de muerte OR: 0,800 (IC95%: 0,787-0,814), como se refleja en la tabla 26.



**Tabla 26.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria y la mortalidad por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria en las hospitalizaciones con infección.

Covariable	Estancia hospitalaria				Mortalidad			
	OR	P > z	95%IC, límite inferior	95%IC, límite superior	OR	P > z	95%IC, Límite inferior	95%IC, límite superior
Etiqueta alergia penicilina	0,984	0,000	0,991	1,001	0,800	0,000	0,787	0,814
Mujer	0,749	0,000	0,745	0,754	0,910	0,000	0,898	0,923
Edad > 72 años	1,634	0,000	1,623	1,644	2,368	0,000	2,330	2,406
Índice Elixhauser								
- estrato 1	1				1			
- estrato 2	0,728	0,000	0,719	0,736	1,177	0,000	1,123	1,234
- estrato 3	1,371	0,000	1,353	1,389	3,211	0,000	3,064	3,364
- estrato 4	1,748	0,000	1,725	1,770	6,013	0,000	5,745	6,293
Año de ingreso								
- 2004–2005	1				1			
- 2006–2007	0,930	0,000	0,921	0,940	0,966	0,003	0,944	0,988
- 2008–2010	0,840	0,000	0,832	0,849	0,941	0,096	0,920	0,962
- 2011–2012	0,780	0,000	0,772	0,787	0,915	0,180	0,895	0,936
- 2013–2015	0,759	0,000	0,751	0,766	0,891	0,083	0,872	0,911

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elixhauser Índice : estrato 1: -9 a -1; estrato 2: 0 a 4; estrato 3: 5 a 9; estrato 4: 10 a 33.

La tabla 27 resume los OR para la estancia hospitalaria de las enfermedades infecciosas más prevalentes. En el subgrupo de hospitalizaciones que incluían códigos del grupo de las infecciones gineco-obstétricas, la etiqueta de alergia a penicilina se asoció a una mayor estancia hospitalaria. Igualmente sucedió en el subgrupo con infección en el sistema de oído, nariz, y garganta.

**Tabla 27.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria por las covariables: alergia a penicilina, edad, mujer, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria para las infecciones más prevalentes.

Infección/Covariable	Hospitalizaciones n	Estancia hospitalaria			
		OR	P > z	95% IC, límite	95% IC, límite
<b>Respiratoria</b>	573.813				
Etiqueta alergia penicilina		0,839	0,000	0,830	0,848
Mujer		1,090	0,000	1,079	1,101
Edad > mediana años		0,993	0,194	0,983	1,003
Índice Elixhauser		1,184	0,000	1,179	1,189
Año de alta		0,935	0,000	0,932	0,938
<b>Intraabdominal</b>	246.076				
Etiqueta alergia penicilina		0,929	0,000	0,914	0,945
Mujer		0,736	0,000	0,725	0,747
Edad > mediana años		2,088	0,000	2,057	2,119
Índice Elixhauser		1,304	0,000	1,295	1,312
Año de alta		0,897	0,000	0,892	0,901
<b>Urinaria</b>	227.357				
Etiqueta alergia penicilina		0,901	0,000	0,886	0,917
Mujer		1,077	0,000	1,060	1,093
Edad > mediana años		1,387	0,000	1,366	1,409
Índice Elixhauser		1,300	0,000	1,291	1,309
Año de alta		0,921	0,000	0,916	0,926
<b>Obstétrica</b>	152.983				
Etiqueta alergia penicilina		1,156	0,000	1,127	1,186
Mujer		0,825	0,365	0,544	1,251
Edad > mediana años		1,096	0,000	1,075	1,117
Índice Elixhauser		0,886	0,000	0,875	0,898
Año de alta		0,999	0,795	0,992	1,005
<b>Piel y tejidos blandos</b>	61.456				
Etiqueta alergia penicilina		0,984	0,369	0,951	1,018
Mujer		1,000	0,969	0,970	1,031
Edad > mediana años		1,959	0,000	1,900	2,021
Índice Elixhauser		1,231	0,000	1,215	1,248
Año de alta		0,951	0,000	0,941	0,961
<b>Post-quirúrgica</b>	41.053				
Etiqueta alergia penicilina		0,928	0,003	0,884	0,975
Mujer		0,968	0,145	0,926	1,011
Edad > mediana años		1,607	0,000	1,539	1,679
Índice Elixhauser		1,415	0,000	1,387	1,443
Año de alta		0,894	0,000	0,880	0,908
<b>Bacteriemia</b>	27.150				
Etiqueta alergia penicilina		0,833	0,000	0,785	0,883
Mujer		0,901	0,000	0,859	0,945
Edad > mediana años		0,846	0,000	0,807	0,887
Índice Elixhauser		1,224	0,000	1,199	1,250
Año de alta		0,921	0,000	0,906	0,937
<b>Oído, nariz, garganta</b>	9.545				
Etiqueta alergia penicilina		1,236	0,000	1,135	1,347
Mujer		1,065	0,085	0,991	1,145
Edad > mediana años		2,308	0,000	2,140	2,489
Índice Elixhauser		1,748	0,000	1,674	1,825
Año de alta		0,930	0,000	0,906	0,954

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

## 5.6. Análisis en poblaciones específicas

Se analizaron dos tipos de hospitalizaciones de pacientes por sus características singulares:

### 5.6.1. Hospitalizaciones incluidas en la Categoría Mayor Diagnóstica 14 – embarazo, parto y puerperio

El número de registros de hospitalización incluidos en la CDM 14 – embarazo, parto y puerperio fue 75.287 en el grupo con etiqueta de alergia a la penicilina y 446.697 en el grupo sin ella, representando el 7,76% y el 13,50% del total de cada grupo.

Las características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones incluidas en la CDM 14 para cada uno de los grupos del análisis se recogen en la tabla 28.

**Tabla 28.** Características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones incluidas en la Categoría Diagnóstica Mayor 14 con o sin etiqueta de alergia a penicilina.

Variable	Hospitalizaciones		valor p
	Con etiqueta de alergia a penicilina n = 75.765	Sin etiqueta de alergia a penicilina n=451.682	
Edad, años			
media (DE)	31,62 (5,49)	30,93 (5,70)	<0.001 <sup>a</sup>
mediana (RIC)	32 (28-35)	31 (27-35)	<0.001 <sup>b</sup>
Nº diagnósticos secundarios			
mediana (RIC)	4 (3-6)	2 (1-4)	<0.001 <sup>b</sup>
Índice de Elixhauser			
mediana (RIC)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> test t student (Prob > z);      <sup>b</sup> Mann-Whitney U test (Prob > z); RIC: rango intercuartílico

Del total de los registros incluidos en la CDM 14 (527.447), el 25,60% tenían al menos un código asociado a una infección de tipo obstétrica.

Respecto a la media de la estancia hospitalaria resulta significativamente mayor en el grupo con etiqueta respecto al grupo sin ella: 3,43 días (DE: 3,08), [IC95%: 3,39 – 3,47] en el grupo con etiqueta y 3,34 días (DE: 3,30) [IC95%: 3,39 – 3,46], p < 0,001, en el grupo sin ella.

### 5.6.2. Hospitalizaciones con y sin registro de intervención quirúrgica

El número de hospitalizaciones con registro de fecha de una intervención quirúrgica en el CMBD fue 1.265.120 (el 29,56%) de la cohorte total. De ellas, 263.283 incluían el

código V14.0, alergia a la penicilina. En cuanto a los episodios de hospitalización sin fecha de intervención quirúrgica, 706.633 incluían el código V14.0, representando el 23,44% del total de episodios médicos de la muestra.

En los episodios de tipo quirúrgico, los pacientes con etiqueta de alergia a penicilina fueron significativamente mayores que los pacientes sin dicha etiqueta, mediana 64 años (RIC: 46-75) versus 56 años (RIC: 38-71),  $p > |z| < 0,001$ , respectivamente. El número de mujeres en el grupo de pacientes con sospecha de alergia a penicilina fue estadísticamente superior al grupo sin etiqueta (63,85% vs. 36,15%,  $p < 0,001$ ). En cuanto a los episodios de tipo médico, los pacientes con etiqueta de alergia a la penicilina también fueron significativamente mayores, y mayor proporción de mujeres (tabla 29).

**Tabla 29.** Características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones de tipo quirúrgico y de tipo médico.

Variable	Hospitalizaciones de tipo quirúrgico		Hospitalizaciones de tipo médico	
	Con etiqueta alergia a penicilina n= 263.283	Sin etiqueta alergia a penicilina n=1.001.837	Con etiqueta alergia a penicilina n= 706.633	Sin etiqueta alergia a penicilina n=2.307.162
Edad, años mediana (RIC)	64 (46-75)	56 (38-71)	72 (54-81)	66 (43-79)
Sexo, n (%)				
Hombre	95.710 (36,15)	431.033(43,02)	279.203 (39,51)	1.096.400 (47,52)
Mujer	168.109 (63,85)	570.771(56,97)	427.408 (60,49)	1.210.655 (52,47)
Nº diagnósticos secundarios mediana (RIC)	5 (3-7)	2 (1-5)	7 (4-9)	5 (2-8)

La mediana del número de diagnósticos secundarios en el grupo de episodios quirúrgicos con etiqueta de alergia a penicilinas fue 5 (RIC: 3-7), significativamente superior al del grupo sin etiqueta, mediana 2 (RIC: 1-5),  $p > |z| < 0,001$ . Asimismo, en las hospitalizaciones de tipo médico, la mediana fue 7 (RIC: 4-9) y 5 (RIC: 2-8), en el grupo con y sin etiqueta, respectivamente.

En la tabla 30 se recoge la estancia hospitalaria para los episodios quirúrgicos y médicos, así como la mortalidad intrahospitalaria.

**Tabla 30.** Análisis crudo de la estancia hospitalaria y la mortalidad de los episodios quirúrgicos y médicos, con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

Variable	Hospitalizaciones de tipo quirúrgico			Hospitalizaciones de tipo médico		
	Con etiqueta alergia a penicilina	Sin etiqueta alergia a penicilina (n=1.001.837)	Valor p	Con etiqueta alergia a penicilina (n= 706.633)	Sin etiqueta alergia a penicilina (n=2.307.162)	Valor p
Estancia, días mediana (RIC)	4 (2-9)	4 (2-8)	NS <sup>a</sup>	5 (3-9)	5 (2-9)	NS <sup>a</sup>
Mortalidad, n (%)	4.229 (1,61)	16.417 (1,64)	0,242 <sup>b</sup>	37.939 (5,37)	136.194 (5,90)	<0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Prob > |z| = 0,000; <sup>b</sup>chi-cuadrado

El modelo de regresión logística multivariante aplicado a los pacientes quirúrgicos, demostró que esta etiqueta incrementaba la estancia hospitalaria OR: 1,085 (IC95%: 1,077– 1,093). Respecto al resto de las covariables, la edad mayor que la mediana, 58 años [OR: 2,334, (IC95%: 2,319 – 2,350)], así como el ser mujer [OR 1,055, (IC95%: 1,048 – 1,062)] y los estratos 3 y 4 del Índice de Elixhauser [OR: 1,060, (IC95%: 1,045 – 1,075), OR: 1,648, ( IC95%: 1,626 – 1,671)], respectivamente) también se asociaron con una mayor estancia hospitalaria. Por otra parte, los factores que la disminuían fueron los años más recientes del ingreso hospitalario y el estrato 2 del Índice de Elixhauser [OR: 0,583, IC95%: 0,576– 0,590]].

Dentro de las hospitalizaciones de tipo quirúrgico aquellas con sospecha de alergia a penicilina presentaron mayor infección postquirúrgica de acuerdo con la CIE-9-MC, (2,06% vs. 1,54%, p<0,001) frente al grupo sin etiqueta. Asimismo, respecto a los códigos secundarios registrados como septicemia y sepsis, el grupo de pacientes con etiqueta de alergia a la penicilina presentó una proporción superior estadísticamente significativa respecto al grupo sin ella (2,58% vs. 2,46%, p<0,001).

En cuanto a los episodios de tipo médico, la etiqueta de alergia a la penicilina también prolongaba la estancia hospitalaria OR: 1,050 (IC95%: 1,045 – 1,055), así como la edad mayor que 67 años [OR: 1,798 (IC95%: 1,790 – 1,805)], y los estratos de mayor comorbilidad, 3 y 4 del Índice de Elixhauser [OR: 1,238 (IC95%: 1,228 – 1,249), OR: 1,536 (IC95%: 1,523 – 1,548)], respectivamente. Por otra parte, los factores que disminuían la estancia hospitalaria fueron el ser mujer [OR: 0,829 (IC95%: 1,826 – 1,832)], los años

más recientes del alta hospitalaria y el estrato 2 del Índice de Elixhauser [OR: 0,670 IC95%: 0,665– 0,675)].

### 5.7. Análisis de resultados por Comunidad Autónoma

La estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria de las hospitalizaciones en cada comunidad autónoma, en los dos grupos con etiqueta de alergia a la penicilina y sin ella se recogen en la tabla 31.

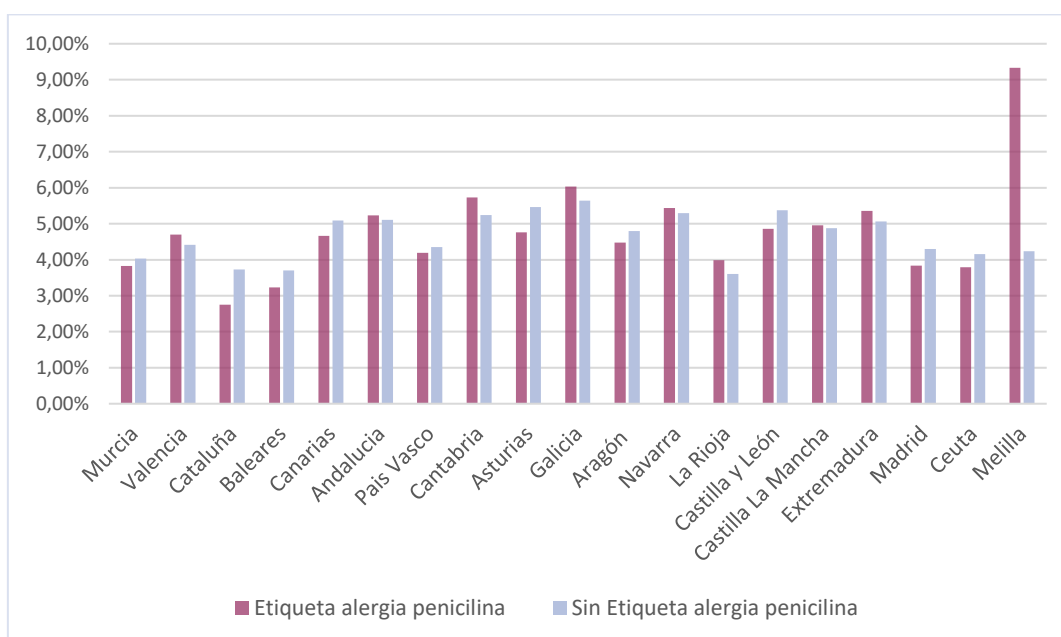
En nueve comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, Asturias, comunidad de Valencia, Extremadura, Galicia, Murcia, Navarra, País Vasco), y en la ciudad de Melilla, la estancia hospitalaria fue mayor en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina. Por el contrario, en las Comunidades de Cataluña y Madrid la estancia hospitalaria resultó ser inferior en el grupo con sospecha de alergia a penicilina. La figura 14 recoge la mortalidad intrahospitalaria por comunidad autónoma en los grupos con y sin etiqueta de alergia a la penicilina.

**Tabla 31.** Análisis crudo de la estancia hospitalaria por comunidad autónoma, en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilina

Comunidad Autónoma	Hospitalizaciones, n	Hospitalizaciones con código V14.0 – alergia a penicilina n = 969.916	Hospitalizaciones sin código V14.0 – alergia a penicilina n = 3.309.006	valor p <sup>a</sup>
Andalucía	612.903	7,83 (9,56)	7,44 (10,33)	0,000
Aragón	161.571	8,17 (9,24)	7,84 (10,89)	0,000
Asturias	135.648	8,51 (9,16)	8,26 (10,77)	0,000
Baleares	87.856	7,01 (7,89)	7,02 (10,32)	0,834
Canarias	140.763	8,97(14,20)	8,85 (16,09)	0,152
Cantabria	53.593	7,37 (9,98)	7,65 (10,17)	0,020
Castilla y León	288.770	7,86 (9,22)	7,81 (11,64)	0,320
Castilla La Mancha	200.490	7,45 (8,91)	7,42 (12,63)	0,521
Cataluña	728.135	6,08 (7,50)	6,47 (9,20)	0,000
Comunidad de Valencia	470.867	6,39 (7,17)	6,24 (8,26)	0,000
Extremadura	115.646	7,71 (7,47)	6,88 (7,63)	0,000

Galicia	280.195	9,68 (12,41)	8,89 (12,38)	0,000
Madrid	542.373	7,67 (11,15)	7,89 (13,10)	0,000
Murcia	141.169	7,25 (8,23)	6,95 (8,87)	0,000
Navarra	62.645	7,81 (9,2)	7,07 (10,82)	0,000
País Vasco	210.686	7,44 (7,96)	6,99 (9,44)	0,000
La Rioja	32.329	6,50 (6,92)	6,36 (7,62)	0,151
Ceuta	6.847	6,50 (8,12)	6,93 (7,51)	0,022
Melilla	6.426	10,29 (11,36)	6,40 (12,82)	0,000

<sup>a</sup>Test- t student



**Figura 14.** Mortalidad intrahospitalaria por comunidad autónoma en los grupos con y sin etiqueta de alergia a penicilina.

El análisis de regresión multivariante en función de las covariables mediana de edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria en cada comunidad autónoma, demostró una prolongación de la estancia hospitalaria en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina en 13 Comunidades y en las ciudades de Ceuta y Melilla. En la Comunidades de Madrid, Cantabria y la Rioja no se encontró diferencia en la estancia hospitalaria entre los grupos con y sin etiqueta. Por

el contrario, en la Comunidad de Cataluña la estancia hospitalaria resultó inferior en el grupo con etiqueta de alergia a penicilina (tabla 32).

**Tabla 32.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria por las covariables: etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, Índice de Elixhauser y año de alta hospitalaria por comunidad autónoma.

Comunidad /Covariable	Hospitalizaciones n	Estancia hospitalaria			
		OR	P > z	95% IC, límite inferior	95% IC, límite superior
<b>Andalucía</b>	612.903				
Etiqueta alergia penicilina		1,112	0,000	1,100	1,124
Mujer		0,773	0,000	0,766	0,780
Edad > mediana (60 años)		2,101	0,000	2,081	2,122
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,649	0,000	0,639	0,660
-Estrato 3		1,310	0,000	1,286	1,334
-Estrato 4		1,648	0,000	1,619	1,677
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,929	0,000	0,917	0,942
-2010-2011		0,824	0,000	0,817	0,839
-2012-2013		0,781	0,000	0,770	0,792
-2014-2015		0,733	0,000	0,723	0,744
<b>Aragón</b>	161.571				
Etiqueta alergia penicilina		1,103	0,000	1,081	1,124
Mujer		0,947	0,000	0,931	0,964
Edad > mediana (67 años)		2,417	0,000	2,373	2,463
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,595	0,000	0,575	0,615
-Estrato 3		1,108	0,000	1,067	1,150
-Estrato 4		1,518	0,000	1,463	1,575
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		1,012	0,386	0,985	1,039
-2010-2011		0,879	0,000	0,856	0,903
-2012-2013		0,832	0,000	0,810	0,854
-2014-2015		0,826	0,000	0,804	0,849
<b>Asturias</b>	135.648				
Etiqueta alergia penicilina		1,102	0,000	1,079	1,126
Mujer		0,892	0,000	0,876	0,909
Edad > mediana (69 años)		1,872	0,000	1,836	1,909
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,663	0,000	0,638	0,688
-Estrato 3		1,056	0,000	1,014	1,101
-Estrato 4		1,365	0,000	1,310	1,422
Año de alta hospitalaria					



-2006-2007		1			
-2008-2009		0,945	0,000	0,918	0,973
-2010-2011		0,847	0,000	0,823	0,873
-2012-2013		0,831	0,000	0,807	0,856
-2014-2015		0,804	0,000	0,780	0,828
<b>Baleares</b>	<b>87.856</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,139	0,000	1,109	1,170
Mujer		0,898	0,000	0,876	0,919
Edad > mediana (61 años)		1,807	0,000	1,762	1,853
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,612	0,000	0,588	0,637
-Estrato 3		1,309	0,000	1,249	1,371
-Estrato 4		1,802	0,000	1,722	1,887
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,968	0,092	0,933	1,005
-2010-2011		0,881	0,000	0,849	0,915
-2012-2013		0,823	0,000	0,793	0,854
-2014-2015		0,818	0,000	0,788	0,848
<b>Canarias</b>	<b>140.763</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,102	0,000	1,080	1,125
Mujer		0,767	0,000	0,753	0,782
Edad mediana (55 años)		2,124	0,000	2,081	2,168
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,565	0,000	0,546	0,584
-Estrato 3		1,255	0,000	1,208	1,304
-Estrato 4		1,468	0,000	1,415	1,524
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,849	0,000	0,825	0,873
-2010-2011		0,787	0,000	0,765	0,810
-2012-2013		0,767	0,000	0,745	0,789
-2014-2015		0,722	0,000	0,701	0,743
<b>Cantabria</b>	<b>53.597</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,036	0,089	0,994	1,079
Mujer		0,926	0,000	0,898	0,955
Edad mediana (66 años)		1,998	0,000	1,935	2,063
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,862	0,000	0,819	0,907
-Estrato 3		1,530	0,000	1,442	1,624
-Estrato 4		2,086	0,000	1,967	2,212
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,945	0,022	0,901	0,991
-2010-2011		0,882	0,000	0,841	0,925
-2012-2013		0,790	0,000	0,753	0,828
-2014-2015		0,826	0,000	0,788	0,866
<b>Cataluña</b>	<b>728.135</b>				
Etiqueta alergia penicilina		0,964	0,000	0,955	0,973

Mujer		0,940	0,000	0,932	0,948
Edad mediana (66 años)		1,722	0,000	1,707	1,737
Índice Elixhauser			0,000		
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,686	0,000	0,676	0,696
-Estrato 3		1,076	0,000	1,058	1,095
-Estrato 4		1,440	0,000	1,417	1,464
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1	0,000		
-2008-2009		0,905	0,000	0,894	0,916
-2010-2011		0,832	0,000	0,821	0,842
-2012-2013		0,781	0,000	0,771	0,791
-2014-2015		0,775	0,000	0,765	0,785
<b>Castilla y león</b>	<b>288.770</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,083	0,000	1,067	1,100
Mujer		0,887	0,000	0,876	0,899
Edad mediana (68 años)		2,187	0,000	2,158	2,218
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,667	0,000	0,651	0,684
-Estrato 3		1,229	0,000	1,196	1,264
-Estrato 4		1,688	0,000	1,643	1,734
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,977	0,030	0,958	0,997
-2010-2011		0,902	0,000	0,884	0,920
-2012-2013		0,846	0,000	0,829	0,864
-2014-2015		0,774	0,000	0,759	0,790
<b>Castilla La Mancha</b>	<b>200.490</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,076	0,000	1,057	1,095
Mujer		0,833	0,000	0,820	0,846
Edad mediana (67 años)		2,329	0,000	2,290	2,368
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,581	0,000	0,565	0,598
-Estrato 3		1,168	0,000	1,131	1,206
-Estrato 4		1,635	0,000	1,584	1,687
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,901	0,000	0,879	0,923
-2010-2011		0,839	0,000	0,819	0,860
-2012-2013		0,865	0,000	0,844	0,887
-2014-2015		0,814	0,000	0,795	0,835
<b>Valencia</b>	<b>470.867</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,072	0,000	1,059	1,085
Mujer		0,889	0,000	0,880	0,898
Edad mediana (65 años)		1,777	0,000	1,758	1,796
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			

-Estrato 2		0,639	0,000	0,626	0,652
-Estrato 3		1,082	0,000	1,058	1,106
-Estrato 4		1,346	0,000	1,317	1,377
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,933	0,000	0,918	0,948
-2010-2011		0,821	0,000	0,808	0,834
-2012-2013		0,732	0,000	0,720	0,744
-2014-2015		0,757	0,000	0,745	0,769
<b>Extremadura</b>	<b>115.646</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,205	0,000	1,176	1,235
Mujer		0,839	0,000	0,822	0,857
Edad mediana (66 años)		2,170	0,000	2,123	2,219
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,653	0,000	0,631	0,676
-Estrato 3		1,178	0,000	1,133	1,226
-Estrato 4		1,612	0,000	1,549	1,677
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,945	0,001	0,915	0,976
-2010-2011		0,837	0,000	0,811	0,864
-2012-2013		0,795	0,000	0,770	0,821
-2014-2015		0,776	0,000	0,751	0,801
<b>Galicia</b>	<b>280.195</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,168	0,000	1,150	1,187
Mujer		0,830	0,000	0,819	0,841
Edad mediana (67 años)		2,125	0,000	2,096	2,155
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,604	0,000	0,589	0,620
-Estrato 3		1,075	0,000	1,045	1,106
-Estrato 4		1,337	0,000	1,300	1,374
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,932	0,000	0,914	0,952
-2010-2011		0,869	0,000	0,852	0,887
-2012-2013		0,778	0,000	0,762	0,794
-2014-2015		0,719	0,000	0,705	0,734
<b>Madrid</b>	<b>542.373</b>				
Etiqueta alergia penicilina		0,991	0,134	0,980	1,002
Mujer		0,981	0,000	0,972	0,991
Edad mediana (63 años)		2,248	0,000	2,225	2,272
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,553	0,000	0,543	0,564
-Estrato 3		1,168	0,000	1,144	1,193
-Estrato 4		1,518	0,000	1,487	1,549
Año de alta hospitalaria					

-2006-2007		1			
-2008-2009		0,949	0,000	0,935	0,963
-2010-2011		0,820	0,000	0,808	0,832
-2012-2013		0,742	0,000	0,731	0,753
-2014-2015		0,701	0,000	0,691	0,711
<b>Murcia</b>	<b>141.169</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,078	0,000	1,056	1,101
Mujer		0,816	0,000	0,801	0,832
Edad mediana (61 años)		2,221	0,000	2,176	2,266
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,652	0,000	0,631	0,674
-Estrato 3		1,207	0,000	1,162	1,253
-Estrato 4		1,558	0,000	1,501	1,617
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		1,001	0,899	0,973	1,031
-2010-2011		0,873	0,000	0,848	0,899
-2012-2013		0,818	0,000	0,794	0,842
-2014-2015		0,824	0,000	0,800	0,848
<b>Navarra</b>	<b>62.645</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,094	0,000	1,054	1,135
Mujer		1,021	0,131	0,993	1,051
Edad mediana (64 años)		2,475	0,000	2,400	2,552
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,559	0,000	0,531	0,590
-Estrato 3		1,266	0,000	1,192	1,344
-Estrato 4		1,531	0,000	1,443	1,625
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,931	0,001	0,893	0,972
-2010-2011		0,837	0,000	0,802	0,874
-2012-2013		0,802	0,000	0,768	0,838
-2014-2015		0,820	0,000	0,785	0,856
<b>País Vasco</b>	<b>210.686</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,171	0,000	1,145	1,197
Mujer		0,934	0,000	0,920	0,949
Edad mediana (66 años)		2,024	0,000	1,992	2,057
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,492	0,000	0,475	0,510
-Estrato 3		0,957	0,025	0,921	0,994
-Estrato 4		1,231	0,000	1,186	1,278
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		0,919	0,000	0,897	0,942
-2010-2011		0,813	0,000	0,794	0,833
-2012-2013		0,703	0,000	0,686	0,720

-2014-2015		0,652	0,000	0,637	0,668
<b>La Rioja</b>	<b>32.329</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,023	0,328	0,976	1,073
Mujer		0,815	0,000	0,784	0,847
Edad mediana (67 años)		1,793	0,000	1,721	1,868
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,656	0,000	0,608	0,707
-Estrato 3		1,146	0,002	1,053	1,248
-Estrato 4		1,616	0,000	1,488	1,755
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		1,090	0,005	1,025	1,159
-2010-2011		0,966	0,270	0,909	1,027
-2012-2013		0,907	0,002	0,854	0,964
-2014-2015		0,903	0,001	0,850	0,959
<b>Ceuta</b>	<b>6.847</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,150	0,012	1,031	1,282
Mujer		0,685	0,000	0,621	0,755
Edad mediana (47 años)		2,814	0,000	2,538	3,119
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,390	0,000	0,330	0,461
-Estrato 3		0,764	0,006	0,630	0,926
-Estrato 4		0,934	0,498	0,767	1,137
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		1,048	0,487	0,916	1,200
-2010-2011		1,111	0,127	0,970	1,272
-2012-2013		0,845	0,014	0,739	0,967
-2014-2015		0,693	0,000	0,606	0,791
<b>Melilla</b>	<b>6.426</b>				
Etiqueta alergia penicilina		1,719	0,000	1,503	1,964
Mujer		0,707	0,000	0,631	0,793
Edad mediana (38 años)		2,721	0,000	2,426	3,053
Índice Elixhauser					
-Estrato 1		1			
-Estrato 2		0,702	0,000	0,629	0,784
-Estrato 3		2,514	0,000	2,116	2,987
-Estrato 4		3,201	0,000	2,682	3,819
Año de alta hospitalaria					
-2006-2007		1			
-2008-2009		1,000	0,998	0,870	1,149
-2010-2011		0,841	0,014	0,733	0,965
-2012-2013		0,826	0,006	0,721	0,945
-2014-2015		0,656	0,000	0,571	0,752

### 5.8. Infección por *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y Enterococos resistente a vancomicina.

El número de hospitalizaciones con el código 008.45 - asociado a la infección por *Clostridium difficile* de la clasificación CIE-9-MC, fue 4.614, representando el 0,11% de la cohorte total. La frecuencia de ICD en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a la penicilina fue menor que en el grupo sin ella (0,08% vs 0,11%,  $p < 0,001$ ). Los pacientes con infección por *C. difficile* eran significativamente mayores que los pacientes sin infección, mediana 76 años (RIC: 63-84) versus 64 años (RIC: 43-78), U de Mann-Whitney  $Prob < z < 0,001$ , respectivamente, siendo similar la proporción de mujeres en los grupos con y sin infección (55,29% vs. 55,55%  $p=0,958$ ). En cuanto a la comorbilidad a través del Índice de Elixhauser, fue superior en el grupo de hospitalizaciones con infección por *C. difficile*. En la tabla 33 se describen las características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones con y sin infección por *C. difficile*.

**Tabla 33.** Características demográficas y clínicas de las hospitalizaciones con infección por *C. difficile*.

Variable	con infección por <i>C. difficile</i> n= 4.614	sin infección por <i>C. difficile</i> n=4.274.302	valor p
Edad, años mediana (RIC)	76 (63-84)	64 (43-78)	<0.001 <sup>a</sup>
Sexo, n (%)			
Hombre	2.063 (44,71)	1.899.743 (44,75)	p= 0,968 <sup>b</sup>
Mujer	2.551 (55,29)	2.374.392 (55,51)	
Índice de Elixhauser mediana (RIC)	10 (5-15)	2 (0-9)	<0.001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test ( $Prob > z$ ); <sup>b</sup>Chi-cuadrado; RIC: rango intercuartílico

La mediana de la estancia hospitalaria para las hospitalizaciones con infección por *C. difficile* [14 días (RIC: 8-26)] fue significativamente mayor comparada con las hospitalizaciones sin dicha infección [5 días (RIC: 2-9)], de acuerdo con el test U de Mann-Whitney,  $p < 0,001$  (tabla 34), así como la mortalidad intrahospitalaria también resultó superior en el primer grupo de hospitalizaciones.

**Tabla 34.** Estancia hospitalaria y mortalidad de las hospitalizaciones con y sin infección por *C. difficile*.

Variable	Hospitalizaciones		P valor
	con infección por <i>C. difficile</i> n= 4.614	sin infección por <i>C. difficile</i> n=4.274.302	
Estancia hospitalaria, días Mediana (RIC)	14 (8-26)	5 (2-9)	<0.001 <sup>a</sup>
Mortalidad, nº (%)	519 (11,25)	194.260 (4,54)	<0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Prob > |z| = 0.000; <sup>b</sup>: chi-cuadrado

El modelo de regresión logística multivariante aplicado a los pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile*, demostró que esta infección incrementaba la estancia hospitalaria [OR: 5,306 (IC95%: 4,993– 5,637)]. Respecto al resto de las covariables, la edad mayor que la mediana de 64 años [OR: 2,046, (IC95%: 2,038 – 2,053)] y los estratos 3 y 4 del Índice de Elixhauser [OR: 1,155, (IC95%: 1,147 – 1,164), OR: 1,497, (IC95%: 1,486 – 1,508)] respectivamente, también se asociaron con una mayor estancia hospitalaria.

Cuando se incluyó en el análisis multivariante el factor etiqueta de alergia a la penicilina, ésta se asociaba también a una prolongación de la estancia hospitalaria. En cuanto a la mortalidad el análisis multivariante aplicado mostró que la infección por *C. difficile* aumentaba también el riesgo de muerte [OR: 5,438 (IC95%: 1,309– 1,580)]. mientras que la etiqueta de alergia a penicilina parecía disminuirlo (OR: 0,835, IC95%: 0,825- 0,844), como se refleja en la tabla 35. -

En cuanto a la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), el número de hospitalizaciones con los códigos asociados de la clasificación CIE-9-MC (038.12, 041.12, 482.42, v12.04), fue 6.724, representando el 0,16% de la cohorte total. Respecto a la infección por enterococo resistente a vancomicina, 2.622 hospitalizaciones incluían el código específico (041.04, V09.8), aunque hasta 19.550 hospitalizaciones incluían códigos asociados a infección por cualquier especie de enterococo, representando el 0,45% de la cohorte total.

**Tabla 35.** Análisis ajustado para la estancia hospitalaria y la mortalidad por las covariables: infección por *C. difficile*, etiqueta de alergia a penicilina, edad, sexo femenino, comorbilidad y año de alta hospitalaria.

Covariable	Estancia hospitalaria				Mortalidad			
	OR	P > z	95%IC, limite inferior	95%IC, limite superior	OR	P > z	95%IC, Limite inferior	95%IC, limite superior
Infección por <i>C. difficile</i>	5,328	0,000	5,014	5,661	1,438	0,000	1,309	1,580
Etiqueta alergia penicilina	1,062	0,000	1,057	1,066	0,835	0,000	0,825	0,844
Mujer	0,908	0,000	0,905	0,912	0,942	0,000	0,933	0,951
Edad > 64 años	2,034	0,000	2,027	2,042	3,416	0,000	3,373	3,460
Índice Elixhauser								
- estrato 1	1				1			
- estrato 2	0,633	0,000	0,629	0,637	1,180	0,000	1,142	1,219
- estrato 3	1,156	0,000	1,148	1,165	3,209	0,000	3,107	3,314
- estrato 4	1,500	0,000	1,490	1,511	7,289	0,000	7,064	7,521
Año de ingreso								
- 2004–2005	1				1			
- 2006–2007	0,977	0,000	0,929	0,939	0,977	0,004	0,963	0,992
- 2008–2010	0,936	0,000	0,836	0,845	0,936	0,000	0,922	0,950
- 2011–2012	0,904	0,000	0,778	0,786	0,904	0,000	0,890	0,918
- 2013–2015	0,893	0,000	0,751	0,759	0,893	0,000	0,880	0,907

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elixhauser Índice : estrato 1: -9 a -1; estrato 2: 0 a 4; estrato 3: 5 a 9; estrato 4: 10 a 33.

La frecuencia de infección por MRSA en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a la penicilina fue 0,152% y 0,158% p= 0,152, respectivamente; y en el caso de la infección por enterococo 0,42% y 0,46% p < 0,001, para los grupos con y sin etiqueta.

El modelo de regresión logística multivariante aplicado a los pacientes con diagnóstico de infección por MRSA, demostró que esta infección incrementaba la estancia hospitalaria [OR: 6,653 (IC95%: 6,320 – 7,004)]. Cuando se incluyó en el análisis multivariante el factor etiqueta de alergia a la penicilina, ésta se asociaba también a una prolongación de la estancia hospitalaria. En cuanto a la mortalidad el análisis multivariante aplicado mostró que la infección por MRSA aumentaba también el riesgo de muerte [OR: 5,438 (IC95%: 1,309– 1,580)]. mientras que la etiqueta de alergia a penicilina parecía disminuirlo [(OR: 0,835, (IC95%: 0,825-0,844)].

En cuanto al análisis multivariante aplicado a la infección por ERV demostró que esta infección prolongaba la estancia hospitalaria, OR 4,336 (IC95%: 4,020 – 4,676) y la



etiqueta de alergia a la penicilina se asociaba también a un incremento en la estancia hospitalaria. Respecto a la mortalidad, la etiqueta de alergia a la penicilina también disminuía el riesgo de mortalidad.

### 5.9. Exceso de estancia hospitalaria

Tal como se recoge en la figura 11, la diferencia de la mediana de la estancia hospitalaria entre los grupos de hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a penicilina fue de un día (5 vs 4 días, respectivamente). Considerando la media de la estancia hospitalaria 7,49 días en el grupo con etiqueta vs 7,39 días en el grupo sin ella, diferencia significativa, el impacto sobre una base de 969.916 ingresos con etiqueta de alergia durante los 10 años del estudio, generaría 96.991 días de exceso de estancia en el hospital.

Según la clasificación de los hospitales en función del número de camas hospitalarias: < 200, entre 201 y 500 camas, entre 501 y 1000 camas y más de 1000 camas, con una frecuencia de etiqueta de alergia a la penicilina del 2,63%, reducir la duración de la estancia en 0,1 días puede ser el equivalente a contar con 0,52 camas nuevas diarias en un hospital de 200 camas, 1,3 camas en un hospital de 500 camas y 2,63 en uno de 1000 camas.

De acuerdo con el informe *“Estimación de pesos y costes hospitalarios en el SNS. (Proyecto 2017 del Ministerio de Sanidad)”*<sup>(136)</sup>, los costes medios por alta del conjunto de los registros del CMBD durante los años 2014 y 2015, para cada uno de los cinco conglomerados (cluster) de hospitales basado en la oferta de servicios, la actividad, infraestructuras, complejidad y capacidad docente, oscilaron entre 4.267,34 y 5.423,02€.

En la tabla 36 se resume la estimación del exceso de las estancias y del gasto derivado para cada una de las categorías de hospitales según la clasificación, durante los años 2014-2015.

**Tabla 36.** Estimación del exceso de las estancias y del gasto evitable derivado de la misma para cada una de las categorías de hospitales durante los años 2014-2015.

Año de alta hospitalaria	Coste medio (€)	Estancia media (días)	Coste por alta (€)	Hospitalizaciones totales (n)	Exceso de estancia (días)	Gasto evitable (€)
Grupo 1	4.267,34	5,42	787,33	617.895	1.625,06	1.279.464,94
Grupo 2	4.334,96	6,03	717,71	1.595.620	4.196,48	3.011.850,26
Grupo 3	4.781,02	6,85	697,95	2.153.903	5.664,76	3.953.774,34
Grupo 4	5.422,08	7,40	732,71	1.230.214	3.235,46	2.370.667,33
Grupo 5	5.423,02	7,55	718,28	1.355.223	1.735,91	1.246.869,26
<b>Total</b>	<b>4.872,06</b>	<b>6,84</b>	<b>712,28</b>	<b>7.409.370</b>	<b>19.486,64</b>	<b>13.880.130,8</b>



# DISCUSIÓN



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Prevalencia de la codificación de la alergia a penicilinas

Nuestra cohorte de 10 años a nivel nacional con más de 35 millones de registros, diseñada para explorar la codificación de la alergia a la penicilina, identificó una prevalencia del 2,63%, inferior a la reportada por otros estudios utilizando grandes bases de datos<sup>(50,90,98)</sup>, así como diferencias significativas entre las distintas Comunidades Autónomas. La prevalencia de la alergia a la penicilina no se conoce con exactitud y es difícil de determinar ya que depende de distintas variables, y de la metodología empleada en los estudios. Macy et al., en un estudio retrospectivo en un hospital del sureste de California, a través de una base de datos administrativa, reportó una cohorte de pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina de 51.807 casos, llegando a representar el 11,2% del total de pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio (2010 – 2012)<sup>(98)</sup>. Un pequeño estudio israelí utilizando también bases de datos administrativas sobre pacientes hospitalizados en unidades de medicina interna, estimó una prevalencia de pacientes con sospecha de alergia a penicilinas del 6,12%, pudiendo ser incluso más alta según los propios autores, que reconocen un infra registro en la fuentes de información<sup>(135)</sup>.

Por otra parte, un estudio portugués, sobre una cohorte de 15 años, entre el año 2000 y el 2014, utilizando una base de datos administrativa similar a CMBD de España, identificó 102.872 hospitalizaciones con el código secundario de alergia a penicilina, de acuerdo con la CIE-9-MC, representando el 0,9% del total de adultos hospitalizados en los hospitales públicos de Portugal<sup>(139)</sup>. Aunque la prevalencia identificada en nuestro estudio puede considerarse baja, no deja de ser tres veces superior a la reportada por el estudio del país portugués, que sólo incluye pacientes adultos y hospitales públicos. Sin embargo, para estimar la prevalencia en España en nuestro estudio (2,63%), se incluyeron también hospitales de titularidad privada y los pacientes pediátricos hospitalizados y es bien conocido que la prevalencia de la alergia a la penicilina es menor en niños que en adultos<sup>(140)</sup>. Estudios basados en métodos de interrogatorio clínico directo por el investigador al paciente hospitalizado revelaron prevalencias de alergia a antibióticos alrededor del 5%, frente a un 12% de la auto referida por los pacientes<sup>(141)</sup>.

Acerca del perfil del paciente, la sospecha de alergia a penicilina fue más frecuente en mujeres y en pacientes adultos <sup>(52)</sup> <sup>(140)</sup>, aumentando con la edad, al igual que en otros estudios, sin que hayamos encontrado en nuestro estudio diferencia por sexo en la población infantil<sup>(51)</sup>.

Asimismo en nuestro estudio, la codificación fue superior en los servicios de tipo médico frente a los quirúrgicos y en aquellas hospitalizaciones con ingreso de forma urgente versus programado, como describen Delgado Capel et al.<sup>(141)</sup>.

En relación con la codificación de la alergia a penicilinas según el servicio clínico al que pertenece el paciente y que concede el alta hospitalaria, el análisis chi-cuadrado para datos agregados detecta globalmente diferencias significativas entre ellos, oscilando desde el 0,13% en la población pediátrica hasta más del 4% en los servicios de urgencias, y superior en las unidades de hospitalización a domicilio. Varios estudios han reportado una mayor prevalencia en pacientes ingresados en unidades de trasplante y en oncohematología, 25% y 19%, respectivamente, respecto a la media intrahospitalaria de los pacientes que recibían antibióticos<sup>(87)</sup>; y hasta el 29% de los pacientes que iban a ser trasplantados reportaron alergia a antibióticos<sup>(142)</sup>, sin embargo la codificación de la alergia a penicilina en nuestro estudio no fue mayor en pacientes posiblemente inmunodeprimidos, estando por debajo de 2,40%.

Se observa variabilidad de sospecha de alergia a la penicilina en función de la comunidad autónoma, llegando en algunas comunidades a triplicar la prevalencia sobre otras. Esta variabilidad no se explica por el sexo y sólo se evidencia una débil correlación con la edad. En principio esta variabilidad no debería atribuirse en su totalidad al método de recogida o registro de datos, puesto que hay un criterio único en la definición de las variables de CMBD, en el uso de los sistemas de clasificación de pacientes y en el método de depuración de los datos en todo el territorio nacional, que garantizaría la comparabilidad de los resultados.

Referente a la evolución en el tiempo se observa una mayor prevalencia de la etiqueta alergia a penicilina en los años más recientes, posiblemente derivada del incremento anual de la edad de los pacientes ingresados.

La validez del CMBD depende de la disponibilidad y exactitud del informe de alta hospitalaria, así como de la calidad de la codificación de las variables administrativas, demográficas y clínicas. Yetano et al.<sup>(143)</sup>, en un estudio diseñado para evaluar la idoneidad del registro de las variables administrativas del CMBD de 11 hospitales de agudos de Osakidetza en el año 2005, encontraron que en el 100% de las hospitalizaciones todas las variables del registro estaban completas, a excepción del nombre del médico y de la fecha de la primera intervención registrada ésta en poco más del 50%. Por su parte, la categoría *exitus* presentaba una coincidencia del 100%, siendo posible afirmar que la fiabilidad del indicador de mortalidad es alta. Asimismo, los propios autores en su discusión reconocen una uniformidad entre las distintas regiones de España respecto a la fiabilidad de este tipo de variables administrativas. Sin embargo, en una auditoria que se llevó a cabo en ocho hospitales públicos de la Comunidad de Murcia, en la que se revisaron 796 registros, los porcentajes de discrepancia entre la información del CMBD y la de la historia clínica fueron superiores en los datos clínicos frente a los de tipo administrativo, estimándose en un 41,6% para el diagnóstico principal y el 33,5% para el procedimiento quirúrgico principal<sup>(144)</sup>. En 2011, otro estudio realizado en España, diseñado para evaluar la fiabilidad del CMBD en la codificación de pacientes con enfermedad cerebrovascular, sobre una muestra de 11.209 registros médicos, se demostró, una concordancia del 81,9% entre el CMBD evaluado y el CMBD original<sup>(107)</sup>.

## 6.2. Principales hallazgos del estudio

En esta gran cohorte de registros de hospitalizaciones diseñada para explorar el efecto del etiquetado de la alergia a penicilina en la estancia hospitalaria y en la mortalidad intrahospitalaria en el SNS de España, encontramos que la etiqueta de alergia a penicilina se asociaba a un incremento de la estancia. Por otra parte, se observó una reducción en la mortalidad intra-hospitalaria en aquellas hospitalizaciones con dicha etiqueta.

### Descripción de la población

En nuestra cohorte, los pacientes con la etiqueta de la alergia a la penicilina eran significativamente mayores, alcanzando en la mediana una diferencia de 7 años, y una



mayor proporción de mujeres , al igual que reportan otros autores<sup>(103,140)</sup>. Agrupando por sexo la diferencia de edad también fue significativamente superior tanto en hombres como en mujeres, triplicando en éstas la diferencia de la mediana frente a los hombres.

Respecto al número de diagnósticos secundarios codificados en el CMBD, fue superior en el grupo con etiqueta en más de una unidad, lo cual sugiere que en este grupo coexisten un mayor número de enfermedades en el momento del ingreso o que se desarrollan durante el mismo, al margen de la codificación de la alergia a penicilina, que ya de por sí es otro diagnóstico secundario registrado.

En cuanto al Índice de Elixhauser que se asocia parcialmente al número y tipo de diagnósticos secundarios, puesto que el primero se define como una condición de enfermedad del paciente presente al ingreso y no incluye aquellas situaciones o estados que se derivan del proceso de cuidados durante la hospitalización, el nivel de comorbilidad obtenido en nuestra cohorte, con una mediana de 2 (RIC: 0-9) y media de 4,82 (DE: 6,87) comorbilidades, se corresponde globalmente con la descrita en otros estudios. Farré et al., en un estudio en vida real sobre una población de la comunidad de Cataluña de 88.195 pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca encontraron 5,7 comorbilidades por paciente<sup>(145)</sup>. En nuestro estudio, en los pacientes mayores de 64 años la media de comorbilidades ascendió a 6,8 y la mediana a 5.

Las principales comorbilidades descritas en nuestro estudio, extraídas de las que conforman el Índice de Elixhauser, confirman que la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente. Estudios señalan la hipertensión en más de un tercio de los ingresos hospitalarios y en más de la mitad en los pacientes mayores de 64 años, seguidos por las enfermedades neurológicas y la diabetes, en uno de cada cuatro y cinco ingresos de pacientes mayores de 18 años y en el 30% en el grupo de los mayores de 64 años, respectivamente<sup>(145)</sup>. Respecto a la distribución de las comorbilidades en los grupos en nuestro estudio, la hipertensión arterial y la enfermedad pulmonar crónica se presentan con más frecuencia en aquellos registros con etiqueta de alergia a penicilina. Sin embargo, la frecuencia de las enfermedades neurológicas y los tumores sólidos son más frecuentes en los registros sin sospecha de alergia a penicilinas. Otras

comorbilidades como diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva y fallo renal se encuentran en proporciones similares en ambos grupos.

En cuanto a la puntuación global del Índice de Elixhauser, en nuestro estudio fue superior en el grupo con etiqueta de alergia a penicilina frente a los registros sin dicha etiqueta. Un estudio similar al nuestro, cuyo objetivo también fue determinar el impacto de la alergia a la penicilina en la estancia hospitalaria utilizando una base de datos administrativa nacional, reveló una mayor comorbilidad en el grupo con la etiqueta a través del índice de Comorbilidad de Charlson<sup>(139)</sup>.

#### Análisis crudo: estancia hospitalaria

La estancia media refleja el tiempo desde que un paciente ingresa en el hospital hasta que recupera un estado de salud que le permite una atención apropiada en el domicilio, y da una visión de la efectividad clínica. En nuestra cohorte total identificamos que la estancia de las hospitalizaciones con registro de alergia a penicilina era superior a aquellas sin dicha etiqueta (5 días de mediana versus 4 días), que podría ser explicable por la mayor edad y comorbilidad de los pacientes con sospecha de alergia a penicilinas. Un estudio americano publicado por Macy et al. en 2014 sobre una cohorte durante los años 2010 a 2012, confirmó también que la estancia hospitalaria de los pacientes con alergia a penicilina era significativamente superior al grupo sin dicha sospecha con un promedio de 0,59 días desde el ingreso hospitalario, el cual representa un incremento del 10% en la estancia hospitalaria<sup>(98)</sup>. Al igual que en nuestro estudio estos autores encontraron una mayor estancia hospitalaria en las mujeres con sospecha de alergia a la penicilina frente a los hombres, 0,68 días más en las mujeres frente a 0,35 días en los hombres. De forma análoga, en una cohorte de 1.718 hospitalizaciones de niños portugueses, entre 2010 y 2014, etiquetados como alérgicos a la penicilina la estancia hospitalaria fue significativamente superior que en el grupo sin dicha etiqueta, tras un ajuste por emparejamiento<sup>(146)</sup>.

Otro estudio portugués que también utilizó la herramienta del CMBD, metodología similar a la nuestra, identificó una diferencia en la estancia hospitalaria de aproximadamente un 8%, 7,8 días frente a 7,2 días en cuanto a la media en el grupo con y sin etiqueta, aunque no encontraron diferencias en la mediana (4 días)<sup>(139)</sup>. Estos resultados difieren con los nuestros en cuanto a la magnitud de la diferencia, en nuestro

caso hay un día de diferencia en cuanto a la mediana (5 versus 4 días), y 0,1 días en cuanto a la media, siendo también ésta última estadísticamente significativa.

#### Análisis crudo: mortalidad intrahospitalaria

En nuestro estudio observamos una tasa más baja de muertes durante el ingreso hospitalario en las hospitalizaciones con sospecha de alergia a la penicilina frente al grupo sin dicha etiqueta. Este resultado no deja de ser sorprendente puesto que el grupo catalogado como alérgico presenta una edad superior y una mayor comorbilidad. Por otra parte, el análisis de los datos de prevalencia de la alergia a la penicilina, según se recoge en la tabla 13, que analiza de forma agrupada la totalidad del CMBD de los 10 años de estudio (36.856.032 registros incluyendo también la población infantil), reporta un mayor número de muertes en el grupo con etiqueta frente al grupo sin ella.

En este sentido, el estudio de Macy et al., tampoco encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a la mortalidad intrahospitalaria, ni en los hombres ni en las mujeres. Los investigadores también analizaron la mortalidad tres meses después del alta hospitalaria no encontrando diferencias ni globalmente ni tras un análisis por sexo(98). En el estudio portugués, al igual que en el nuestro, se encontró una mortalidad intrahospitalaria inferior en el grupo de registros con etiqueta de la alergia a la penicilina frente al grupo sin ella (3,0% vs 4,6%)<sup>(139)</sup>.

#### Análisis multivariante

En nuestra cohorte, el análisis univariante para las covariables edad, sexo femenino, comorbilidad según el Índice de Elixhauser y el año de alta hospitalaria, demostró que estas variables condicionaban la duración de la estancia hospitalaria como se recoge en la figura 10. La edad, en nuestro caso, fue un factor determinante que contribuía a alargar los días en el hospital como se recoge también en diferentes estudios <sup>(147)</sup> <sup>(148)</sup> mientras que la condición de ser mujer se comportó como un factor protector.

Respecto a la segmentación del Índice de Elixhauser Van Walraven en cuatro cuartiles, cerca del 40% de los registros estaban incluidos en las categorías de mayor gravedad, los estratos 3 y 4 y menos del 8% de los registros en la categoría de menor gravedad. El análisis univariante para la estancia hospitalaria tras la segmentación demostró que los estratos 3 y 4 se asociaron con un riesgo mayor para prolongar la estancia hospitalaria

mientras que el estrato 2 se asociaba con un riesgo inferior. Nuestros resultados son consistentes con los de Huggan et al., en el que el análisis univariante encontró asociación significativa entre la estancia hospitalaria y la edad mayor de 65 años, así como con la comorbilidad medida a través del Índice de Charlson y del Índice de Barthel<sup>(149)</sup>. En otro estudio de cohorte retrospectivo a través de bases de datos al alta hospitalaria con el Sistema de Clasificación CIE-9-MC, las comorbilidades y la edad avanzada fueron los factores que más contribuían a una mayor mortalidad y estancia hospitalaria<sup>(150,151)</sup>.

En relación con el año en el que se produce el alta hospitalaria, se observa que la estancia hospitalaria se reduce en los años más recientes respecto a los más antiguos, llegando a disminuir hasta en un 15% a lo largo de los 10 años de estudio. Esta evolución de la estancia media hospitalaria es concordante con la tendencia descendente y sostenida que periódicamente emite el Ministerio de Sanidad en distintos informes<sup>(152)</sup>.

El análisis de regresión logística multivariante, el cual incluía adicionalmente la etiqueta de alergia a penicilina como covariable, demostró que esta etiqueta aumentaba el riesgo para prolongar la estancia hospitalaria en un 6%, no cambiando la tendencia, aunque si la magnitud del resto de las covariables. Los dos estudios comentados, la cohorte americana y la portuguesa, encuentran también una mayor estancia hospitalaria en las hospitalizaciones con etiqueta de alergia a penicilina, y aunque no aplican un ajuste multivariante por covariables, si realizan un emparejamiento (*matched*) por edad, sexo, año de ingreso y diagnóstico principal o sistema orgánico<sup>(98,139)</sup>.

Por el contrario, la etiqueta de alergia a penicilina, tras el ajuste por las covariables mencionadas no aumentaba la mortalidad intrahospitalaria observando que incluso el etiquetado se presentaba como un factor protector en todos los grupos de pacientes analizados, al igual en el artículo portugués<sup>(139)</sup>. Kimberly et al., recientemente investigaron el impacto del registro de la alergia a penicilina y el riesgo de mortalidad en una población de pacientes basada en una cohorte con emparejamiento, utilizando bases de datos electrónicas y durante un periodo de 20 años. Los autores identificaron, a través de un índice de riesgo ajustado multivariante para la mortalidad por todas las causas, un aumento general de los *exitus* del 14% en pacientes con registro de alergia a la penicilina en comparación con aquellos sin dicha sospecha de alergia. Este estudio

presenta grandes diferencias con el nuestro ya que en el de Kimberly et al., los casos y los controles eran pacientes bajo un seguimiento de seis años para la variable muerte por todas las causas<sup>(153)</sup>, mientras que en el nuestro y en los dos estudios comentados, americano y portugués<sup>(98,139)</sup>, se hacía referencia únicamente a la mortalidad intrahospitalaria.

Diferentes estudios han demostrado como la incompleta codificación de los diagnósticos secundarios puede sesgar la estimación del riesgo de la mortalidad intrahospitalaria basada en el CMBD. Librero et al., detectaron condiciones asociadas a un menor riesgo de muerte, tales como diabetes mellitus, infarto de miocardio o hipertensión. Su conclusión fue que probablemente se debía a un sesgo en la información en el CMBD debido a la tendencia a registrar menos información en aquellos pacientes que fallecen durante su ingreso<sup>(154)</sup>. Parece que hay una tendencia a registrar las comorbilidades más graves y los efectos adversos, a expensas de aquellas que son más leves, frecuentes y fáciles de manejar<sup>(155)</sup>.

#### Subgrupo de registros con códigos CIE-9-MC de tipo infeccioso

Secundariamente se analizó el comportamiento de la etiqueta de la alergia a la penicilina en aquellos registros con un código relacionado con las infecciones más prevalentes en los pacientes hospitalizados en España. Un tercio de los registros de hospitalización presentaban al menos un código que sugería una enfermedad o circunstancia de tipo infeccioso, siendo las infecciones respiratorias, las urinarias, las de localización intrabdominal, gineco-obstétricas y de piel y tejidos blandos, las infecciones más frecuentes como se describe en otros estudios<sup>(156,157)</sup>. En el estudio de Sousa-Pinto et al.<sup>(139)</sup>, el 10,6% de hospitalizaciones presentaban un diagnóstico de tipo infeccioso, ahora bien los autores sólo se refieren al diagnóstico principal, sin embargo nosotros incluimos en el análisis tanto el diagnóstico principal como cualquiera de los secundarios.

El subgrupo de hospitalizaciones con enfermedad o condición de tipo infeccioso se correspondía con pacientes de mayor edad que la cohorte total; sin embargo, en el grupo de pacientes con etiqueta de alergia a penicilina comparado con aquellos sin dicha

etiqueta, la diferencia de la edad y del índice de comorbilidad era menor, respecto a las diferencias encontradas en la cohorte total. En este subgrupo de hospitalizaciones, la estancia hospitalaria en el análisis crudo resultó ser inferior en los pacientes con etiqueta de alergia a penicilina. Un estudio retrospectivo con una cohorte similar a la nuestra (2006 – 2015) de pacientes diagnosticados de neumonía, infección urinaria y bacteriemia no encontró tampoco diferencia en cuanto a la estancia hospitalaria, la mortalidad ni la tasa de reingresos a los 30 días entre los grupos con y sin etiqueta de alergia a la penicilina, sin embargo si se observaron diferencias significativas en cuanto al tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y la administración de la primera dosis del antibiótico ( 236,1 vs 186,6 minutos), generando un retraso aproximadamente de 50 minutos. Asimismo, los pacientes con sospecha de alergia a penicilina fueron más proclives a recibir carbapenems o fluoroquinolonas<sup>(158)</sup>.

Un estudio en pacientes con enfermedades hematológicas ingresados en dos hospitales de Pensilvania, entre 2010 y 2015, de 4671 pacientes que requerían antibióticos, el 14,2% presentaron sospecha de alergia a la penicilina. Los autores encontraron una mayor estancia hospitalaria en el grupo catalogado como alérgico (11,3 vs 7,6 días) y mayor mortalidad a los 30 y 180 días (6,6% vs 5,3% y 15,8% vs 12,25%, respectivamente)<sup>(159)</sup>. Por el contrario Trubiano et al., no encontró diferencias ni en la mortalidad ni en la estancia hospitalaria en un grupo de pacientes con cáncer que requerían antibióticos<sup>(93)</sup>.

En cuanto al análisis por tipo de infección, la estancia hospitalaria más larga en las pacientes con un diagnóstico asociado con una infección obstétrica y sospecha de alergia a penicilina merece ser resaltada. La probabilidad de la mayor estancia hospitalaria es superior a la de la cohorte total superando el 15% respecto a las pacientes sin dicha etiqueta. Este resultado sustentaría la importancia de realizar pruebas de alergia a penicilina a las mujeres embarazadas que refieran una sospecha de alergia a antibióticos. Durante el embarazo, a una de cada cuatro mujeres se le prescriben antibióticos para diversas indicaciones, y entre ellos las penicilinas y los betalactámicos son los más comunes, aunque también vancomicina, clindamicina y fosfomicina, entre otros<sup>(160)</sup>. En situaciones clínicas para las cuales estos grupos farmacológicos son los agentes de primera línea, el uso de otras alternativas antibióticas

de espectro más amplio son potencialmente menos efectivos, como por ejemplo en la profilaxis antibiótica intraparto contra el estreptococo del grupo B o para la profilaxis quirúrgica en una cesárea<sup>(161)</sup>. Por otra parte, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2018, el 1% de las mujeres incluidas en programas de cuidados prenatales fueron diagnosticadas de sífilis gestacional, siendo ésta la segunda causa de aborto, nacimiento prematuro, muerte neonatal y sífilis congénita<sup>(162)</sup>.

La *American College of Obstetrics and Gynecology* recomienda la realización de pruebas alérgicas en mujeres que auto reportan alergia a la penicilina<sup>(163,164)</sup>. Desravine et al., prospectivamente reclutaron mujeres embarazadas que referían alergia a la penicilina entre las semanas 14 y 36 de gestación, cuyo objetivo era estimar la aceptabilidad y seguridad de la realización de los test de alergia a la penicilina en esta población. Los autores encontraron que el 81% de las mujeres eran candidatas a dichos test de forma segura<sup>(165)</sup>. En otro estudio previo de los mismos autores con 190 mujeres embarazadas colonizadas por estreptococo grupo B que autoinformaron alergia a la penicilina o a la cefazolina, a dos tercios se les administró un antibiótico alternativo como profilaxis<sup>(166)</sup>. De sus estudios concluyen que los esfuerzos para confirmar la alergia y realizar pruebas de hipersensibilidad a la penicilina son factibles y seguros, y pueden aumentar el cumplimiento de los antibióticos de primera línea.

Nuestro estudio también demostró una prolongación de la estancia hospitalaria en aquellos registros con infección de nariz, garganta y oído en el grupo con sospecha de alergia a penicilinas, resultado de especial relevancia dado el alto volumen de prescripción de antibióticos en el ámbito de la otorrinolaringología. Un estudio en Alemania, que analiza las recetas de los médicos de su sistema de salud, sobre una media de 5.775 Dosis Diaria Definida (DDD) de antibióticos por médico prescriptor, los especialistas en otorrinolaringología prescribieron más antibióticos que el resto de los médicos, siendo los betalactámicos sus antibióticos de elección<sup>(167)</sup>. En el entorno hospitalario también se ha descrito la repercusión de la alergia a la penicilina en el abordaje quirúrgico de las patologías de otorrinolaringología. Roistacher et al., en un estudio de cohorte retrospectivo que incluía pacientes sometidos a cirugía oral y maxilofacial durante los años 2011 a 2018, con un 15,5% que refirieron ser alérgicos a la penicilina, la alergia a la penicilina y el uso de clindamicina se asoció con un mayor

riesgo de desarrollar infección en el sitio quirúrgico confirmando la hipótesis de que el desarrollo de la infección en el sitio quirúrgico puede estar mediado por el uso de antibióticos no betalactámicos<sup>(168)</sup>. En otro estudio en pacientes hospitalizados por intervención quirúrgica odontológica, una mayor duración de la estancia hospitalaria así como la necesidad de una reintervención después de una infección dental grave se asoció con haber recibido antibióticos no betalactámicos<sup>(169)</sup>. En otro estudio retrospectivo canadiense, también en el ámbito de la odontología, la alergia a la penicilina auto notificada se asoció con mayor riesgo de fracaso del implante dental con un OR de 3,1 y de infecciones (3,4% vs 0,6%), entre los 470 pacientes con sospecha de alergia a la penicilina que representaban el 8,4% de la cohorte total<sup>(170)</sup>.

Por ello, dada la prevalencia de uso de antibióticos en esta especialidad, los resultados obtenidos en nuestro estudio y los de la literatura que acompañan, se hace necesario un profundo conocimiento de los síntomas, las reacciones cruzadas entre las distintas familias de antibióticos, las reacciones adversas o colaterales no alérgicas, y los programas de desetiquetado de alergia a la penicilina que aseguren que se tomen los pasos correctos y que las decisiones de tratamiento eviten el uso inapropiado de determinados antibióticos.

.

#### Hospitalizaciones con registro de intervención quirúrgica

Una de cada tres hospitalizaciones de nuestra cohorte incluía el registro de fecha de la intervención durante el ingreso hospitalario, y por tanto podemos asumir que se trataba de un ingreso hospitalario en su mayoría de carácter quirúrgico. En ellas, la proporción de etiquetado de alergia a penicilina era inferior a la de las hospitalizaciones de tipo médico. Igualmente que en la cohorte total, en el grupo con etiqueta había una mayor proporción de mujeres y de mayor edad respecto a los registros que no refieren sospecha de alergia a penicilina. Llama la atención el número de diagnósticos secundarios en el grupo de etiqueta de alergia a penicilina, mediana 5 versus 2 en el grupo con y sin dicha etiqueta respectivamente, cuando no hay diferencia en la mediana en cuanto al índice de Elixhauser se refiere.



El análisis de regresión logístico multivariante, demostró que esta etiqueta incrementaba la estancia hospitalaria en un 8%, superior a la prolongación de la estancia hospitalaria en la cohorte total. En este subgrupo de pacientes, la condición sexo femenino no se comportó como un factor protector, siguiendo esta tendencia tan sólo los años más recientes del alta hospitalaria y el estrato 2 de la puntuación de Elixhauser. En los registros presumiblemente médicos también aumentaba la estancia hospitalaria en aquellos con etiqueta de alergia en una magnitud inferior a los quirúrgicos, comportándose el sexo femenino en este tipo de episodios como una variable protectora.

El estudio de Sousa-Pinto et al., semejante al nuestro en cuanto a la fuente de datos, analizó también el impacto de la etiqueta de la alergia a la penicilina en los episodios quirúrgicos y en los episodios médicos, siendo la estancia hospitalaria similar en las hospitalizaciones con y sin etiqueta de alergia a la penicilina e inferior en los episodios quirúrgicos frente a los médicos, ambos análisis sin ajustar por factores o covariables que pueden influir en la duración de la estancia en el hospital<sup>(139)</sup>.

En cuanto al análisis crudo de la mortalidad intrahospitalaria, no encontramos diferencias en los episodios de tipo quirúrgico entre los grupos con y sin etiqueta de alergia a penicilina al igual que tampoco el estudio portugués, al contrario que en los servicios médicos donde la mortalidad fue significativamente inferior en el grupo con etiqueta<sup>(139)</sup>.

Existen numerosos estudios publicados sobre el impacto de la alergia a la penicilina en el riesgo de infección del espacio quirúrgico, debido sin duda a que el uso apropiado de la profilaxis quirúrgica puede disminuir la incidencia de infección en el sitio quirúrgico<sup>(102,171)</sup>. Blumenthal et al., en una cohorte retrospectiva que incluía pacientes sometidos a diferentes cirugías, reemplazo de cadera y rodilla, histerectomía, hemicolectomía, cirugía cardíaca, presentaban un 50% de incremento de infección en el sitio quirúrgico en aquellos con alergia a la penicilina, atribuible a no haber recibido la profilaxis antibiótica de elección<sup>(103)</sup>. Nuestro estudio ratifica dichos resultados, puesto que observamos hasta un 33% de incremento de infección postoperatoria en el grupo de pacientes catalogados como alérgicos, incluyendo en nuestro caso todo tipo de cirugías.

Respecto al porcentaje de hospitalizaciones de pacientes con septicemia, nosotros observamos mayor proporción en aquellas hospitalizaciones con la etiqueta de alergia a la penicilina, al igual que Sousa-Pinto et al., en su estudio<sup>(139)</sup>, diferencia no encontrada en los episodios médicos.

La selección de una alternativa a los antibióticos betalactámicos en un paciente con sospecha de alergia a la penicilina es especialmente relevante en el caso de la profilaxis en cirugía cardíaca. Cefazolina es el antibiótico perioperatorio de primera elección en este tipo de intervenciones quirúrgicas, puesto que los estafilococos son los principales patógenos, y ante una sospecha de alergia a la penicilina es necesario recurrir a otros antibióticos como vancomicina, fluoroquinolonas y clindamicina<sup>(51)</sup>. Plager et al., identificaron que el 13% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca autoinformaban ser alérgicos a la penicilina y a los que se le hacía una consulta preoperatoria sobre la sospecha de alergia tenían una probabilidad de 27 veces de recibir profilaxis antibiótica con cefazolina<sup>(172)</sup>.

#### Análisis de resultados por Comunidad Autónoma

Igual que se observa variabilidad en cuanto a la prevalencia de la codificación de la alergia a la penicilina entre las diferentes comunidades autónomas, nosotros encontramos también variabilidad en la estancia hospitalaria entre el grupo de hospitalización con etiqueta frente a no tenerla. En la mitad de las regiones de España la sospecha de alergia a penicilina ajustada por edad, sexo y comorbilidad se asociaba a un mayor riesgo de aumento de la estancia llegando en más del 10%, entre ellas Andalucía, Aragón, Canarias, Baleares y Castilla La Mancha. Sin embargo, este comportamiento no siguió la misma tendencia en las Comunidades de Cataluña y Madrid, que representan casi el 30% del total de registros. Si bien es cierto que una de las fortalezas del registro sanitario de CMBD es su ámbito nacional y de obligado cumplimiento tanto en el entorno público como privado, la situación de la inversión y gasto sanitario no es la misma en todo el territorio nacional. La regionalización del gasto sanitario público permite comprobar la existencia de una gran dispersión del mismo en función del Producto Interior Bruto (PIB) y en términos de gasto por habitante también se atestigua esa dispersión<sup>(173)</sup>, y ello podría explicar parcialmente las diferencias

encontradas. Aunque durante los 10 años del estudio 2006 – 2015 ha habido grandes avances en la digitalización de las historias clínicas y en consecuencia en los informes al alta hospitalaria, fenómeno clave en la calidad de la codificación y de los registros<sup>(174)</sup>, el ritmo no ha sido por igual en todas las comunidades. Según el valor EMRAM (*Electronic Medical Record Adoption Model*)<sup>(175)</sup> que mide el grado de implantación de la historia clínica electrónica y el nivel de digitalización de los hospitales (a menor uso de papel, mayor puntuación), a pesar de que España era uno de los países digitalmente más maduros de Europa en Sanidad, a principios del 2014, sólo un hospital de la Comunidad Valenciana alcanzó el máximo reconocimiento.

Zeynep et al., demostraron, mediante un estudio utilizando los registros y sistemas de información de nueve países, cómo pacientes con semejantes necesidades de salud son tratados de modo diferente dentro de un mismo sistema y entre los distintos sistemas de salud. Diferencias en las prácticas asistenciales, en la accesibilidad a la atención y cuidados y en las singularidades de los sistemas sanitarios de cada país conllevan diferencias en el consumo de los recursos<sup>(176)</sup>. En otro estudio que exploraba las desigualdades en la utilización de los servicios de salud en siete países, de los pacientes con fractura de cadera en la etapa avanzada de la vida, el uso de recursos, los costes y la mortalidad eran más altos en Reino Unido y en España, y más bajos en Nueva Zelanda. No obstante, este estudio presenta importantes limitaciones debido a las diferencias en la recogida de los datos que pueden contribuir a las diferencias en las variables del estudio, a pesar de utilizar códigos específicos comúnmente usados para limitar los sesgos<sup>(177)</sup>. En nuestro país, un estudio retrospectivo utilizando las altas hospitalarias de hospitales públicos durante el periodo 2002-2012, reveló variabilidad en el tratamiento quirúrgico de aneurisma aórtica abdominal entre los hospitales españoles. Entre las limitaciones los autores reconocen que no pudieron determinar si el procedimiento seleccionado era el adecuado para el paciente según criterios clínicos porque el conjunto de datos no incluía la información necesaria ni realizaron ningún análisis adicional<sup>(178)</sup>. Otros estudios españoles también han detectado diferencias en los resultados entre hospitales, utilizando grandes bases de datos administrativas en pacientes ingresados por exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, o en pacientes con cáncer colorrectal, utilizando información de las 17 CCAA<sup>(178,179)</sup>.

### **6.3. Análisis de la infección por *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y enterocos resistente a vancomicina**

La incidencia anual y la severidad de la infección por *C. difficile* (ICD) ha ido aumentando en los últimos años y en la actualidad se considera primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados con grandes problemas e impacto en el consumo de recursos en el medio hospitalario<sup>(180)</sup>, no estando su frecuencia suficientemente conocida y por otra parte condicionada por las técnicas de diagnóstico, entre otros factores. En nuestro estudio, la frecuencia de codificación de la ICD fue de 110 casos por 100.000 altas hospitalarias. Durante el periodo 1997 a 2005, la tasa de incidencia media anual en España, tomando como fuente de información el CMBD, fue 41,2 diagnósticos por cada 100.000 altas con una tendencia creciente<sup>(181)</sup>. Estudios posteriores en pacientes hospitalizados estimaron tasas de incidencia desde 39 hasta 122 casos por 100.000 altas hospitalarias<sup>(182)</sup>, con incrementos interanuales como señalan Larrainzar-Coghen et al. en un estudio prospectivo español durante un periodo similar al nuestro, de 2006 a 2015<sup>(183)</sup>. El estudio portugués de Sousa-Pinto et al, presentaba tasas de prevalencia de ICD similares al nuestro no encontrando tampoco diferencias entre las hospitalizaciones con sospecha de alergia y sin ella, al contrario del estudio americano de Macy et al., con tasas muy superiores al 2% y diferencias atribuibles a la etiqueta de alergia aunque tan sólo en el grupo de las mujeres<sup>(98)</sup>.

En nuestra cohorte, los pacientes con registro de ICD presentaron mayor edad y comorbilidad medida por la puntuación de Elixhauser, llegándose a quintuplicar frente a las hospitalizaciones exentas de infección. Diferentes estudios han identificado los factores de riesgo para desarrollar una ICD hospitalaria y estimar el efecto sobre la estancia hospitalaria y la mortalidad<sup>(184)</sup>. En nuestro estudio la estancia hospitalaria cruda fue muy superior en el grupo de hospitalizaciones con ICD respecto al grupo de pacientes sin infección por ICD (mediana 14 días vs 5 días), así como la mortalidad en la comparación no ajustada, 11,25% vs 4,54%, respectivamente. Además, cuando ajustamos en el análisis multivariante la ICD fue el factor que mayor influencia tenía sobre la estancia hospitalaria, así como la edad y la comorbilidad. La probabilidad de

prolongación de la estancia hospitalaria atribuible a la etiqueta de la alergia a la penicilina en este grupo de pacientes se mantuvo alrededor del 6% OR: 1,062 (IC95%: 1,057 – 1,066), comportándose por tanto como un factor de riesgo. Monge et al. encuentran, a partir de un estudio retrospectivo de cohortes ajustando por las covariables que influyen en la duración de la estancia hospitalaria, que la infección por *C. difficile* se asociaba a un exceso de estancia hospitalaria de 4 días<sup>(185)</sup>.

Diversos estudios encuentran asociación entre la exposición a distintos antibióticos y la ocurrencia de ICD, con mayores tasas de ocurrencia en aquellos expuestos a clindamicina y fluoroquinolonas<sup>(186)</sup>, antibióticos que son una alternativa del tratamiento de infecciones en pacientes con alergia a la penicilina. Macy et al., encontraron una mayor prevalencia de la ICD en los pacientes hospitalizados con sospecha de alergia a la penicilina con OR de 1,23, la cual podría explicarse por el mayor uso de fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas de tercera generación en este grupo de pacientes, según sus resultado<sup>(98)</sup>. En el estudio de Sousa-Pinto et al.<sup>(139)</sup> utilizando el CMBD como fuente de información, aunque los pacientes con sospecha de alergia a la penicilina presentaron mayor tasa de ICD, ésta no alcanzó significación estadística.

En cuanto a la prevalencia de infección por MRSA, las tasas de prevalencia en el estudio americano<sup>(98)</sup> son muy superiores a las del estudio portugués y al nuestro, posiblemente debido a un infrarregistro o a la calidad del mismo, como explica Sousa-Pinto et al.<sup>(139)</sup> en su discusión, puesto que sólo un tercio de las hospitalizaciones con un diagnóstico de infección por estafilococos la tenían registrada como MRSA, aunque otros estudios de vigilancia epidemiológica en su país lo señalan alrededor del 50%.

Respecto a la prevalencia de la infección por enterococo resistente a la vancomicina (ERV), nuestros datos están en línea con los de los dos estudios de referencia. Macy et al., encuentra una mayor prevalencia en las hospitalizaciones de mujeres con etiqueta de alergia a la penicilina, no así en el de los hombres<sup>(98)</sup>. Sousa-Pinto et al., encuentra una mayor prevalencia de ERV en el grupo de hospitalizaciones con etiqueta de alergia a la penicilina, sin diferenciar por sexo<sup>(139)</sup>.

#### 6.4. Impacto económico de la etiqueta de la alergia a la penicilina

Nuestro estudio encontró diferencia significativa en la estancia hospitalaria entre los pacientes con sospecha de alergia a la penicilina y aquellos que no la tenían. En cuanto a la mediana la diferencia resultó ser de un día, y tras el ajuste por las variables de confusión, la probabilidad de prolongación de la estancia hospitalaria fue de un 6%.

En gran medida el coste de la asistencia especializada en los hospitales viene determinado por la duración de la estancia hospitalaria, y en ella influyen tanto criterios administrativos como clínicos, así como del propio paciente. En consecuencia, la reducción de la estancia hospitalaria se incluye dentro de las estrategias para disminuir costes sanitarios y forma parte de los planes de salud de las comunidades autónomas y de los contratos de gestión de los hospitales.

Aunque la distribución de nuestra cohorte no se ajusta a normalidad y por ello se han aplicado pruebas no paramétricas y la variable estancia hospitalaria se expresa como mediana, para la estimación económica hemos aplicado nuestro escenario más desfavorable, es decir la media de la estancia, igual que en otros estudios<sup>(98,139)</sup>. Si bien la diferencia en la media de la estancia entre ambos grupos, 0,1 días pueda parecer aisladamente de escasa relevancia aun siendo significativa, no resulta así cuando se traslada a todo el territorio nacional. Sobre una población de 969.916 ingresos con etiqueta de alergia en 10 años como recoge nuestro estudio, generaría 96.991 días de estancia evitables.

Así pues, para un hospital de cuatrocientas camas (en promedio), con un porcentaje de etiqueta de alergia a la penicilina del 2,63%, reducir la duración de la estancia en 0,1 días puede ser equiparable a contar con una nueva cama diaria en el centro hospitalario, con el impacto que conlleva para la accesibilidad de los pacientes a los servicios que precisan hospitalización. Adoptando un coste medio por estancia hospitalaria de 697,95 € para un hospital de ese tamaño incluido en el grupo 3, según el proyecto de estimación del Ministerio de Sanidad basado en los costes por paciente 2014-2015 de la Red Española de Costes Hospitalarios 2017<sup>(136)</sup>, disponer de una cama diaria representaría un ahorro anual próximo a 300.000 €, y de 7 millones € en todo el territorio nacional.

Macy et al.<sup>(98)</sup> estimaron el coste de una estancia hospitalaria, utilizando la escala de valor relativa basada en los recursos de Medicare<sup>(187)</sup> que incluía las instalaciones, más

los costes de los profesionales y costes técnicos calculados de forma independiente, y determinó que un día de estancia hospitalaria en el año 2012 ascendía a \$ 2.123,56. Teniendo en cuenta los días extra en el hospital reportados en su estudio, 30.433 días derivados del incremento en 0,59 días entre el grupo con y sin etiqueta de alergia a la penicilina, equivalía a más de 64 millones de dólares durante los tres años del estudio<sup>(98)</sup>. En la misma línea, el estudio portugués más acorde con el nuestro, estimó un incremento en los costes atribuible al aumento de la estancia derivado de la etiqueta de alergia a la penicilina en más de 32 millones de dólares americanos sobre un periodo de 15 años<sup>(139)</sup>. En España, con 96.991 días extra en un periodo de 10 años y un coste medio por estancia de 698,76 €, supondría unos costes adicionales de más de 67 millones de euros.

El gasto evitable derivado del exceso de estancia hospitalaria compensaría los costes de implantación de un programa de evaluación de las sospechas de hipersensibilidad a la penicilina, según datos publicados. Un estudio prospectivo americano diseñado para conocer el coste de confirmación de la posible alergia, los autores estimaron un coste de \$220 para el caso base (test cutáneo y prueba de provocación oral con amoxicilina) alcanzando \$540 para el estudio ampliado<sup>(188)</sup>. Por otra parte, el estudio español de Sobrino et al., sobre 296 pacientes, estimó un coste promedio de \$187,47€. Si bien los dos estudios son muy diferentes por los atributos de cada sistema sanitario y entorno, los costes estimados, en cualquier caso, son inferiores a los derivados del incremento de la estancia hospitalaria.

## **6.5. Implicaciones de los resultados para la práctica clínica**

### **6.5.1. Proceso de desetiquetado de la alergia a penicilinas**

Los antibióticos son un conjunto numeroso y heterogéneo de fármacos ampliamente utilizados dentro y fuera del hospital. Entre su idiosincrasia, cabe mencionar por una parte la necesidad de salvaguardar su uso para no generar resistencias y por otra su prescripción por parte de todos los especialistas médicos.

A la hora de prescribir un antibiótico, es preciso considerar la historia de alergia al mismo. A este respecto, es importante resaltar la elevada prevalencia teórica de la

alergia a betalactámicos, de un 5 a un 15%<sup>(84,85,189)</sup>, que según diferentes estudios, tras las pruebas alergológicas correspondientes, más del 80% de los pacientes que refieren dicha alergia, resultan ser negativos<sup>(88,132)</sup>. En este contexto, si bien en los hospitales españoles los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) se encuentran muy extendidos con un grupo de especialistas muy definido, infectólogos, microbiólogos y farmacéuticos, entre ellos no siempre se incluye un alergólogo.

A nivel internacional existen estudios que afianzan la colaboración de alergólogos con farmacéuticos y con el resto del equipo multidisciplinar del PROA. En un estudio prospectivo observacional, de los pacientes con una historia de alergia a penicilina identificados por un farmacéutico y derivados a la consulta de alergología, el 94% de los pacientes tuvieron pruebas de alergia a la penicilina negativas y aquellos pacientes evaluados por el alergólogo recibían betalactámicos con mayor probabilidad que aquellos no evaluados (66% frente al 26%, respectivamente)<sup>(190)</sup>. En un hospital australiano con un alergólogo integrado en el PROA y dirigido por un farmacéutico, una auditoria demostró una tasa de retirada del etiquetado de alergia a la penicilina del 95,2%, tras una provocación oral. Asimismo, la auditoría reveló una disminución significativa de la prescripción de antibióticos restringidos (fluoroquinolonas, carbapenémicos, linezolid o daptomicina) en los pacientes revisados, modelo que podría implementarse en hospitales con PROA preexistente<sup>(191)</sup>.

Un reciente estudio económico, aplicando modelos de decisión, proyecta el impacto económico de dos estrategias sobre un paciente con etiqueta de alergia a la penicilina, hacer o no hacer test de diagnóstico. Tras incluir los costes ocasionados por las pruebas alergológicas, y los días de estancia hospitalaria, las visitas a urgencias y el coste de los antibióticos, todos los escenarios posibles resultaron coste-efectivos, desde \$657 en pacientes hospitalizados a \$2.746 en pacientes ambulatorios, tanto en EEUU como en Europa a pesar de las diferencias de sus sistemas sanitarios, la heterogeneidad de las pruebas y de los patrones de uso de antibióticos<sup>(192)</sup>. Resultados más impactantes son los reportados por Macy et al., ya que el coste derivado del incremento de las estancia hospitalaria en su grupo de estudio llegó a ser 9,5 veces el coste de aplicar un programa de desetiquetado a ese grupo de pacientes<sup>(98)</sup>.



De acuerdo con nuestros resultados, en un hospital mediano de 400 camas y 18.000 ingresos anuales, asumiendo un 2,63% de registro de etiqueta de alergia a la penicilina, 473 pacientes podrían ser objeto de un programa de desetiquetado.

El manejo multidisciplinario de un paciente con sospecha de alergia a betalactámicos, dentro que un abordaje multidisciplinar, podría plantearse en tres etapas:

1. A través del Servicio de Farmacia del hospital, se identifican los pacientes ingresados que incluyen en su historial de prescripción una alerta farmacológica a betalactámicos. Si el paciente tiene prescrito un antimicrobiano se contacta con el médico responsable o el médico de infecciosas para que valore el tratamiento antibiótico más adecuado. Si el antibiótico más apropiado es un betalactámico, se notificaría al Servicio de Alergología para su valoración. Aquellos pacientes que no precisen un betalactámico como primera línea de tratamiento o que no precisen ningún antibiótico, al alta hospitalaria serían remitidos a la consulta externa de alergología para un estudio ambulatorio.
2. Evaluación alergológica de la reacción que motivó la alerta farmacológica en el paciente.
3. En este tercer paso, según los resultados obtenidos en la fase previa, se decidirá cómo actuar, con el soporte de algoritmos diagnósticos.

Es esencial la información y educación al paciente y el registro del desetiquetado del paciente, así como un seguimiento de las alertas farmacológicas, en este caso a la penicilina, pues ante un reingreso del paciente bien porque el mismo lo refiera o por otras circunstancias podría registrarse de nuevo dicha etiqueta (reetiquetado), hecho que llega a suceder hasta en un 40% de los casos<sup>(193)</sup>.

Como fruto de esta preocupación, que los datos de esta tesis confirman y estimulan, las Unidades de Farmacia, Infecciosas y Alergia del Hospital Universitario de Alorcón llevan más de un año, incluyendo en su PROA, la valoración alergológica de los pacientes con etiqueta de alergia a la penicilina, cuando está indicado un betalactámico por la infección aguda y necesita ser tratado.

### 6.5.2. Mejoras en la codificación en el CMBD

Gracias a la informatización de los registros hospitalarios y de la existencia de un CMBD común y obligatorio a todos los hospitales, la cobertura de éste se acerca a la exhaustividad. Actualmente se recogen el 90% de los hospitales y el 96% de las altas de toda España, y en algunas CCAA estas cifras se acercan al 100% (el número de altas se aproxima a los 4,9 millones al año).

Además, la comunicación de la información de los hospitales permite la aplicación de criterios de calidad en los datos, rechazándose los que tienen una falta de respuesta significativa en la variable objetivo principal (al menos el 90% de los diagnósticos deben estar especificados). Igualmente se aplican estrictos controles de validación y coherencia entre las variables, con el fin de garantizar fiabilidad en los datos.

No obstante, una tasa de codificación de alergia a la penicilina inferior al 3%, hace pensar en una infracodificación en el CMBD, con respecto a otras series internacionales, y por tanto es necesaria una mejora en este sentido. Las nuevas versiones del Sistema de Clasificación de las Enfermedades, y en especial la CIE-11, prestan una especial atención a las condiciones de sospecha de alergia a penicilina, y sospecha descartada a dicha condición, por ejemplo, observación por sospecha de alergia o hipersensibilidad, descartada<sup>(111)</sup>. En parte se debe al enfoque basado en las perspectivas clínicas al haber contado con grupos y sociedades científicas internacionales en las áreas temáticas clave, como la CSACI (Canadian Society Allergy and Clinical Immunology), WAO (World Allergy Organization) o la AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), entre otros.

Tanno et al., tras detectar un infrarregistro de muertes por anafilaxis en Brasil, atribuida a la dificultad de notificación con el sistema CIE-10<sup>(194)</sup>, le llevó a analizar la capacidad de la nueva revisión CIE-11 para identificar las muertes por anafilaxia durante el periodo 2008 a 2010, utilizando la base de datos del sistema de información de mortalidad de Brasil. Dichos autores identificaron 639 muertes por anafilaxia, de las cuales el 95% se clasificaron como “muertes por anafilaxia definitivas”. A diferencia de los datos publicados de 2012, encontraron un mayor número de casos; además, las 606 muertes definitivas por anafilaxia que se considerarían como causas subyacentes de muerte utilizando la revisión CIE-11. Este trabajo es un ejemplo de cómo la nueva sección

“Condiciones alérgicas y de hipersensibilidad” de la CIE-11 puede mejorar la calidad de los datos oficiales de las estadísticas vitales y la visibilidad de un importante problema de salud pública<sup>(195)</sup>. No obstante, faltarían estudios hechos en diferentes contextos geográficos que constaten esta afirmación y tampoco deja claro que el nuevo CIE-11 pueda resolver el sesgo de codificadores menos expertos en la codificación de enfermedades alérgicas.

### **6.6. Limitaciones y fortalezas**

Aunque este trabajo refleja la prevalencia de la etiqueta de la alergia a la penicilina en pacientes hospitalizados en España y el impacto en la estancia hospitalaria, deben destacarse algunas limitaciones del estudio. La más evidente se refiere al hecho de que se trata de un estudio retrospectivo que utiliza un registro obtenido a partir de un informe clínico, que puede trasladar diferencias en la codificación tanto por la mayor o menor exhaustividad del médico en la elaboración de los informes de alta como por la competencia y experiencia del codificador. No obstante, el registro CMBD está sometido a auditorias periódicas para mantener su calidad y validez.

Nuestro estudio no pudo discriminar un tema controvertido como es el efecto de la etiqueta de la alergia a la penicilina sobre la mortalidad, ya que está fue mayor en el grupo con dicha etiqueta que no deja de ser paradójico como se ha comentado ampliamente ya en la discusión. Otra limitación podría ser un sesgo asociado al Índice de Elixhauser puesto que las comorbilidades se han estimado a partir de los diagnósticos secundarios que también incluyen las complicaciones durante el ingreso. Desde otra perspectiva, el CMBD no permite conocer el perfil farmacoterapéutico del paciente, por tanto, no se ha podido obtener información sobre el uso de antibióticos en esta población de pacientes, ni tampoco diferenciar entre aquellos pacientes que tuvieron una reacción alérgica a la penicilina durante el ingreso hospitalario de aquellos con una historia previa de alergia a la penicilina o alergia confirmada.

Como fortalezas a destacar, el estudio analiza los datos obtenidos de los pacientes que se tratan en los hospitales de manera habitual, por lo tanto, es fiel reflejo de práctica sanitaria en nuestro país. Por otra parte, se trata de una amplia cohorte de 10 años, en el que se han incluido todos los pacientes adultos con el código de alergia a penicilina

como casos, y para la selección de los controles se escogió una muestra aleatoria de gran tamaño, representativa de la base nacional. Por tanto, la validez externa del estudio podría ser alta dada la representatividad de la muestra analizada.

También he de destacar como fortaleza los análisis multivariantes realizados ajustando por las covariables que condicionan, tanto en nuestro estudio como en otros publicados en la literatura, un aumento de la estancia hospitalaria.

Es un trabajo que nos deja abiertas varias hipótesis que investigaremos en el futuro a la vista de los resultados obtenidos, así como estudios similares realizados con los sistemas de clasificación de enfermedades, CIE-10 y CIE-11 más actuales.

Dadas las consecuencias negativas del etiquetado erróneo de un paciente como alérgico a la penicilina, debería adoptarse una estrategia global que incluyera desde el interrogatorio clínico al paciente al ingreso hospitalario, a la importancia del registro y de la codificación al alta, y el apoyo de los distintos especialistas para la realización de estudios alergológicos y su correspondiente interpretación.

### **6.7. Líneas de investigación futuras**

Aunque la codificación de los episodios de los pacientes hospitalizados a través de los Sistemas de Clasificación de pacientes, CIE-9 o CIE-10, constituyen en la actualidad el eje de la información en los sistemas sanitarios, consumen una gran cantidad de recursos por el alto volumen de datos que se manejan de forma manual. A modo de ejemplo, para visualizar la magnitud y complejidad de la situación, los 14.315 diagnósticos de la CIE-9 que aumentan a 69.099 en la CIE-10, o el número de procedimientos, de 3.838 a 72.000, respectivamente. Esta cantidad de recursos hace necesario sin duda desarrollar herramientas inteligentes que permitan mejorar la gestión de este tipo de datos.

Entre estas aproximaciones de ayuda a la codificación, se incluirían las ontologías médicas, que son especificaciones formales explícitas de los términos en un dominio del conocimiento de forma estructurada, y cuya utilización está aumentando mucho en el campo de la biomedicina. Existen distintos ejemplos en la práctica clínica como el sistema de soporte para la prescripción de terapia antibiótica de Bright et al., que utiliza una ontología para informar sobre la terapia antibiótica más apropiada en función de

las características del paciente, sensibilidades y resistencias<sup>(196)</sup>. También se están utilizando para diseñar bases de datos de alergias medicamentosas o efectos adversos<sup>(197)</sup>. Estas herramientas proporcionan una mejora en la utilización de los sistemas informáticos y las bases de datos para tener una información más robusta, mejor relacionada y proporcionar datos más fiables en el proceso de atención al paciente. Sin embargo, también es cierto que el estar expuesto a un número elevado de alertas, también puede generar lo que se denomina la “fatiga de las alertas”, e ignorarlas puede potencialmente conducir a efectos perjudiciales sobre el paciente<sup>(198)</sup>.

Otra herramienta que puede contribuir a obtener información clínica necesaria para asistir a la codificación es el procesamiento de lenguaje natural (PLN). Muchos de los datos incluidos en las historias clínicas se encuentran expresados mediante procesadores de texto y no están codificados ni estructurados; las herramientas de PLN permiten extraer de forma automática los elementos de información de fuentes que no están diseñadas para que sean extraíbles informáticamente, estructurándolos de forma codificada, y comprensibles para los sistemas informáticos. Con resultados prometedores, se han empezado a utilizar estas herramientas para elaborar bases de datos de medicamentos relacionados con sus indicaciones a partir de diferentes fuentes de información<sup>(199)</sup>. Asimismo también están descritas técnicas de PLN para identificar pacientes alérgicos a medicamentos en informes médicos o en las notas de texto libre de las historias clínicas electrónicas, combinados con los sistemas de codificación con la CIE-9-MC<sup>(200)</sup>. Foster R et al., desarrollaron una herramienta de PLN para identificar alergia a alimentos en un servicio de urgencias logrando una medida del 87,6% para la detección de nombres de alérgenos y alergias no conocidas, y del 90% para identificar reacciones verdaderas, demostrando la viabilidad del uso de PLN para extraer información sobre alergias de las notas clínicas de las historias<sup>(201)</sup>.

A pesar de estar internacionalmente aceptados los sistemas de clasificación de enfermedades basados en los criterios de la OMS, y aunque ya existen herramientas semiautomáticas de ayuda a la codificación, su uso supone aún un gran esfuerzo, y exige gran implicación de clínicos y codificadores para recabar una documentación clínica y una codificación y recuperación de ésta lo más completa y exacta posible. Existen ya herramientas colaborativas para la codificación de los diagnósticos y procedimientos

clínicos que incorporan módulos de Inteligencia Artificial (IA) y que generan automáticamente códigos de las enfermedades según CIE-10.

El futuro inmediato incorpora cambios cualitativos y cuantitativos en los sistemas de codificación y clasificación de los pacientes hospitalizados, buscando sistemas de inteligencia artificial combinados con los sistemas de clasificación de las enfermedades, y una transformación de los servicios y sistemas de codificación hospitalaria. Es decir, partir del texto libre no estructurado a través de PLN con algoritmos de IA y automatizar la generación de reglas de clasificación, realizando la identificación de la codificación adecuada utilizando CIE-10, con supervisión humana experta. Dado el diferente peso que tiene un GRD, se ve conveniente que, si un paciente tiene una sospecha de alergia a un medicamento, ésta quede reflejada como diagnóstico secundario, como el resto de las comorbilidades, entrenando al PLN con palabras clave como “alergias”. La representación del conocimiento de forma que permita su manipulación y utilización por sistemas de información, como ya describió Cimimo JJ hace más de 20 años, sigue siendo uno de los mayores desafíos de la información médica<sup>(202)</sup>.

Solamente con un soporte de información contrastado y válido, los hospitales y el sistema sanitario tendrán capacidad real para tomar decisiones y gestionar los procesos.









# CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

1. Nuestra cohorte identificó una prevalencia de alergia a la penicilina alrededor del 3%, inferior a la reportada por algunos estudios, así como diferencias significativas entre las distintas Comunidades Autónomas.
2. Se objetivó que la estancia de las hospitalizaciones con registro de alergia a penicilina era superior a aquellas exentas de dicho registro (5 días de mediana versus 4 días). Tras el análisis multivariante, la alergia a la penicilina se asoció, de forma independiente, con una prolongación de la estancia hospitalaria.
3. No se objetivó asociación de la alergia a la penicilina con la mortalidad intrahospitalaria.
4. En el análisis por localización de la infección, la estancia hospitalaria de las hospitalizaciones que incluían infecciones gineco-obstétricas y la de las que incluían infecciones otorrinolaringológicas, fue superior en los pacientes con sospecha de alergia a la penicilina.
5. La frecuencia de ICD, por MRSA y por enterococo no resulta superior en las hospitalizaciones con alergia a la penicilina, si bien cuando se incluye la covariable etiqueta de alergia a la penicilina en el análisis ajustado, ésta se comporta igualmente como un factor de riesgo de prolongación de la estancia hospitalaria.
6. Globalmente, la diferencia encontrada en la estancia hospitalaria entre las hospitalizaciones de pacientes adultos con y sin etiqueta de alergia a penicilinas, generaría 96.991 días de exceso de estancia hospitalaria en un periodo de 10 años.



# BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Who pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. Genève: World Health Organization (WHO); 2015.
2. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Internet]. [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-18919>
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Sec. 1, Real Decreto 577/2013 2013 p. 55066-92. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
4. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano Texto pertinente a efectos del EEE. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2010-82438>.
5. Weiss AJ, Heslin KC. Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2010 Versus 2014. :15.
6. Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización (ENEAS). Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo de 2006; Disponible en: [https://www.mssi.gob.es/eu/organization/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc\\_Sp2.pdf](https://www.mssi.gob.es/eu/organization/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_Sp2.pdf)
7. Incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Seguridad y riesgo en el enfermo crítico. SYREC 2007. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo de 2009; Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/SYREC.pdf>
8. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):977-89.
9. Aranaz-Andres JM, Aibar C, Limon R, Mira JJ, Vitaller J, Agra Y, et al. A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain. *Eur J Public Health*. 2012;22(6):921-5.
10. Tomas Vecina S, Chanovas Borrás M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. *Emergencias* 2010(22): 415-428 [Internet]. [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/>
11. Estrategia Seguridad del Paciente 2015-2020 [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/>
12. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-70.



13. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J Clin Res Ed*. 1981;282(6268):974-6.
14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9237):1255-9.
15. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003;327(7425):1222-5.
16. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):60.
17. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3): 151-64.
18. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1781-90.
19. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology*. 2001;158(1):43-9.
20. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683-93.
21. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care*. 2016;43(3):393-400.
22. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(7):481-7.
23. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73.
24. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, Topaz M, Bates DW, Blumenthal KG, et al. Drug-induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):103-11.
25. Stainsby CM, Perger TM, Vannappagari V, Mounzer KC, Hsu RK, Henegar CE, et al. Abacavir Hypersensitivity Reaction Reporting Rates During a Decade of HLA-B\*5701 Screening as a Risk-Mitigation Measure. *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):40-54.
26. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2011;38(3):246-54.
27. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2011;12:118.
28. Krebs K, Bovijn J, Zheng N, Lepamets M, Censin JC, Jürgenson T, et al. Genome-wide Study Identifies Association between HLA-B\*55:01 and Self-Reported Penicillin Allergy. *Am J Hum Genet*. 2020;107(4):612-21.

29. SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee, Izquierdo-Domínguez A, Bobolea I, Doña I, Campo P, Segura C, et al. Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests With Aspirin/Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):1-13.
30. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger-Rogez S, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):1032-4.
31. Hoosen K, Mosam A, Dlova NC, Grayson W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology*. 2019;6(2):111-25.
32. Gibson A, Ogeese M, Pirmohamed M. Genetic and nongenetic factors that may predispose individuals to allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):325-32.
33. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
34. Puxeddu I, Caltran E, Rocchi V, Del Corso I, Tavoni A, Migliorini P. Hypersensitivity reactions during treatment with biological agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):129-32.
35. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217-33.
36. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog*. 2018;65(2):119-23.
37. Furci F, Martina S, Faccioni P, Faccioni F, Senna G, Caminati M. Adverse reaction to local anaesthetics: Is it always allergy? *Oral Dis*. 2020. doi: 10.1111/odi.13310
38. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(3):290-9.
39. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):61-5.
40. Wulf NR, Schmitz J, Choi A, Kapusnik-Uner J. Iodine allergy: Common misperceptions. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(9):781-93.
41. Hong D, Sloane DE. Hypersensitivity to monoclonal antibodies used for cancer and inflammatory or connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(1):35-41.
42. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1259-66.

43. Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):175-85.
44. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363-71.
45. Dragostin I, Dragostin OM, Lisă EL, Stefan SC, Zamfir AS, Diaconu C, et al. Drugs frequently involved in inducing hypersensitivity reactions. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(2):617-24.
46. Maxfield L, Schlick T, Macri A, Thatcher J. Vancomycin-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: masquerading under the guise of sepsis. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017-221898.
47. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Valluzzi RL, Romano A. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3335-45.
48. Joshi SR, Khan DA. Non-IgE-Mediated Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(7):41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01018-7>
49. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 13 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/>
50. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10167):183-98.
51. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. 2016;71(9):1305-13.
52. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778.e1-7.
53. Hernández-Salazar A, Rosales SP de L, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006;37(7):899-902.
54. Martínez-Martínez M del C, Hernández-Morales M del R, Mancilla-Hernández E. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH. *Rev Alerg México*. 2020;67(2):96-101.
55. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care Lond Engl*. 2003;7(2):119-20.
56. Hernández-Guio A; Bernabeu-Martínez MA; Vera-Alvarez S. Dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina: descripción de un caso [Internet]. [citado 2 de enero de 2022]. Disponible en: <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2019/03/OFIL-29-1-Caso-Clinico-2.pdf>
57. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):633-40.

58. McGee EU, Samuel E, Boronea B, Dillard N, Milby MN, Lewis SJ. Quinolone Allergy. *Pharm Basel Switz*. 2019;7(3): E97.
59. Doña I, Blanca-López N, Boteanu C, Cueva-Oliver B, Fernández-Sánchez F, Gajate P, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(4):292-307.
60. Shaeer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, Cho JC. Macrolide Allergic Reactions. *Pharm J Pharm Educ Pract*. 2019;7(3):135. doi: 10.3390/pharmacy/03035
61. Antonieta Guzmán M, Jessica Salinas L, Paola Toche P, Alejandro Afani S. A., Alergia a beta-lactámicos. *Rev Chill Infect* 2004; 21(4): 285-298. [Internet]. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v21n4/art02.pdf>
62. Marín M, Gudiol F. [beta-Lactam antibiotics]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2003;21(1):42-55.
63. Suárez C, Gudiol F. [Beta-lactam antibiotics]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29.
64. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother*. 2020;54(12):1215-31.
65. 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(2):183-93.
66. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, Gracia MT, Macías E, Moreno A, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2016;71(12):1787-90.
67. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy*. 2015;70(8):1013-9.
68. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, Luskin A, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2008;48(4):530-40.
69. Madaan A, Li JTC. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):463-76, vi-vii.
70. Yuson C, Kumar K, Le A, Ahmadie A, Banovic T, Heddle R, et al. Immediate Cephalosporin Allergy. *Intern Med J*. 2019; 49(8): 985-93.
71. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity. *Pharm J Pharm Educ Pract*. 2019;7(3):103. doi:10.3390/pharmacy/030103
72. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Jeune IL, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):iii1-55.

73. Ariza A, Mayorga C, Salas M, Doña I, Martín-Serrano Á, Pérez-Inestrosa E, et al. The influence of the carrier molecule on amoxicillin recognition by specific IgE in patients with immediate hypersensitivity reactions to betalactams. *Sci Rep.* 2016;6(1):35113.
74. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):404-10.
75. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):685-691.e3.
76. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2835-7.
77. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2007;146(4):266-9.
78. Romano A, Gaeta F, Poves MFA, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):24. doi: 10.1007/s11882-016-0594-9.
79. Noguerado-Mellado B, Fernández CP, Pineda-Pineda R, Lezcano PM, Álvarez-Perea A, Fernández MDB. Cross-reactivity between carbapenems: Two case reports. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):816-7.
80. Bauer SL, Wall GC, Skoglund KJ, Peters LK. Lack of cross-reactivity to meropenem in a patient with an allergy to imipenem-cilastatin. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):173-5.
81. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quarantino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):179-86.
82. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):972-6.
83. Adams KK, McManus D, Topal J, Shah S. Re-evaluating aztreonam and ceftazidime hypersensitivity: fraternal not identical twins. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(10):2741-3.
84. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barríos J, Paradis J, et al. Treatment of Patients with a History of Penicillin Allergy in a Large Tertiary-Care Academic Hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(3):252-7.
85. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2819-22.
86. Baxter M, Bethune C, Powell R, Morgan M. Point prevalence of penicillin allergy in hospital inpatients. *J Hosp Infect.* 2020;106(1):65-70.

87. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, Grayson ML, Slavin MA, Thursky KA, et al. Antimicrobial allergy «labels» drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1715-22.
88. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The Falling Rate of Positive Penicillin Skin Tests from 1995 to 2007. *Perm J.* 2009;13(2):12-8.
89. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(9):1288-96.
90. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 2019;321(2):188-99.
91. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber P a. J, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2015;45(2):300-27.
92. Solensky R. Penicillin allergy as a public health measure. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):797-8.
93. Trubiano JA, Leung VK, Chu MY, Worth LJ, Slavin MA, Thursky KA. The impact of antimicrobial allergy labels on antimicrobial usage in cancer patients. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:23.
94. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1001-6.
95. Real GA del, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of  $\beta$ -lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):355-9.
96. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin Skin Testing: Potential Implications for Antimicrobial Stewardship. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2013;33(8):856-67.
97. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010;10(4):441-51.
98. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin «allergy» in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-6.
99. Elyasi S, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-55.
100. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(4):497-505.

101. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *The BMJ*. 2018;361:k2400.
102. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect*. 2013;14(1):73-156.
103. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329-36.
104. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-22.e23.
105. du Plessis T, Walls G, Jordan A, Holland DJ. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1438-46.
106. Laurenti R. [Analysis of information on health: 1893-1993, one hundred years since the International Classification of Diseases]. *Rev Saude Publica*. 1991;25(6):407-17.
107. Bertolote JM, Sartorius N. [Classifications of mental disorders: from Bertillon to ICD-10, the century of international collaboration]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1993;21(2):39-43.
108. ICD - ICD-9-CM - International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [Internet]. 2021 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>
109. ICD-10 Version:2019 [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
110. eCIE-Maps - CIE-10-ES Diagnósticos [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/metabuscaador.html>
111. ICD-11 [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/en>
112. Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. [internet]. 2021 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/02/06/69/con>
113. Peiró S, Librero J. [The quality assessment from the minimum basic hospital discharge data set]. *Rev Neurol*. 1999;29(7):651-61.
114. Yetano-Laguna J, López-Arbeloa G, Guajardo-Remacha J, Teresa Barriola-Lerchundi M, García-Urbaneja M, Ladrón de Guevara JM. Trescientos indicadores de calidad hospitalarios automáticos a partir del Conjunto Mínimo de Datos Básicos. *Rev Calid Asist*. 2006;21(4):207-12.

115. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2020]. Disponible en:  
<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
116. Analisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud.pdf [Internet]. [citado 9 de abril de 2022]. Disponible en:  
<https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/analisis.pdf>
117. Villahoz PA, López TJ, Ficher RC, Puerta JLV. Aportación del CMBD a los indicadores de calidad asistencial: infección del tracto urinario (abstract). Papeles médicos. 2005; 14(2):6.
118. Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. Hum Vaccines Immunother. 2016;12(7):1900-5.
119. Sánchez Muñoz LA, Castiella Herrero J, Sanjuán Portugal FJ, Naya Manchado J, Alfaro Alfaro MJ. Utilidad del CMBD para la detección de acontecimientos adversos por medicamentos. An Med Interna [Internet]. 2007; 24(3): 113-19.
120. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mosquera González M, Rodríguez-Alvarez M, Pérez Fernández E, Latasa Zamalloa P, et al. Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011. Allergy. 2015;70(7):880-3.
121. Nieto-Nieto A, Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Moro-Moro M, Rosado Ingelmo A, Gonzalez-Moreno A, et al. Clinical Profile of Patients With Severe Anaphylaxis Hospitalized in the Spanish Hospital System: 1997-2011. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):111-26.
122. Informe\_SNS\_2019.pdf [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2021]. Disponible en:  
[https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2019/Informe\\_SNS\\_2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2019/Informe_SNS_2019.pdf)
123. Weiss CO. Frailty and chronic diseases in older adults. Clin Geriatr Med. 2011;27(1):39-52.
124. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
125. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol. 1992;45(6):613-9.
126. Sharabiani MTA, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. Med Care. 2012;50(12):1109-18.
127. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. Med Care. 1998;36(1):8-27.
128. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. Med Care. 2009;47(6):626-33.



129. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(4):347-54.
130. Martínez-Martínez L, Calvo J. [Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Suppl 4:4-9.
131. Wang F, Li Y, Mo Y, Shen C, Yang L, Zhang X. Cutaneous adverse drug reactions: an 8-year retrospective study on hospitalized patients in Southern China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(4):488-90.
132. Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(6):807-12.
133. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *J Emerg Med.* 2012;42(5):612-20.
134. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):566-7.
135. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(4):501-6.
136. Inf\_proc\_estim\_cost\_hosp\_SNS2017.pdf [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Inf\\_proc\\_estim\\_cost\\_hosp\\_SNS2017.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Inf_proc_estim_cost_hosp_SNS2017.pdf)
137. Clasificación de hospitales\_cameras.pdf [Internet]. [citado 27 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/CLASIFICACIONHOSPITALESNCAMAS.pdf>
138. Clasificación de los hospitales\_cluster.pdf [Internet]. [citado 27 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/CLASIFICACIONHOSPITALESCLUSTER.pdf>
139. Sousa-Pinto B, Cardoso-Fernandes A, Araújo L, Fonseca JA, Freitas A, Delgado L. Clinical and economic burden of hospitalizations with registration of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):190-194.e2.
140. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):362-373.e2.
141. Delgado Capel M, Icart Palau R, Ribó Tarré L, Sánchez Ulayar A, Martínez-Costa X, Mauri Plana M, et al. [Assessment of the antibiotic allergy questionnaire in the medical history]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2009;22(4):210-3.

142. Imlay H, Krantz EM, Stohs EJ, Lan KF, Zier J, Kim HN, et al. Reported  $\beta$ -Lactam and Other Antibiotic Allergies in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(7):1587-94.
143. Yetano J, Izarzugaza I, Aldasoro E, Ugarte T, López-Arbeloa G, Aguirre U. [Not Available]. *Rev Calid Asist Organo Soc Espanola Calid Asist*. 2008;23(5):216-21.
144. Calle JE, Saturno PJ, Parra P, Rodenas J, Pérez MJ, Eustaquio FS, et al. Quality of the information contained in the minimum basic data set: results from an evaluation in eight hospitals. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(11):1073-80.
145. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. Lazzeri C, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0172745.
146. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in Children with a Penicillin Allergy Label: An Assessment of Healthcare Impact. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):234-8.
147. Tsai PFJ, Chen PC, Chen YY, Song HY, Lin HM, Lin FM, et al. Length of Hospital Stay Prediction at the Admission Stage for Cardiology Patients Using Artificial Neural Network. *J Healthc Eng*. 2016:7035463. doi: 10.1155/2016/7035463
148. Chrusciel J, Girardon F, Roquette L, Laplanche D, Duclos A, Sanchez S. The prediction of hospital length of stay using unstructured data. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(1):351.
149. Huggan PJ, Akram F, Er BHD, Christen LSJ, Weixian L, Lim V, et al. Measures of acute physiology, comorbidity and functional status to differentiate illness severity and length of stay among acute general medical admissions: a prospective cohort study. *Intern Med J*. 2015;45(7):732-40.
150. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care*. 2010;25(3):398-405.
151. Amblàs Novellas J, Panicot JE, Pueyo CB, Brunet NM, Lucchetti d'Aniello GE, Arisa AA, et al. [Topics and considerations on reducing hospital admission: from evidence to practice]. *Rev Espanola Geriatr Gerontol*. 2013;48(6):290-6.
152. Ev\_de\_Estancia\_Media.pdf [Internet]. [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev\\_de\\_Estancia\\_Media.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Estancia_Media.pdf)
153. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1685-7.
154. Librero J, Peiró S. ¿Previene las enfermedades crónicas la mortalidad intrahospitalaria? Paradojas y sesgos en la información sobre morbilidad hospitalaria [Internet]. [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-pdf-S0213911198764738>

155. Salmerón-García A, Cabeza Barrera J, Vergara Pavón MJ, Román Márquez E, Cortés de Miguel S, Vallejo-Rodríguez I, et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharm World Sci.* 2010;32(3):322-8.
156. Ramos-Rincón JM, Sánchez-Martínez R, Sastre-Barceló J, Portilla-Sogorb J. Enfermedades infecciosas en pacientes hospitalizados de más de 89 años de edad. *Rev Clínica Esp.* 2013;213(6):316-8.
157. Barba R, Martínez JM, Zapatero A, Plaza S, Losa JE, Canora J, et al. Mortality and complications in very old patients (90+) admitted to departments of internal medicine in Spain. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):49-52.
158. Conway EL, Lin K, Sellick JA, Kurtzhals K, Carbo J, Ott MC, et al. Impact of Penicillin Allergy on Time to First Dose of Antimicrobial Therapy and Clinical Outcomes. *Clin Ther.* 2017;39(11):2276-83.
159. Huang KHG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(1):27-33.
160. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):1052-62.
161. Turrentine MA, King TL, Silverman NS. Penicillin Allergy in Pregnancy: Moving From «Rash» Decisions to Accurate Diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):401-8.
162. Sexually Transmitted Infections [Internet]. [citado 26 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama/gama-related-resources/gho>
163. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns [Internet]. [citado 26 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/02/prevention-of-group-b-streptococcal-early-onset-disease-in-newborns>
164. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):e103.
165. Desravines N, Waldron J, Venkatesh KK, Kwan M, Boggess KA. Outpatient Penicillin Allergy Testing in Pregnant Women Who Report an Allergy. *Obstet Gynecol.* 2021;137(1):56-61.
166. Desravines N, Venkatesh KK, Hopkins A, Waldron J, Grant M, McGuire C, et al. Intrapartum Group B Streptococcus Antibiotic Prophylaxis in Penicillin Allergic Pregnant Women. *AJP Rep.* 2019;9(3):e238-43.
167. Klimek L, Aderhold C, Sperl A. [Allergies to antibiotic drugs: their importance in otorhinolaryngology]. *HNO.* 2013;61(5):409-15.
168. Roistacher DM, Heller JA, Ferraro NF, August M. Is Penicillin Allergy a Risk Factor for Surgical Site Infection After Oral and Maxillofacial Surgery? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(1):93-100.

169. Christensen BJ, Racha D, Hinkle R, Sahebi M. Risk Factors for Reoperation in Patients Hospitalized for Odontogenic Infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(1):141-51.
170. French D, Noroozi M, Shariati B, Larjava H. Clinical retrospective study of self-reported penicillin allergy on dental implant failures and infections. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 2016;47(10):861-70.
171. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-91.
172. Plager JH, Mancini CM, Fu X, Melnitchouk S, Shenoy ES, Banerji A, et al. Preoperative penicillin allergy testing in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):583-8.
173. Estadística de Gasto Sanitario Público. [Internet]. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>
174. Moreno JO, Peña LM, López-Valcárcel BG, Pérez PB, Zozaya N. Crisis económica y salud: lecciones aprendidas y recomendaciones para el futuro. *Cuad Económicos ICE.* 2018;(96):165-98.
175. Electronic Medical Record Adoption Model (EMRAM) | HIMSS [Internet]. 2021 [citado 5 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.himss.org/what-we-do-solutions/digital-health-transformation/maturity-models/electronic-medical-record-adoption-model-emram>
176. Or Z, Shatrov K, Penneau A, Wodchis W, Abiona O, Blankart CR, et al. Within and across country variations in treatment of patients with heart failure and diabetes. *Health Serv Res.* 2021;56 Suppl 3:1358-69.
177. Blankart CR, van Gool K, Papanicolas I, Bernal-Delgado E, Bowden N, Estupiñán-Romero F, et al. International comparison of spending and utilization at the end of life for hip fracture patients. *Health Serv Res.* 2021;56 Suppl 3:1370-82.
178. Quintana MJ, Gich I, Librero J, Bellmunt-Montoya S, Escudero JR, Bonfill X. Variation in the choice of elective surgical procedure for abdominal aortic aneurysm in Spain. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:69-79.
179. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Puente-Maestu L. Trends of hospital admissions for acute exacerbation of COPD in Spain: additional studies are needed. *Respir Med.* 2014;108(7):1068.
180. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-48.
181. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of Clostridium difficile infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(9):887-9.

182. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2008;13(31):18943.
183. Larrainzar-Coghen T, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Puig-Asensio M, Pigrau C, Ferrer C, et al. Secular trends in the epidemiology of *Clostridium difficile* infection (CDI) at a tertiary care hospital in Barcelona, 2006-2015: A prospective observational study. *Anaerobe*. 2018;51:54-60.
184. Pérez-Cruz E, Sandoval-Flores MG. Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con infección por *Clostridium difficile*. *Gac Med Mex*. 2019;155(4):343-9.
185. Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clínica*. 2011;137(13):575-80.
186. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DDK, Sferra TJ, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):1951-61.
187. Home - Centers for Medicare & Medicaid Services | CMS [Internet]. [citado 9 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cms.gov/>
188. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The Cost of Penicillin Allergy Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):1019-1027.e2.
189. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(7):904-10.
190. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, et al. Collaboration between Allergists and Pharmacists Increases  $\beta$ -Lactam Antibiotic Prescriptions in Patients with a History of Penicillin Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):57-62.
191. Devchand M, Kirkpatrick CMJ, Stevenson W, Garrett K, Perera D, Khumra S, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1725-30.
192. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, Pereira AM, Azevedo LF, Delgado L, et al. Penicillin Allergy Testing Is Cost-Saving: An Economic Evaluation Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(6):924-38.
193. McDanel D, Hosch L, Pham KD, Schwery A, Seiler K, Dowden AM. Relabeling of penicillin drug allergy after evaluation in a drug allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1):346-8.
194. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy*. 2012;67(6):783-9.

195. Tanno LK, Bierrenbach AL, Calderon MA, Sheikh A, Simons FER, Demoly P, et al. Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy*. 2017;72(1):120-5.
196. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, De la Rosa-Triviño JL, et al. Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform*. 2019;10(3):513-20.
197. Jiang G, Wang L, Liu H, Solbrig HR, Chute CG. Building a Knowledge Base of Severe Adverse Drug Events Based on AERS Reporting Data Using Semantic Web Technologies. *MEDINFO 2013*. 2013;496-500.
198. Kesselheim AS, Cresswell K, Phansalkar S, Bates DW, Sheikh A. Clinical decision support systems could be modified to reduce «alert fatigue» while still minimizing the risk of litigation. *Health Aff Proj Hope*. 2011;30(12):2310-7.
199. Wei WQ, Cronin RM, Xu H, Lasko TA, Bastarache L, Denny JC. Development and evaluation of an ensemble resource linking medications to their indications. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2013;20(5):954-61.
200. Banerji A, Lai KH, Li Y, Saff RR, Camargo CA, Blumenthal KG, et al. Natural Language Processing Combined with ICD-9-CM Codes as a Novel Method to Study the Epidemiology of Allergic Drug Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):1032-1038.e1.
201. Goss FR, Plasek JM, Lau JJ, Seger DL, Chang FY, Zhou L. An Evaluation of a Natural Language Processing Tool for Identifying and Encoding Allergy Information in Emergency Department Clinical Notes. *AMIA Annu Symp Proc*. 2014;2014:580-8.
202. Cimino JJ. Review paper: coding systems in health care. *Methods Inf Med*. 1996;35(4-5):273-84.



# ANEXOS





## 9. ANEXOS

### ANEXO 1. Listado de síndromes o enfermedades de tipo infeccioso de acuerdo a los códigos de la CIE-9-MC

Localización de la infección			
Capítulo de la CIE-9-MC			
Código CIE-9-MC	Descripción	Código CIE-9-MC	Descripción
<b>Capítulo 1. Enfermedades infecciosas y parasitarias</b>			
003.1	Septicemia por Salmonella	003.21	Meningitis por Salmonella
003.22	Neumonía por Salmonella	003.23	Artritis por Salmonella
008.43	Campylobacter	003.24	Osteomielitis por Salmonella
008.44	<i>Yersinia enterocolítica</i>	008.45	<i>Clostridium difficile</i>
009.2	Diarrea infecciosa	009.3	Diarrea de origen presumiblemente infeccioso
020.0	<i>Yersinia pestis</i>	027.1	Erisipela de Rosenbach
036.0	Meningitis meningocócica	036.0	Meningococemia
036.1	Encefalitis meningocócica	036.2	Meningococemia
036.3	Síndrome de Waterhouse-Fiedrichsen, meningocócico	036.40	Carditis meningocócica no especificada
036.41	Pericarditis meningocócica	036.42	Endocarditis meningocócica
036.43	Miocarditis meningocócica	038.0	Septicemia estreptocócica
038.1	Septicemia por estafilococos	038.11	Septicemia por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilina
038.12	Septicemia por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina	038.19	Otras septicemias por estafilococos
038.2	Septicemia neumocócica	038.3	Septicemia por anaerobios
038.4	Septicemia por otros organismos gramnegativos	038.40	Organismo gramnegativo no especificado
038.42	<i>Echerichia coli</i> [E.coli]	038.43	Pseudomonas
038.44	Serratia	038.8	Otras septicemias no especificadas
041.04	Enterococo	041.12	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina
041.2	Neumococo	041.3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
090.40	Neurosifilis juvenil	091.81	Meningitis sifilítica aguda

094.0	Tabes dorsal	094.1	Paresia general
094.2	Meningitis sífilítica	094.3	Neurosífilis asintomática
094.8	Otras neurosífilis especificadas	094.81	Encefalitis sífilítica
094.82	Parkinsonismo sífilítico	094.87	Aneurisma cerebral roto sífilítico
095.7	Sífilis de sinovia, de tendón y de la bolsa		
098.0	Infección aguda, del tracto genitourinario inferior	098.1	Infección aguda, del tracto genitourinario superior
098.10	Infección gonocócica (aguda) del tracto genitourinario superior	098.11	Cistitis gonocócica (aguda)
098.12	Prostatitis gonocócica (aguda)	098.13	Epidídimo-orquitis gonocócica (aguda)
098.14	Inflamación gonocócica de la vesícula seminal (aguda)	098.15	Cervicitis gonocócica (aguda)
098.16	Endometritis gonocócica (aguda)	098.17	Salpingitis gonocócica especificada como aguda
098.2	Crónica, del tracto genitourinario inferior	098.30	Infección gonocócica crónica del tracto genitourinario superior
098.31	Cistitis gonocócica crónica	098.32	Prostatitis gonocócica crónica
098.33	Epidídimo-orquitis gonocócica crónica	098.34	Inflamación gonocócica de la vesícula seminal
098.35	Cervicitis gonocócica crónica	098.36	Endometritis gonocócica crónica
098.37	Salpingitis gonocócica (crónica)	099.0	Chancroide
098.50	Infección gonocócica de las articulaciones	098.52	Bursitis gonocócica
099.1	Linfogranuloma venéreo	099.2	Granuloma inguinal
099.3	Enfermedad de Reiter	099.4	Otras uretritis no gonocócicas
099.41	<i>Chlamidia trachomatis</i>	099.49	Otros organismos especificados
099.5	Otras enfermedades venéreas debidas a <i>Chlamydia trachomatis</i>	099.50	Sitio no especificado
099.51	Faringe	099.52	Ano y recto
099.53	Genitorinario inferior	099.54	Otras localizaciones genitourinarias
099.55	Localizaciones genitourinarias no especificadas	099.56	Peritoneo
099.8	Otras enfermedades venéreas especificadas	099.9	Enfermedad venérea no especificada
<b>INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS</b>			
<b>Capítulo 8. Enfermedades del aparato respiratorio</b>			

481	Neumonía neumocócica	482	Otra neumonía bacteriana
482.0	Neumonía por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	482.2	Neumonía por <i>Haemophilus influenzae</i>
482.3	Neumonía por Estreptococos	482.30	Estreptococo no especificado
482.31	Estreptococo Grupo A	482.32	Estreptococo Grupo B
482.39	Otros estreptococos	482.4	Neumonía por Estafilococos
482.40	Neumonía por Estafilococo no especificado	482.41	Neumonía por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
482.42	Neumonía por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	482.49	Otra neumonía por Estafilococo
482.8	Neumonía por otra bacteria especificada	482.81	Anaerobios
482.82	<i>Escherichia coli</i>	482.83	Otras bacterias gran-negativas
482.84	Enfermedad del legionario	482.89	Otras bacterias especificadas
482.9	Neumonía bacteriana no especificada	483	Neumonía por otro organismo especificado
483.0	Neumonía por mycoplasma	483.1	Chlamydia
483.8	Otro organismo especificado		
484.1	Neumonía en enfermedad de inclusiones citomegálicas	484.3	Neumonía en tosferina
484.5	Neumonía en ántrax	484.6	Neumonía en aspergilosis
487.7	Neumonía en otras micosis sistémicas	484.8	Neumonía en otras enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros conceptos
<b>INFECCIONES DE VÍAS GENITO-URINARIAS</b>			
<b>Capítulo 10. Enfermedades del tracto genitourinario</b>			
590.0	Pielonefritis crónica	590.1	Pielonefritis aguda
590.2	Absceso renal y perinéfrico	590.3	Pielouretritis quística
590.80	Pielonefritis no especificada	590.81	Pielitis o pielonefritis en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos
590.9	Infección renal no especificada	595.0	Cistitis aguda
595.1	Cistitis intersticial crónica	595.2	Otra cistitis crónica
595.3	Trigonitis	595.4	Cistitis en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos
595.4	Cistitis en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos	596.81	Infección de cistostomía

597.0	Absceso uretral	597.8	Otra uretritis
597.80	Uretritis no especificada	597.81	Síndrome uretral NEOM
597.89	Otra uretritis	598.0	Estenosis uretral por infección
598.0	Estenosis uretral por infección	598.00	Por infección no especificada
598.01	Por enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros conceptos	599.0	Infección del tracto urinario, sitio no especificado
599.0	Infección del tracto urinario, sitio no especificado	601.0	Prostatitis aguda
601.1	Prostatitis crónica	601.2	Absceso prostático
601.3	Prostatocistitis	601.8	Otras enfermedades inflamatorias especificadas de la próstata
601.9	Prostatitis no especificada	604.0	Orquitis, epididimitis y orquiepididimitis con absceso
604.9	Otra orquitis, epididimitis y orquiepididimitis sin mención de absceso	604.90	Orquitis y epididimitis no especificada
604.91	Orquitis y epididimitis en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos	607.1	Balanopostitis
614.0	Salpingitis y ooforitis aguda	614.1	Salpingitis y ooforitis crónicas
614.2	Salpingitis y ooforitis no especificadas	614.3	Parametritis y celulitis pélvica agudas
614.4	Parametritis y celulitis pélvica crónica o no especificada	614.5	Peritonitis pélvica aguda o no especificada, femenina
614.6	Adherencias peritoneales pélvicas femeninas posoperatorias	614.7	Otras peritonitis pélvica crónica, femenina
614.8	Otra enfermedad inflamatoria especificada de los órganos y tejidos pélvicos femeninos	614.9	Enfermedad inflamatoria no especificada de los órganos y tejidos pélvicos femeninos
615.0	Enfermedad inflamatoria del útero, salvo las del cervix aguda	615.9	Enfermedad inflamatoria del cervix, vagina y vulva
616.0	Cervicitis y endocervicitis	616.1	Vaginitis y vulvovaginitis
616.10	Vaginitis y vulvovaginitis no especificada	616.11	Vaginitis y vulvovaginitis en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos
616.3	Absceso de la glándula de Bartho	616.4	Otro absceso de la vulva
616.8	Otras enfermedades inflamatorias especificadas de cervix, vagina y vulva	616.81	Mucositis de cervix, vagina y vulva
<b>INFECCIONES HEPATOPANCREÁTICAS</b>			

<b>Capítulo 9. Enfermedades del aparato digestivo</b>			
572.0	Absceso hepático		
574.0	Cálculo de vesícula biliar con colecistitis aguda	574.1	Cálculo de vesícula biliar con otra colecistitis
574.3	Cálculo de conducto biliar con colecistitis aguda	574.4	Cálculo de conducto biliar con otra colecistitis
574.6	Cálculos de la vesícula y del conducto biliar con colecistitis	574.7	Cálculos de la vesícula y del conducto biliar con otras colecistitis
574.8	Cálculos de la vesícula y del conducto biliar con colecistitis aguda y crónica	575.0	Colecistitis aguda
575.1	Otra colecistitis	575.10	Colecistitis, no especificada
575.11	Colecistitis crónica	575.12	Colecistitis aguda y crónica
576.1	Colangitis	577.0	Pancreatitis aguda (con absceso)
<b>INFECCIÓN INTRAABDOMINAL</b>			
<b>Capítulo 9. Enfermedades del aparato digestivo</b>			
540	Apendicitis	540.0	Con peritonitis generalizada
540.1	Con absceso peritoneal	567	Peritonitis e infecciones retroperitoneales
567.0	Peritonitis en enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros	567.1	Peritonitis neumocócica
567.2	Otras peritonitis supurativas	567.21	Peritonitis (aguda) generalizada
567.22	Absceso peritoneal	567.23	Peritonitis bacteriana espontánea
567.29	Otras peritonitis supurativas	567.8	Otras peritonitis especificadas
567.81	Coleperitonitis	567.9	Peritonitis no especificada
567.3	Infecciones retroperitoneales	567.31	Absceso del músculo psoas
567.38	Otros abscesos retroperitoneales	567.39	Otras infecciones retroperitoneales
569.5	Absceso intestinal	569.61	Infección de colostomía o enterostomía
<b>INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>			
<b>Capítulo 6. Enfermedades del sistema nervioso</b>			
320.0	Meningitis por Haemophilus	320.1	Meningitis neumocócica
320.2	Meningitis estreptocócica	320.3	Meningitis estafilocócica
320.7	Meningitis en otras enfermedades bacterianas clasificadas bajo otros conceptos	320.8	Meningitis por otras bacterias especificadas

320.81	Meningitis anaerobia	320.82	Meningitis debida a bacterias gram negativas, no clasificadas bajo otros conceptos
320.89	Meningitis debida a otras bacterias especificadas	320.9	Meningitis por bacteria no especificada
323.1	Encefalitis, mielitis y encefalomiелitis en enfermedades por rickettsia clasificadas bajo otros conceptos	323.42	Otras mielitis por otras infecciones clasificadas bajo otros conceptos
323.5	Encefalitis, mielitis y encefalomiелitis después de procedimientos de inmunización	323.51	Encefalitis y encefalomiелitis después de procedimientos de inmunización (código E: vacuna)
323.52	Mielitis después de procedimientos de inmunización	323.6	Encefalitis, mielitis y encefalomiелitis postinfecciosa
323.61	Encefalomiелitis aguda diseminada infecciosa	323.62	Otra encefalitis y encefalomiелitis postinfecciosa
323.63	Mielitis postinfecciosa	324.0	Absceso intracraneal
324.1	Absceso intraespinal	324.9	De sitio no especificado
<b>INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS</b>			
<b>Capítulo 12. Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo</b>			
685.0	Quiste pilonidal con absceso	686	Otras infecciones locales de la piel y de los tejidos subcutáneos
686.0	Piodermitis	686.1	Granuloma piógeno
686.8	Otras infecciones locales especificadas de la piel y de los	686.9	Infección local no especificada de la piel y de los tejidos subcutáneos
<b>Capítulo 13. Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo</b>			
711	Artropatía asociada a infecciones	711.0	Artritis piógena o poliartrosis debida a coliformes, estafilocócica, estreptocócica, influenza e, neumocócica, pseudomonas
711.9	Artritis infecciosa no especificada	730.00-730.29	Osteomiелitis
730.1	Osteomiелitis crónica	730.2	Osteomiелitis no especificada
722.90	Espondilodiscitis		
<b>ENDOCARDITIS INFECCIOSA</b>			
<b>Capítulo 7. Enfermedades del aparato circulatorio</b>			
421.9	Endocarditis aguda no especificada	422.0	Miocarditis aguda en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos
422.9	Otras miocarditis agudas y miocarditis aguda no especificada	422.90	Miocarditis aguda no especificada

422.92	Miocarditis séptica	424.90	Endocarditis, válvula no especificada, causa no especificada
424.91	Endocarditis en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos		
<b>BACTERIEMIA-SEPSIS-SEPTICEMIA</b>			
<b>Capítulo 16. Síntomas, signos y estados mal definidos</b>			
780.6	Fiebre y otros trastornos fisiológicos de la regulación de la temperatura	780.60	Fiebre, no especificada
780.61	Fiebre presente en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos neutropenia (288.00-288.09)	780.62	Fiebre posoperatoria
785.5	Shock sin mención de trauma	785.52	Shock séptico
786.59	Otro	790.7	Bacteriemia
<b>INFECCIONES GINECO-OBSTÉTRICA</b>			
<b>Capítulo 11. Complicaciones de embarazo, parto y puerperio</b>			
634.0	Aborto espontáneo Complicado por infección pélvica y del tracto genital	635.0	Complicado por infección pélvica y del tracto genital
636.0	Aborto inducido de forma ilegal Complicado por infección pélvica y del tracto genital	637.0	Aborto no especificado Complicado por infección pélvica y del tracto genital
638.0	Intento fallido de aborto Complicado por infección pélvica y del tracto genital	639.0	Complicaciones después de aborto y de embarazo ectópico o molar Infección pélvica y del tracto genital
646.6	Infecciones del tracto genitourinario en el embarazo	647.0	Sífilis
647.1	Gonorrea	647.2	Otras enfermedades venéreas
647.3	Tuberculosis	647.8	Otras enfermedades infecciosas y parasitarias especificadas
647.9	Infección o infestación no especificada [0-4]	658.4	Infección de la cavidad amniótica
659.2	Fiebre materna durante el parto, no especificada	659.3	Infección generalizada durante el parto
670.0	Infección puerperal grave, sin especificar	670.1	Endometritis puerperal
670.2	Sepsis puerperal	670.3	Tromboflebitis séptica puerperal
670.8	Otra infección puerperal grave	675.0	Infecciones de pezón
675.1	Absceso de mama	675.2	Mastitis no purulenta



675.9	Infección no especificada de la mama y del pezón		
<b>INFECCIONES DEL OJO Y DE LOS ANEXOS</b>			
<b>Capítulo 6. Enfermedades de los órganos sensoriales</b>			
360.00	Endoftalmitis purulenta, no especificada	360.01	Endoftalmitis aguda
360.02	Panofalmitis	360.03	Endoftalmitis crónica
360.04	Absceso vítreo	370.3	Ciertos tipos de queratoconjuntivitis
370.55	Absceso corneal	372.00	Conjuntivitis aguda no especificada
372.01	Conjuntivitis serosa, salvo la viral	372.02	Conjuntivitis folicular aguda
372.03	Otras conjuntivitis mucopurulentas	372.04	Conjuntivitis pseudomembranosa
372.1	Conjuntivitis crónica	372.3	Otra conjuntivitis y conjuntivitis no especificadas
373.0	Blefaritis	373.1	Orzuelo y otra inflamación profunda del párpado
373.4	Dermatitis infecciosa del párpado de tipos que dan como resultado deformidades	373.5	Otra dermatitis infecciosa del párpado
<b>INFECCIONES DEL OIDO Y PROCESO MASTOIDEO</b>			
<b>Capítulo 6. Enfermedades de los órganos sensoriales</b>			
380.10	Otitis externa infecciosa no especificada	380.11	Infección aguda del pabellón de la oreja
380.12	Otitis aguda de los nadadores	380.13	Otras infecciones agudas del oído externo
381.0	Otitis media aguda no supurativa aguda	381.00	Otitis media no supurativa aguda no especificada
381.01	Otitis media serosa aguda	381.02	Otitis media mucoide aguda
381.1	Otitis media serosa crónica	382	Otitis media supurativa y no especificada
382.0	Otitis media supurativa aguda	382.1	Otitis media supurativa tubotimpánica crónica
382.2	Otitis media supurativa aticoantral crónica	382.3	Otitis media crónica supurativa no especificada
382.4	Otitis media supurativa no especificada	382.9	Otitis media no especificada
383.0	Mastoiditis aguda	383.00	Mastoiditis aguda sin complicaciones
383.01	Absceso subperióstico de mastoides	383.02	Mastoiditis aguda sin otras complicaciones

383.2	Petrositis		
<b>INFECCIÓN POST-QUIRÚRGICA</b>			
998.5	Infección postquirúrgica	998.51	Seroma posoperatorio infectado
998.59	Otras infecciones posoperatorias		
<b>OTROS ESTADOS ASOCIADOS A LA INFECCION</b>			
288.0	Neutropenia	288.4	Neutropenia-infección
995.91	Sepsis	995.92	Sepsis severa
996.60- 996.69	Reacción infecciosa e inflamatoria por dispositivo protésico interno, implante o injerto	997.62	Infección
999.31	Otra infección e infección no especificada por catéter venoso	999.32	Infección del flujo sanguíneo por catéter venos central
999.33	Infección local por catéter venoso central	999.34	Infección aguda después de transfusión, infusión o inyección
<b>FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ESTADO DE SALUD Y CONTACTO CON EL SISTEMA SANITARIO</b>			
V09.0	Infección por microorganismo resistente a la penicilina	V09.1	Infección por microorganismo resistente a las cefalosporinas y a otros betalactámicos
V09.2	Infección por microorganismo resistente a macrólidos	V09.3	Infección por microorganismo resistente a tetraciclinas
V09.4	Infección por microorganismo resistente a aminoglucósidos	V09.5	Infección por microorganismo resistente a quinolonas
V09.6	Infección por microorganismo resistente a sulfamidas	V09.7	Infección por microorganismo resistente a otros agentes
V09.8	Enterococo resistente a vancomicina	V12.04	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina

## ANEXO 2. Solicitud de extracción de datos de CMBD al Ministerio



A .1. 1) IDENTIFICACIÓN DEL PETICIONARIO

Apellidos, Nombre	PEREZ ENCINAS MONTSERRAT		NIF: 07846377L
Institución/Organización	SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD		
Lugar de trabajo	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION ALCORCON		
Cargo que ocupa	JEFE DE FARMACIA HOSPITALARIA		
Dirección profesional de contacto	CALLE BUDAPEST	CP: 28922	Localidad: ALCORCON
Teléfono de contacto	639439742	Otro teléfono: 619410589	
Correo electrónico de contacto	mperez@fhalcorcon.es		

A .1. 2) IDENTIFICACIÓN DE COLABORADORES

Apellidos, Nombre	LORENZO MARTINEZ SUSANA		NIF: 391720F
Institución/Organización	SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD		
Lugar de trabajo	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION ALCORCON		
Cargo que ocupa	JEFE DE ADMISION, DOCUMENTACION Y CALIDAD		
Dirección profesional de contacto	CALLE BUDAPEST	CP: 28922	Localidad: ALCORCON
Teléfono de contacto	607238432	Otro teléfono:	
Correo electrónico de contacto	slorenzo@fhalcorcon.es		

Apellidos, Nombre	LOSA GARCIA JUAN EMILIO		NIF: 07860970F
Institución/Organización	SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD		
Lugar de trabajo	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION ALCORCON		
Cargo que ocupa	JEFE DE LA UNIDAD DE INFECCIOSAS		
Dirección profesional de contacto	CALLE BUDAPEST	CP: 28922	Localidad: ALCORCON
Teléfono de contacto	915183150	Otro teléfono: 699607637	
Correo electrónico de contacto	jelosa@fhalcorcon.es		

FECHA: 6-6-2018

FIRMA:

COLABORADORES

*Montserrat Pérez Encinas*  
Montserrat Pérez Encinas  
(peticionaria)

### **ANEXO 3. Aprobación por el Comité de Investigación Clínica (CEIm)**



Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón

Comunidad de Madrid  
20/94

#### **MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dña. Ana María Tato Ribera, Secretaria del Comité Ético de Investigación con Medicamentos, del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

#### **CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio "Impacto de la alergia a penicilinas en la hospitalización utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIm se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón por la **Dra. Montserrat Pérez Encinas** como investigadora principal.

Lo que firmo en Alcorcón, a 15 de mayo de 2020.

Firmado por ANA MARIA TATO RIBERA - 00826058J el día 15/05/2020 con un certificado emitido por AC CAMERFIRMA FOR NATURAL PERSONS - 2016

Fdo.: Dra. Ana María Tato Ribera  
Secretaria del CEIm del HUFA

**ANEXO 4. Artículo publicado con resultados de la tesis**

International  
Archives of Allergy  
and Immunology

Clinical Allergy – Research Article

Int Arch Allergy Immunol  
DOI: 10.1159/000520644

Received: October 9, 2021  
Accepted: October 26, 2021  
Published online: December 17, 2021

## Impact of Penicillin Allergy Label on Length of Stay and Mortality in Hospitalized Patients through a Clinical Administrative National Dataset

Montserrat Pérez-Encinas<sup>a, b</sup> Susana Lorenzo-Martínez<sup>c</sup>  
Juan Emilio Losa-García<sup>d, e</sup> Stefan Walter<sup>f</sup> Miguel Angel Tejedor-Alonso<sup>g, h</sup>

<sup>a</sup>International Doctorate School, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; <sup>b</sup>Department of Pharmacy, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; <sup>c</sup>Department of Quality and Patient Management, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; <sup>d</sup>Department of Infectious Diseases, Internal Medicine, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; <sup>e</sup>Department of Medicine, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; <sup>f</sup>Department of Medicine and Public Health, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; <sup>g</sup>Department of Allergy, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; <sup>h</sup>Department of Medical Specialties and Health Public, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

### Keywords

Penicillin allergy · Length of stay · Electronic medical record · Healthcare resources

### Abstract

**Background:** Penicillin allergy is a common problem in the management of infectious diseases. The aim of this study was to determine the impact of penicillin allergy on length of hospital stay (LOHS) among hospitalized adult patients and on in-hospital mortality at a national level. **Methods:** A retrospective cohort study of adult patients discharged from the Spanish Hospital System between 2006 and 2015 was conducted using the Minimum Basic Data Set (MBDS). We compared LOHS and in-hospital mortality of adult patients whose records contained penicillin allergy code V14.0 (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) as a secondary diagnosis, with a random sample without such a code. **Results:** We identified 981,291 admissions with code V14.0, which corresponded to 2.63% of all hospitalizations. Adults patients with a penicillin allergy label were significantly older than patients without such a

label, with a median of 70 years (interquartile range [IQR]: 51–80) versus 63 years (IQR: 40–77). The proportion of women and the prevalence of infectious diseases were higher in the group with a penicillin allergy label (61.40% vs. 53.84%; 34.04% vs. 30.01%; respectively). We found a higher median Elixhauser-Van Walraven score in hospitalized patients with an allergy label. The median LOHS for hospitalizations with a penicillin allergy label (5 [IQR: 2–9]) was significantly longer than that in those without such a label (4 [IQR: 2–9]). Multivariate analysis showed an increase in LOHS due to the penicillin allergy label (odds ratio [OR] [95% confidence interval [CI]: 1.061 [1.057–1.065]) and a decrease in mortality in penicillin allergy records (OR [95% CI]: 0.834 [0.825–0.844]). **Conclusion:** In our study, the prevalence of a penicillin allergy label in hospitalized patients, using the MBDS, is low. Hospitalizations with an allergy label was associated with a longer LOHS. However, penicillin-allergic patients did not show higher mortality rates. Inaccurate reporting of penicillin allergies may have an impact on healthcare resources.

© 2021 S. Karger AG, Basel

Edited by: H.-U. Simon, Bern.

karger@karger.com  
www.karger.com/taa

© 2021 S. Karger AG, Basel

Karger

Correspondence to:  
Montserrat Pérez-Encinas, mpencinas@salud.madrid.org

Downloaded by:  
Hospital Universitario Galdakao  
178.228.162.104 - 02/12/2021 11:05:01 AM

## Introduction

Drug allergy is a common problem in clinical practice. However, an accurate true frequency is unknown. Allergy to beta-lactams is considered one of the most reported drug allergies in our environment, with a prevalence that ranges from 5% to 10% of the population [1] and reaches 15% in hospitalized patients [2, 3]. Nevertheless, after performing an allergic workup of patients with a suspected diagnosis of allergy to beta-lactams, >80% turned out to be negative [4, 5] and, therefore, had been incorrectly labeled as penicillin-allergic [6].

In hospitalized patients with a personal history of allergy to beta-lactams, an overuse and overprescription of broad-spectrum antibiotics, such as vancomycin and fluoroquinolones [7], have been observed. Several authors have demonstrated that the prescription of second-line antibiotics has a positive effect on the emergence of resistant strains [8]. Thus, over time, the excessive intake of fluoroquinolones is associated with the onset of multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* [9], whereas the overprescription of vancomycin is associated with outbreaks of vancomycin-resistant *Enterococcus sp.* or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [10]. In addition, the increase in cases of colitis due to *Clostridioides difficile*, associated with the use of fluoroquinolones [11], must be considered.

Last, some studies have shown that costs are 4 times higher when the treatment of hospitalized patients is changed to second-line antibiotics as a consequence of misdiagnosed hypersensitivity reactions [12]. Other studies of patients with beta-lactam allergy have also shown an increase in healthcare costs compared to nonallergic patients [13]. The impact of mislabeling patients as allergic to beta-lactams is also displayed in the consensus article between several scientific societies and in antibiotic stewardship in Spanish hospitals, as well as, recently, in primary care [14].

While observational studies regarding the incidence of suspected allergy to antibiotics and, especially, to beta-lactams in hospitalized patients exist, there are none in Spain that allow us to ascertain the effect of labeling a patient as allergic to penicillin nor the morbidity and mortality based on the use of hospital resources. The aim of this study was to determine the impact of penicillin allergy on length of the hospital stay (LOHS) and mortality in hospitalized adult patients at a national level.

## Materials and Methods

### Study Design and the Setting

A retrospective cohort study of adult patients discharged from the hospitals of the Spanish Hospital System between 2006 and 2015, using the administrative records of the Minimum Basic Data Set (MBDS), was conducted. The MBDS [15] is the largest administrative database maintained in Spain that contains standardized clinical data of hospitalized patients and is the main source of information on morbidity. It includes, for each hospitalization, information about the patient's demographics, coding of the main diagnosis, up to 14 secondary diagnoses, and 20 procedures – according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) until 2015 [16], as well as information about LOHS, reasons for discharge, and costs, among others.

In addition, various studies have used this registry or similar ones, at a national or international level, to estimate the incidence of allergic reactions to drugs among hospitalized patients, as well as for studies on different allergic diseases [17, 18]. However, such studies have identified underreporting and possible errors in the coding as some of the disadvantages of these registers, even though this tool provides valuable information based on the mandatory nature of its completion, either private or public hospital activity [19].

### Population (or Selection of Cases)

A case is defined as any record of hospitalization of patients over 17 years of age that contains, as a secondary diagnosis in its MBDS, the code described as penicillin allergy: V14.0 (ICD-9-CM). A random sample of adult patients from the total national cohort submitted was taken to perform the selection of controls, and the episodes that included a secondary diagnosis with code V14.0 were excluded.

### Data Analysis

We defined LOHS as the number of days between the discharge date and the hospital admission date. Mortality was defined as the number of hospitalization episodes in which death was the reason for hospital discharge.

The influence of comorbidities in each admission was determined by applying the Elixhauser score – modified by Van Walraven – to all hospitalization records. This score is associated with longer hospital stays, higher hospital costs, and death [20]. The Elixhauser comorbidity index score [21] includes 30 types of comorbidities from different groups of diseases, including cardiovascular system (6), neurological (2), pulmonary (1), endocrinological and nutritional diseases (5), kidney failure (1); digestive disease (2); HIV infection (1); cancer (3); connective tissue disease (1); hematological disease (3); alteration of the fluid and electrolyte balance (1); substance abuse (2); and psychiatric illness (2).

We assessed the influence of an infectious disease diagnostics among hospitalized patients in Spain [22] by using the ICD-9-CM codes related to the most prevalent infections, such as respiratory infection, urinary infection, intra-abdominal infection, post-surgery infection, skin and soft tissue infection, bacteremia, and obstetric-gynecologic infection [16]. The same analysis was performed with all records that included at least one infectious disease code.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics in hospitalized adults with and without a penicillin allergy label

Variable	Hospitalizations with a penicillin allergy label (n = 969,916)	Hospitalizations without a penicillin allergy label (n = 3,309,006)	p value
Age, years			
Median (IQR)	70 (51–80)	63 (40–77)	<0.001 <sup>a</sup>
Sex, n (%)			
Men	374,388 (38.60)	1,527,437 (46.16)	<0.001 <sup>b</sup>
Women	595,528 (61.40)	1,781,569 (53.84)	<0.001 <sup>b</sup>
Secondary diagnoses, n			
Median (IQR)	6 (4–9)	4 (2–7)	<0.001 <sup>a</sup>
Elixhauser-Van Walraven score			
Median (IQR)	3 (0–9)	2 (0–9)	<0.001 <sup>a</sup>
Infectious diagnosis, n (%)	330,195 (34.04)	993,344 (30.01)	<0.001 <sup>b</sup>
Respiratory infection	159,493 (16.44)	414,320 (12.52)	<0.001 <sup>b</sup>
Intra-abdominal infection	61,390 (6.32)	184,686 (5.58)	<0.001 <sup>b</sup>
Urinary infection	55,778 (5.75)	171,579 (5.18)	<0.001 <sup>b</sup>
Gynecol-obstetric infection	25,232 (2.60)	127,751 (3.86)	<0.001 <sup>b</sup>
Skin and soft tissue infection	14,632 (1.51)	46,824 (1.42)	<0.001 <sup>b</sup>
Post-surgery infection	10,771 (1.11)	30,282 (0.91)	<0.001 <sup>b</sup>

IQR, interquartile range. <sup>a</sup> Mann-Whitney U test (Prob >z). <sup>b</sup>  $\chi^2$  test.

**Statistical Analysis**

Categorical variables were reported as counts and percentages and were compared with the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. Quantitative variables were described by the mean and standard deviation or by the median and interquartile range (IQR). The normal distribution of the quantitative variables was checked with the Shapiro-Wilk test, using the Student's *t* test or the Mann-Whitney U test.

A univariate regression analysis was performed to identify variables to assess their connection to LOHS. Age was organized into 2 groups: older or younger than the median age (years). The Elixhauser-Van Walraven score was divided into 4 quartiles depending on the outcome (strata 1: from -9 to -1; strata 2: from 0 to 4; strata 3: from 5 to 9; and strata 4: from 10 to 30). The year of admission was categorized into 5 periods. Subsequently, a multivariate logistic regression model, which included the penicillin allergy label, was built. Regarding mortality, several simple logistic regression models with the same covariates were used. The odds ratio (OR) was estimated to be at 95% confidence interval (CI). Statistical analysis was performed using Stata/MP v16.1.

**Results**

**Study Data**

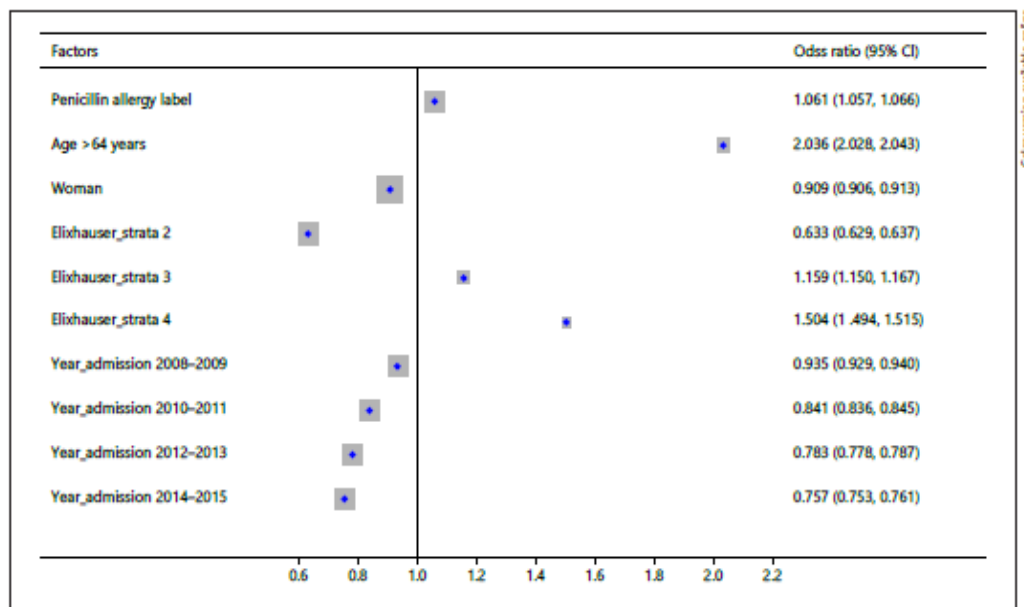
The number of hospitalizations in Spain recorded in the national MBDS from 2006 to 2015 was 36,856,032 [23]. According to the request made to the Spanish Ministry of Health on July 30, 2018, we received a cohort that included all hospitalizations with code V14.0 in any of the 14 secondary diagnoses (981,291 records)

and 10% of the remaining hospitalizations during that same period, which were randomly selected (3,685,612 records).

The records with code V14.0 represented 2.63% of all hospitalizations in Spain between 2006 and 2015. Regarding the distribution of the penicillin allergy label performed by the autonomous communities (the first administrative division in Spain), the percentages ranged from 1.41% in the Basque Country to 3.32% in Asturias. For each autonomous community, the median percentage of records with code V14.0 was 2.45% (IQR: 1.88–3.01; *p* < 0.001). The total number of childhood hospitalizations (under 18 years of age) was 386,685, which represented 1.03% of the hospitalizations with code V14.0 and 10.21% of those without a label.

**Demographic and Clinical Characteristics of the Records**

The demographic and clinical characteristics in hospitalized adults with and without code V14.0 are shown in Table 1. Patients with a penicillin allergy label were significantly older than patients without such a label, median 70 years (IQR: 51–80) versus 63 years (IQR: 40–77) (*p* < 0.001), respectively. The number of women in the group of penicillin-allergic patients was higher (61.40% vs. 53.84%, *p* < 0.001). Patients with a penicillin allergy label had a higher prevalence of infectious diseases (34.04% vs. 30.01%, *p* < 0.001). Hospitalized patients with



**Fig. 1.** Risk factors associated with LOHS. Results of the multivariate logistic analysis. LOHS, length of the hospital stay; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

a penicillin allergy label had a significantly higher median Elixhauser score ( $p < 0.001$ ).

*Crude Analysis for Outcome Variables*

Overall, the median LOHS of hospitalizations with a penicillin allergy label (5 [IQR: 2–9]) was significantly longer than that in those hospitalizations without a penicillin allergy record (4 [IQR: 2–9]), according to the Mann-Whitney U test ( $p < 0.001$ ). Mortality was lower in the group with a penicillin allergy label (4.35%) versus that without a label (4.61%) ( $p < 0.001$ ).

*Univariate and Multivariate Logistic Regression Models*

To estimate the risk factors associated with a longer LOHS, we calculated the OR from univariate logistic regression models. Age older than 64 years (OR: 2.531 [95% CI: 2.522–2.539]) and comorbidities by the Elixhauser score (strata 3 OR: 1.414 [95% CI: 1.404–1.424] and strata 4 OR: 1.917 [95% CI: 1.903–1.939]) were associated with higher risk of a longer LOHS, while to be a woman (OR: 1.414 [95% CI: 1.404–1.424]) and the

admission year were associated with lower risk of LOHS.

The multivariate logistic regression model, which included the penicillin allergy label covariate and the other variables, showed that this label increased LOHS (OR: 1.061, 95% CI: 1.057–1.065), age to over 64 years of age (OR: 2.035, 95% CI: 2.028–2.043), and Elixhauser score strata 3 and 4. On the other hand, the factors that decreased LOHS were the most recent periods of the year of admission, sex (female), and Elixhauser score strata 2 (shown in Fig. 1). Regarding mortality (Table 2), we obtained that a penicillin allergy label protects against death during admission (OR: 0.834, 95% CI: 0.825–0.844).

*Analysis of Infectious Disease Hospitalizations*

Out of the records, 30.93% of hospitalizations had at least one code of infectious disease diagnostics. Patients with an infectious disease code were significantly older than patients without such codes, with a median age of 72 years (IQR: 52–81) versus 64 years (IQR: 43–78) ( $p < 0.001$ ). The median age among infected patients was also significantly higher in the group with a penicillin allergy



**Table 2.** Analysis adjusted for mortality by covariates: penicillin allergy label, age, woman, Elixhauser score, and year of admission

Covariate	Mortality			
	adjusted OR	<i>p</i> > <i>z</i>	95% CI, lower limit	95% CI, upper limit
Penicillin allergy label	0.834	0.000	0.825	0.844
Woman	0.942	0.000	0.933	0.951
Age >64 years	3.417	0.000	3.374	3.461
Elixhauser score				
Strata 1	1			
Strata 2	1.180	0.000	1.142	1.219
Strata 3	3.210	0.000	3.108	3.315
Strata 4	7.294	0.000	7.069	7.526
Year of admission				
2006–2007	1			
2008–2009	0.978	0.004	0.963	0.992
2010–2011	0.936	0.000	0.922	0.950
2012–2013	0.904	0.000	0.891	0.918
2014–2015	0.894	0.083	0.880	0.907

Elixhauser score: strata 1: –9 to –1; strata 2: 0–4; strata 3: 5–9; and strata 4: 10–33. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

**Table 3.** Analysis adjusted for mortality and length of the stay by covariates: penicillin allergy label, age, sex, Elixhauser score, and year of admission, in records with infectious disease codes

Covariate	Length of stay				Mortality			
	adjusted OR	<i>p</i> > <i>z</i>	95% CI, lower limit	95% CI, upper limit	adjusted OR	<i>p</i> > <i>z</i>	95% CI, lower limit	95% CI, upper limit
Penicillin allergy label	0.984	0.000	0.991	1.001	0.800	0.000	0.787	0.814
Woman	0.749	0.000	0.745	0.754	0.910	0.000	0.898	0.923
Age >72 years	1.634	0.000	1.623	1.644	2.368	0.000	2.330	2.406
Elixhauser score								
Strata 1	1				1			
Strata 2	0.728	0.000	0.719	0.736	1.177	0.000	1.123	1.234
Strata 3	1.371	0.000	1.353	1.389	3.211	0.000	3.064	3.364
Strata 4	1.748	0.000	1.725	1.770	6.013	0.000	5.745	6.293
Year of admission								
2004–2005	1				1			
2006–2007	0.930	0.000	0.921	0.940	0.966	0.003	0.944	0.988
2008–2010	0.840	0.000	0.832	0.849	0.941	0.096	0.920	0.962
2011–2012	0.780	0.000	0.772	0.787	0.915	0.180	0.895	0.936
2013–2015	0.759	0.000	0.751	0.766	0.891	0.083	0.872	0.911

Elixhauser score: strata 1: –9 to –1; strata 2: 0–4; strata 3: 5–9; and strata 4: 10–33. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

label, being 74 years (IQR: 59–82) versus 70 years (IQR: 49–81) in that without such a label (*p* < 0.001); additionally, there was also a higher proportion of women (58.12% vs. 51.18%, respectively). The median Elixhauser comorbidity index score was 2 (IQR: 1–4).

Concerning LOHS, in the multivariate regression analysis, the OR for the penicillin allergy label was 0.984 (95% CI: 0.977–0.991). Regarding mortality, in the subgroup with several infectious disease codes, we found, in the multivariate regression logistic model, that a penicil-

**Table 4.** Analysis adjusted for length of the stay by covariates: penicillin allergy label, age, sex, Elixhauser score, and year of admission, in records with infectious disease codes

Infection/covariate	Hospitalizations, <i>n</i>	Length of stay			
		adjusted OR	<i>p</i> > <i>z</i>	95% CI, lower limit	95% CI, upper limit
<b>Respiratory</b>	<b>573,813</b>				
Penicillin allergy label		0.839	0.000	0.830	0.848
Woman		1.090	0.000	1.079	1.101
Age > median years		0.993	0.194	0.983	1.003
Elixhauser score		1.184	0.000	1.179	1.189
Year of admission		0.935	0.000	0.932	0.938
<b>Intra-abdominal</b>	<b>246,076</b>				
Penicillin allergy label		0.929	0.000	0.914	0.945
Woman		0.736	0.000	0.725	0.747
Age > median years		2.088	0.000	2.057	2.119
Elixhauser score		1.304	0.000	1.295	1.312
Year of admission		0.897	0.000	0.892	0.901
<b>Urinary</b>	<b>227,357</b>				
Penicillin allergy label		0.901	0.000	0.886	0.917
Woman		1.077	0.000	1.060	1.093
Age > median years		1.387	0.000	1.366	1.409
Elixhauser score		1.300	0.000	1.291	1.309
Year of admission		0.921	0.000	0.916	0.926
<b>Gynecol-obstetric</b>	<b>152,983</b>				
Penicillin allergy label		1.156	0.000	1.127	1.186
Woman		0.825	0.365	0.544	1.251
Age > median years		1.096	0.000	1.075	1.117
Elixhauser score		0.886	0.000	0.875	0.898
Year of admission		0.999	0.795	0.992	1.005
<b>Skin and soft tissue</b>	<b>61,456</b>				
Penicillin allergy label		0.984	0.369	0.951	1.018
Woman		1.000	0.969	0.970	1.031
Age > median years		1.959	0.000	1.900	2.021
Elixhauser score		1.231	0.000	1.215	1.248
Year of admission		0.951	0.000	0.941	0.961
<b>Post-surgery</b>	<b>41,053</b>				
Penicillin allergy label		0.928	0.003	0.884	0.975
Woman		0.968	0.145	0.926	1.011
Age > median years		1.607	0.000	1.539	1.679
Elixhauser score		1.415	0.000	1.387	1.443
Year of admission		0.894	0.000	0.880	0.908
<b>Bacteremia</b>	<b>27,150</b>				
Penicillin allergy label		0.833	0.000	0.785	0.883
Woman		0.901	0.000	0.859	0.945
Age > median years		0.846	0.000	0.807	0.887
Elixhauser score		1.224	0.000	1.199	1.250
Year of admission		0.921	0.000	0.906	0.937
<b>Ear, nose, throat</b>	<b>9,545</b>				
Penicillin allergy label		1.236	0.000	1.135	1.347
Woman		1.065	0.085	0.991	1.145
Age > median years		2.308	0.000	2.140	2.489
Elixhauser score		1.748	0.000	1.674	1.825
Year of admission		0.930	0.000	0.906	0.954

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

lin allergy label acted as a protector (OR: 0.800, 95% CI: 0.787–0.814); as shown in Table 3.

Table 4 summarizes the OR for LOHS of the most prevalent infectious diseases. LOHS was longer in the records with codes related to obstetric infections and in those records that contained ear, eye, or nose infection codes.

**Discussion**

In this large cohort study designed to explore the impact on LOHS and in-hospital mortality of labeling patients as penicillin-allergic in the Spanish Hospital System, we found that a penicillin allergy label was associated with an increase in LOHS. On the other hand, we observed lower in-hospital mortality in hospitalizations with a penicillin allergy label.

Based on the registry of patients that were admitted to the Spanish Hospital System (MBDS) between 2006 and 2015, we identified a lower prevalence of a penicillin allergy label in hospitalized patients than that described by other authors [24, 25], as well as significant differences depending on the region of Spain. It is difficult to determine the true prevalence of penicillin allergy in hospitalized patients through different studies because the methodology is not common. Macy and Contreras [10], in a retrospective study that used a clinical administrative database, reported a cohort with 51,807 cases (penicillin allergy-labeled) that represented 11.2% of all hospitalized patients. A small study of hospitalized patients in internal medicine wards, based on the computerized database, discovered an estimated prevalence of 6.12%; however, the authors concluded that in-hospital prevalence was much higher due to an observed under-registration [26]. On the other hand, a recent Portuguese study, from 2000 to 2014, which also used the MBDS, identified 102,872 hospitalizations with the penicillin allergy code, according to the ICD-9-CM, which corresponded to 0.9% of all adult hospitalizations in public hospitals (<1% admissions) [27]. Although the prevalence in our study can be considered low, it was almost 3 times higher than that of the Portuguese study, which only included adults and public hospitals.

The validity of the MBDS depends on the availability of a full clinical report and the high quality of the coding of the administrative and clinical variables. An audit that took place in 8 public hospitals of the Region of Murcia in Spain, in which 796 records were reviewed, found inconsistencies regarding the percentages as these were

higher for clinical data and variables [28]. In 2011, another study in Spain, with the main objective to evaluate the reliability of the MBDS in terms of cerebrovascular disease, in a sample of 11,209 medical records, showed through coding, a concordance of 81.87% between the assessed MBDS and the original hospital's MBDS [29].

In our study, patients with a penicillin allergy label were older, and there was a greater proportion of women as in other authors' studies [30]. In our total cohort, we identified that hospitalizations with records of penicillin allergy had a longer LOHS than that in those without such a label (median value 5 days vs. 4 days); although with the Elixhauser score, comorbidities were also higher in the patients with a penicillin allergy label. An American study by Macy and Contreras [10] discovered that LOHS in patients with a penicillin allergy label was significantly longer than that in those without such a label, an average of 0.59 days since admission. Furthermore, in the Portuguese study, which also used the MBDS as in our study, a difference in LOHS was identified as it was approximately 8% longer in the group with a penicillin allergy label [27]. In this last study, comorbidity, according to the Charlson Comorbidity Index, was also higher in the penicillin-allergic group. Similarly, in our analysis which was adjusted for sex (women), over 64 years of age, comorbidity, and year of admission, we observed that LOHS was longer in the group with a penicillin allergy label, as shown in Figure 1.

On the other hand, when the dependent variable was mortality, the multivariate analysis showed that a penicillin allergy label could be a protective factor. In this regard, the Macy and Contreras [10] study did not find statistically significant differences regarding in-hospital deaths. In the homologous Portuguese study, the frequency of in-hospital deaths was lower in the labeled group despite its higher morbidity, according to the Charlson Comorbidity Index [27]. Mortality was not adjusted for covariates in logistic regression in either of the 2 studies (the American and the Portuguese), although both databases were matched for demographics and main diagnosis or system. In our study, in which the logistic regression analysis carried out for mortality was adjusted for the same confounding variables, we observed an even more protective effect of labeling that was also maintained in all groups of patients. Blumenthal et al. [31] recently investigated the impact of recorded penicillin allergy and the risk of mortality in a population-based matched cohort study, using an electronic database and selecting a period of 20 years. They identified, through a multivariable-adjusted hazard ratio for all-cause mortality, an overall in-

crease in death of 14% in patients with a recorded penicillin allergy compared to those without a recorded penicillin allergy. This study was different from ours as the cases and controls in it were patients from hospitalization records and that had a 6-year follow-up for all-cause death.

Last, we analyzed the behavior of a penicillin allergy label in those records with a code related to the most prevalent infectious diseases in Spain [22]. The longer LOHS in patients with diagnoses associated with obstetric infection and suspected allergy to penicillin should be highlighted. This outcome further supports the importance of penicillin allergy testing in pregnant women who report an allergy. Different authors already recommend this as beta-lactam antibiotics are a first-line regimen for the prevention and treatment of infection during pregnancy [32].

Different studies have demonstrated how the incomplete codification of the secondary diagnoses can bias the estimation of the risk of in-hospital death based on the MBDS. Libroero and Peiro [33] discovered conditions associated with a reduced risk of death, such as diabetes mellitus, myocardial infarction, or hypertension. They concluded that it was probably due to an information bias in the MBDS due to the tendency to register less information about the persons who die [33]. It seems that there is a tendency to register the more severe and marked comorbidities and adverse events at the expense of those that are more mild, frequent, and easy to handle [34]. In our study, the weak association between a penicillin allergy label and LOHS could be partially explained due to the underreporting of certain health problems, such as allergies or adverse effects. It is a known fact that a low-risk code is more likely to be registered if there is no other factor of greater severity to be registered. Thus, regarding in-hospital mortality, suspected penicillin allergy using the MBDS could have a nonreporting bias.

Some limitations have already been mentioned throughout this section. The most evident is the fact that it is a retrospective study. The long period of analysis (2006–2015) could also have led to variability in the quality of the data. However, the issue was able to be resolved, partly, by the model. The year of admission is one of the covariates.

In conclusion, our study does not show that there is higher mortality in patients labeled “penicillin-allergic,” although we suspect it was due to a reporting bias. On the other hand, LOHS seems to be longer in the group of penicillin-allergic patients, according to a multivariate analysis adjusted for age, sex, comorbidities, and year of admission.

The MBDS can be a very useful tool for clinical research. The Eleventh Revision of the International Classification of Diseases will soon be released. The Eleventh Revision of the International Classification of Diseases has deeply updated the classification of allergic disorders and might provide a better tool to analyze allergic patients’ hospitalizations [35].

#### Acknowledgment

The authors thank the Spanish Ministry of Health for providing the records of the MBDS.

#### Statement of Ethics

This study was approved by the research Ethics Committee of the Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain (number 20/94, May 15, 2020). Informed consent was not needed, given the anonymization of the MBDS.

#### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### Funding Sources

The authors received no specific funding for this work.

#### Author Contributions

M.P. collected and analyzed the data and wrote the manuscript as a part of her thesis. M.A.T. conceived the study design and critically supervised the study. S.L. contributed to the interpretation of the clinical administrative national dataset. J.E.L. conceived the research question and checked the infectious aspects of the investigation. S.W. contributed to the design and the statistical analysis. All the authors reviewed and gave their final approval of the version to be submitted.

#### Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from corresponding author (M.P.) and may be requested by editors, reviewers, and readers if so considered.

References

- 1 Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):252-7.
- 2 Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2819-22.
- 3 MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):904-10.
- 4 Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(6):807-12.
- 5 Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J*. 2009;13(2):12-8.
- 6 Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012;42(5):612-20.
- 7 Del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(4):355-9.
- 8 Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):856-67.
- 9 Abbara S, Bitch A, Jochmans S, Hodjat K, Cherrier P, Monchi M, et al. Impact of a multimodal strategy combining a new standard of care and restriction of carbapenems, fluoroquinolones and cephalosporins on antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a French intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):416-22.
- 10 Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin «allergy» in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-6.
- 11 Kuula LSM, Väijämä KM, Backman JT, Blom M. Fluoroquinolone-related adverse events resulting in health service use and costs: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(4):e0216029.
- 12 Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):566-7.
- 13 Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(9):1288-96.
- 14 Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document]. *Inferm Infect Microbiol Clin*. 2012;30:22.e1-22.e23.
- 15 Royal Decree 69/2015, of February 6, which regulates the register of specialized health care activity. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/02/06/69/con> Accessed 2020 Jun 15.
- 16 Electronic edition of the ICD-9-MC. Health Information Institute. 8.aed. [Internet]. MS-SSI. Available from: <http://eciempms.mspis.es/ecieMaps/browser/index> 9 2012.html Accessed 2020 Jul 12.
- 17 Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mosquera González M, Rodríguez-Alvarez M, Pérez Fernández E, Latasa Zamalloa P, et al. Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011. *Allergy*. 2015;70(7):880-3.
- 18 Nieto-Nieto A, Tejedor-Alonso MA, Fariás-Aquino E, Moro-Moro M, Rosado Ingelmo A, González-Moreno A, et al. Clinical profile of patients with severe anaphylaxis hospitalized in the Spanish hospital system: 1997-2011. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):111-26.
- 19 Yetano-Laguna J, López-Arbeloa G, Guajardo-Remacha J, Teresa Barriola-Lerchundi M, García-Urbanaja M, Ladrón de Guevara JM. Trescientos indicadores de calidad hospitalarios automáticos a partir del conjunto mínimo de datos básicos. *Revista de Calidad Asistencial*. 2006;21(4):207-12.
- 20 Sharabiani MT, Aysin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Med Care*. 2012;50(12):1109-18.
- 21 Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998;36(1):8-27.
- 22 Guerrero-Espejo A, Tomás-Dols S. [Hospital admissions for infectious diseases: 1999-2003 incidence in one health district in the autonomous community of Valencia, Spain]. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81:411-20.
- 23 Interactive Consultation National Health System [Internet]. Available from: <https://pesta-distico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/serie-historica-informacion-general-sms/resumen-por-comunidad-autonoma-tipo-de-hospital-servicios> Accessed 2021 Jan 11.
- 24 Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
- 25 Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183-98.
- 26 Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(4):501-6.
- 27 Sousa-Pinto B, Cardoso-Fernandes A, Araújo L, Fonseca JA, Freitas A, Delgado L. Clinical and economic burden of hospitalizations with registration of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):190-4.e2.
- 28 Calle JE, Saturno PJ, Parra P, Rodenas J, Pérez MJ, Eustaquio FS, et al. Quality of the information contained in the minimum basic data set: results from an evaluation in eight hospitals. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(11):1073-80.
- 29 Hernández Medrano I, Guillán M, Masjuan J, Alonso Cánovas A, Gogorcena MA. Reliability of the minimum basic dataset for diagnoses of cerebrovascular disease. *Neurología*. 2017;32(2):74-80.
- 30 Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329-36.
- 31 Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded penicillin allergy and risk of mortality: a population-based matched cohort study. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1685-7.
- 32 Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliuin V. Penicillin skin testing: challenge, and desensitization in pregnancy. A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(10):1254-61.
- 33 Libroero J, Peiró S. [Do chronic diseases prevent intra-hospital mortality? Paradoxes and biases in information about hospital morbidity]. *Gac Sanit*. 1998;12:199-206.
- 34 Salmerón-García A, Cabeza-Barrera J, Vergara-Pavón MJ, Román-Márquez E, Cortés de Miguel S, Vallejo-Rodríguez I, et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharm World Sci*. 2010;32(3):322-8.
- 35 Tanno LK, Bierrenbach AL, Calderon MA, Sheikh A, Simons FE, Demoly P, et al. Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy*. 2017;72(1):120-5.

