Universidad Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

EL SISTEMA DE ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS E INTERVENCIÓN PRECOZ PARA LA INTRODUCCIÓN DE BETALACTÁMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ALERTAS DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN.

Autora:

Ana Rosado Ingelmo

Directores:

Miguel Ángel Tejedor Alonso

Mª Dolores Alonso Díaz de Durana

Programa de Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2024

©2024 Ana Rosado Ingelmo

Algunos derechos reservados

Este documento se distribuye bajo la licencia

“Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional” de Creative Commons,

disponible en https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.es

EL SISTEMA DE ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS E INTERVENCIÓN PRECOZ PARA LA INTRODUCCIÓN DE BETALACTÁMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ALERTAS DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis nunca se habría llevado a cabo sin el empuje y estímulo constante de mi director el Dr. Miguel Angel Tejedor. Su generosidad para compartir su tiempo y su sabiduría son valores que recordaré siempre. Muchas gracias.

Muchas gracias también a mi directora, compañera y amiga la Dra. Nekane Alonso que me ha brindado su apoyo, me ha hecho indicaciones y dado consejos valiosos con los que seguir adelante.

A mis compañeros de la Unidad de Alergia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón médicos adjuntos, residentes, enfermeras y auxiliares, con los que he compartido muchos momentos. En especial a Ana González que ha participado en el trabajo de campo de esta tesis, su colaboración lo ha hecho más fácil.

A los miembros del Área de Farmacia, a las Unidades de Medicina Interna y de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, por su contribución en la puesta en marcha del proyecto que es parte de esta tesis. En particular a la Dra. Leonor Moreno por su implicación y por el esfuerzo que ha dedicado a este trabajo.

A Ana Belén Pastor y Mª Ángeles Pizarro compañeras del Departamento de Informática, a Elia Pérez metodóloga de la Unidad de Investigación, a Eulalia Grifol responsable de la Biblioteca, todos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón por su buena disposición al participar en la obtención de los datos, en la revisión de la bibliografía y en el análisis estadístico.

A Anna Tejedor y Rocío Casas estudiantes de medicina de la URJC, ahora ya médicos, que contribuyeron con sus TFG a recoger algunos de los datos que luego se han utilizado en esta tesis. A Joaquina Ingelmo, María Villar y Álvaro Villar por su ayuda en la edición del texto.

A mis padres por la formación y el ejemplo que me han transmitido para intentar hacer las cosas cada día un poco mejor.

A mi familia y amigos, por estar ahí, siempre.

A mis hijos María y Álvaro

A Santiago, Joaquina y Paula

“Hay otros mundos, pero están en este”

Paul Éluard (1895-1952)

ÍNDICE

	Pag
ÍNDICE DE TABLAS	**15**
ÍNDICE DE FIGURAS	**17**
LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	**19**
RESUMEN	**23**
INTRODUCCIÓN	**35**
1. ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS	35
1.1. Sistemas automáticos de alerta	36
1.2. Dinámicas de uso	42
1.3. RESUMEN DE LAS ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS	50
2. MORBI-MORTALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS A BETALACTÁMICOS	52
2.1. Alergia a la penicilina y alertas de alergia a la penicilina	53
2.2. El problema del excesivo etiquetado de alertas de alergia a betalactámicos (el sobrediagnóstico)	54
2.3. El desetiquetado	55
2.4. El reetiquetado	63
2.5. Otras intervenciones en pacientes etiquetados de alergia a penicilina. PROA	64
2.6. Intervenciones en poblaciones especiales	65
2.7. Impacto socioeconómico de las intervenciones para facilitar el uso de betalactámicos	70
2.8. RESUMEN DE LA MORBI-MORTALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A BETALACTÁMICOS	71
3. ABORDAJE DEL PROBLEMA DE LA ALERTA DE ALERGIA A PENICILINAS EN DIFERENTES REALIDADES ASISTENCIALES	75
3.1. Estudios de alergia a penicilinas desde la perspectiva del alergólogo	77
3.2. Sincronización con Atención Primaria y diferentes bases de datos	78
3.3. Modelos y protocolos de abordajes del problema	79
3.4. RESUMEN DEL ABORDAJE DEL PROBLEMA DE LA ALERTA DE ALERGIA A PENICILINAS EN DIFERENTES REALIDADES ASISTENCIALES	91

Pag

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS **97**

1. Problemas no resueltos en la literatura revisada 97

2. ¿Qué se pretende conseguir con el estudio? 99

OBJETIVOS **105**

1. OBJETIVOS PRINCIPALES 105

1.1. Primer estudio 105

1.2. Segundo estudio 105

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS 106

2.1. Primer estudio 106

2.2. Segundo estudio 107

MÉTODOS Y PACIENTES **111**

1. ESTUDIO DE LAS ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (HUFA) 111

1.1. Contexto informático de SELENE, aplicación de la historia clínica informática en el HUFA: prescripción electrónica con sistemas guiados para la decisión 111

1.2. Sistema de alerta a medicamentos. Modos de activación y funcionamiento 113

1.3. Recogida de datos del estudio de alertas a medicamentos 115

2. ESTUDIO DE INTERVENCIÓN ALERGOLÓGICA PRECOZ EN PACIENTES INGRESADOS ALÉRGICOS A BETALACTÁMICOS 118

2.1. Contexto del programa de optimización de uso de antibióticos en el HUFA (PROA-Alergia) 118

2.2. Realización de la intervención alergológica 120

2.3. Recogida de datos del estudio PROA-Alergia 123

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 124

4. ASPECTOS ÉTICOS Y NORMATIVOS 125

RESULTADOS **129**

1. ALERTAS A MEDICAMENTOS. ANÁLISIS DESCRIPTIVO 129

1.1. Generalidades 129

1.2. Fármacos implicados en la activación de las alertas 133

1.3. ¿Quién o qué servicio asistencial activó las alertas? 136

1.4. Activación de alertas y consumo de medicamentos en la población general 137

Pag

2. ALERTAS A MEDICAMENTOS. CAMBIOS Y ANULACIÓN EN LAS ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS 140

2.1. Evolución y dinámica de las alertas en el periodo del estudio 140

2.2. Responsables médicos y motivos de las modificaciones o anulaciones de las alertas 141

2.3. Fármacos implicados en las modificaciones de las alertas 142

2.4. Reactivación de las alertas previamente anuladas 143

2.5. Incumplimiento de las alertas 145

3. ESTUDIO DE LA INTERVENCIÓN DE ALERGIA EN EL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS 149

3.1. Características demográficas 149

3.2. Unidades hospitalarias donde se realizó el PROA-Alergia y motivo del uso de antibióticos 151

3.3. Uso de antibióticos antes y después de la intervención PROA-Alergia 152

3.4. Perfil alergológico de los pacientes 154

3.5. Resultado del estudio alergológico durante la intervención PROA-Alergia 155

3.6. Desetiquetado de la alergia a betalactámicos 156

3.7. Correlación PEN-FAST y desetiquetado 157

3.8. Evolución posterior de los pacientes durante su estancia en la planta de hospitalización 158

3.9. Retirada de la alerta en la historia clínica de Atención Primaria de los pacientes desetiquetados en el programa PROA-Alergia 160

DISCUSIÓN **163**

1. ANÁLISIS DE LAS ALERTAS A MEDICAMENTOS 163

1.1. Hallazgos más relevantes 163

1.2. Análisis descriptivo de las alertas de alergia a medicamentos 164

1.3. Correlación entre las alertas a medicamentos y el consumo de fármacos 167

1.4. Dinámicas de uso de las alertas a medicamentos 169

Pag

2. INTERVENCIÓN PRECOZ DE LA UNIDAD DE ALERGIA EN LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS (PROA-Alergia) 177

2.1. Resultados más importantes 177

2.2. El problema del aztreonam 178

2.3. Estratificación del riesgo y recursos utilizados 179

2.4. El desetiquetado 183

2.5. Después del desetiquetado 197

3. FUTURAS NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN NUESTRO GRUPO Y POSIBLES CAMBIOS EN LA ESTRATEGIA DEL HUFA CON LOS DATOS ANALIZADOS 201

4. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS QUE COMPONEN ESTA TESIS 206

CONCLUSIONES **209**

CONCLUSIONES PRINCIPALES 209

CONCLUSIONES SECUNDARIAS 209

BIBLIOGRAFÍA **215**

ANEXOS **233**

ARTICULOS EN LOS QUE ESTÁ BASADA LA TESIS 235

ARTÍCULO 1 237

ARTÍCULO 2 251

Otros artículos publicados por nuestro grupo en relación con los temas de la tesis 257

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de las alertas de alergia a medicamentos por grupos de edad (principalmente en intervalos de 5 años).

Tabla 2(A). Alertas de alergia a medicamentos más frecuentes.
Tabla 2(B). Alertas de alergia a AINEs más frecuentes.

Tabla 3. Unidades asistenciales que activaron las alertas a medicamentos.

Tabla 4. Distribución de la modificación de las alertas de alergia a medicamentos según año de cancelación.

Tabla 5. Distribución de alertas de alergia a medicamentos según unidad asistencial que las modificó o eliminó.

Tabla 6. Distribución de la modificación de las alertas de alergia a medicamentos según grupos farmacológicos.

Tabla 7. Distribución de reactivaciones de alertas de alergia a medicamentos según grupos farmacológicos.

Tabla 8. Distribución de reactivaciones de alertas de alergia a medicamentos según grupos de AINEs.

Tabla 9. Distribución de las razones para el quebrantamiento de las alertas de alergia a medicamentos.

Tabla 10. Distribución del incumplimiento de las alertas, relación entre medicamento solicitado y medicamento con alerta de alergia.

Tabla 11. Distribución del incumplimiento de las alertas de alergia a medicamentos según las coincidencias más frecuentes.

Tabla 12. Características demográficas y clínicas de la cohorte PROA-Alergia.

Tabla 13. Proceso infeccioso durante el ingreso que motivó el uso de antibióticos.

Tabla 14. Antibióticos prescritos antes de realizar el PROA-Alergia.

Tabla 15. Antibióticos estudiados durante el PROA-Alergia.

Tabla 16. Frecuencia de los eventos relacionados con el desetiquetado de alergia en los pacientes sometidos al PROA.

Tabla 17. Resultados de la puntuación PENFAST según el resultado del PROA.

Tabla 18. Resultados de la puntuación PENFAST según el desetiquetado.

Tabla 19. Datos sobre las alertas a fármacos recogidas en el MUP tras la realización de estudio en la Unidad de Alergia.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema de ayuda a la prescripción (CDSS).

Figura 2. Imagen de la alerta a la prescripción que se activa cuando se quiere prescribir un fármaco (texto azul) que tiene activada una alerta en la historia del paciente (texto rojo).

Figura 3. Imagen de la alerta a la prescripción que se activa cuando se quiere prescribir un fármaco (texto azul) que tiene activada una alerta en la historia del paciente (texto rojo). Motivos de quebrantamiento de la alerta (rodeado en círculo rojo).

Figura 4. Algoritmo de la intervención PROA-Alergia.

Figura 5. Descripción temporal del procedimiento PROA-Alergia.

Figura 6. Distribución de las alertas de alergia a medicamentos por grupos de edad y sexo.

Figura 7. Tasas de incidencia en número de alertas de alergia a medicamentos por 1.000 personas-año por grupos de edad y sexo.

Figura 8. Distribución de alertas de alergias a medicamentos en el HUFA, según familias farmacológicas.

Figura 9. Tasas de incidencia en número de alertas de alergia a medicamentos por 1.000 personas-año, por grupo de edad y los tres grupos farmacológicos que tenían las alertas de alergia más frecuentes.

Figura 10. Correlaciones por fármaco o grupo farmacológico entre las alertas de alergia a medicamentos y el consumo de medicamentos en Atención Primaria, en la ciudad de Alcorcón en 2016.

Figura 11. Correlaciones por fármaco o grupo farmacológico entre las alertas de alergia a medicamentos y el diagnóstico de alergia a medicamentos en el HUFA en 2016.

Figura 12. Cancelaciones, reactivaciones y anulaciones de alertas de alergia a medicamentos de 2011 a 2020.

Figura 13. Cambio en el uso de antibióticos durante el ingreso hospitalario antes y después de la intervención PROA-Alergia.

Figura 14: Cambios en el perfil de uso de antibióticos en el HUFA tras la intervención de la Unidad de Alergia en el PROA del hospital.

Figura 15. Comparativa entre diferentes prevalencias de alergia a betalactámicos y diferentes recursos alergológicos por habitante entre EE. UU. y la Comunidad de Madrid.

Figura 16. Porcentajes de adherencia al tratamiento antiasmático sin diferencias a lo largo de años de revisiones sucesivas.

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists (Colegio americano de obstetras y ginecólogos).

AINEs- Antiinflamatorios No Esteroideos.

ATC- Anatomical Therapeutic Chemical (Código anatómico-terapéutico-químico).

CAM- Comunidad Autónoma de Madrid.

Cols.- Colaboradores.

CPOE- Computerized Provider Order Entry (Prescripciones electrónicas).

CDSS- Clinical Decision Support System (Sistemas de ayuda en la decisión clínica).

DDD- Dosis diaria definida.

DE- Desviación estándar.

DRESS- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Reacción adversa medicamentosa con eosinofília y síntomas sistémicos).

EAACI- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Academia Europea de Alergia e Inmunologia Clínica).

EE. UU. - Estados Unidos de America.

ENDA- European network in drug allergy (Grupo de interés europeo en alergia a medicamentos).

EPINE- Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España.

IC- Intervalo de Confianza.

ICD- International Classification Diseases (Sistema Internacional de clasificación enfermedades).

IgE- Inmunoglobulina E.

INE- Instituto Nacional de Estadística de España.

IRR- Incidence Rate Ratio (Tasa de incidencia).

HORUS- Visor de historia clínica en Atención Primaria y Hospitalaria.

HUFA- Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

MUP- Módulo Único de Prescripción.

NDF-RT- National Drug File Reference Terminology (Terminología de referencia del archivo nacional de medicamentos usada por la FDA estadounidense).

OMS- Organización Mundial de la Salud.

OR- Odds Ratio.

PEN-FAST- Penicillin Allergy Decision Rule (Regla de decisión en alergia a penicilina).

PLN- Procesamiento del Lenguaje Natural.

PROA- Programa de Optimización del uso de Antibióticos.

RGPD- Reglamento General de Protección de Datos.

RIQ- Rango Intercuartílico.

RxNorm- Nomenclatura normalizada para medicamentos de uso clínico.

SEAIC- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

SELENE- Gestor de la Historia Clínica Electrónica usado en el HUFA y otros hospitales de la Comunidad de Madrid.

SERMAS- Servicio Madrileño de Salud.

SNOMED CT- Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms (Es la terminología clínica integral, multilingüe y codificada de mayor amplitud, precisión e importancia desarrollada en el mundo).

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos suponen un problema de toxicidad y de morbimortalidad importante, correspondiendo el 10 % a reacciones de hipersensibilidad o alérgicas.

Las alertas en las historias clínicas tienen como objetivo evitar reacciones adversas a medicamentos en pacientes que ya han sufrido alguna reacción previa. Sin embargo, la sobredimensión de las mismas origina efectos indeseables, un déficit de fiabilidad de estas y por tanto mayor tendencia al quebrantamiento de las prohibiciones por parte del personal sanitario. Los grupos de fármacos que más alertas originan son los betalactámicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los betalactámicos son la primera opción de tratamiento para una amplia gama de infecciones bacterianas. En los pacientes alérgicos a betalactámicos (no confirmada en el 90 % de los pacientes) el uso de antibióticos alternativos origina mayores efectos secundarios, mayor estancia hospitalaria y aumento de costes sanitarios. Por ello hay un interés creciente en lograr la eliminación de las alertas falsas, lo que se conoce como desetiquetado. En países con déficit de alergólogos se ha propuesto realizar provocaciones directas con amoxicilina (betalactámico), sin pruebas cutáneas previas,

en pacientes con alerta a medicamentos y que tengan bajo riesgo de haber sufrido una verdadera reacción alérgica. Generalmente, esta estrategia se acompaña de un buen nivel de seguridad. Para una mejor estratificación del riesgo, se han desarrollado cuestionarios estructurados que permiten a los médicos no alergólogos indicar provocaciones directas. También se están utilizando herramientas de inteligencia artificial para abordar el problema.

En España, la evaluación de la alergia a la penicilina ha sido tradicionalmente realizada por alergólogos aplicando el enfoque clásico de comenzar por la evaluación clínica, pruebas cutáneas y finalmente administración de dosis progresivas de fármacos a los pacientes.

En pacientes ingresados alérgicos a betalactámicos que precisen de este tratamiento se propone, según un consenso reciente, valorar la historia clínica y evaluar el riesgo de reacción para indicar que se realice provocación directa o con pruebas cutáneas previas. En caso de necesitar un betalactámico se recomienda el uso de aztreonam (0 % de reactividad cruzada) y carbapenems (0,87 % de reactividad cruzada) en pacientes alérgicos a penicilina.

Después de realizar un estudio alergológico con resultado negativo no siempre se logra desetiquetar al paciente completamente, por falta de actualización de las alertas o de sincronía entre los diferentes sistemas asistenciales. También hay resistencia de los pacientes a modificar o eliminar alergias mantenidas durante décadas.

Objetivos

1. Analizar el funcionamiento del sistema de alertas a medicamentos de nuestro hospital, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

2. Describir la efectividad de una intervención alergológica dentro del Programa de Optimización de uso de Antibióticos (PROA-Alergia) que se ha realizado en pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos e ingresados en nuestro hospital, cuando precisan como primera opción usar un antibiótico de esta familia.

Métodos y pacientes

Se utilizaron varias bases de datos para conseguir los objetivos relacionados con el funcionamiento del sistema de alertas de alergia de medicamentos del HUFA.

Se descargaron los registros informáticos que contienen la información sobre la alerta a medicamentos, durante el periodo de 2011 a 2020. Se recogieron de esta descarga los fármacos implicados, servicios que activaron la alerta, sexo y edad de los pacientes, datos de la anulación o modificación de la alerta, así como los quebrantamientos y sus motivos.

Los datos de las alertas se correlacionaron con las prescripciones en el año 2016, de Atención Primaria en Alcorcón y con los resultados de los diagnósticos de alergia a medicamentos realizados en la Unidad de Alergia del HUFA también durante 2016.

Para el estudio de efectividad del PROA-Alergia se realizó un estudio prospectivo y descriptivo de los pacientes valorados a través del programa PROA-Alergia, desde

octubre de 2020 hasta octubre de 2022, en el HUFA. Se analizaron los antibióticos utilizados durante el ingreso, el estudio alergológico posterior y qué alertas se modificaban en la prescripción electrónica (MUP) de la historia clínica de cada uno de estos pacientes, para valorar las consecuencias sobre las alertas en el ámbito de la Atención Primaria.

Se usó la escala PEN-FAST para hacer una estimación del riesgo de una reacción alérgica si se probaba la tolerancia a un betalactámico.

Se realizó el análisis estadístico con los programas Stata 17.0 (Stata®™) y SPSS 29.0 (SPSS®™).

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos del HUFA (código 20/173 y código 22/120) y se siguieron las disposiciones generales de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD).

Resultados

Estudio de alertas de alergia a medicamentos

Durante el periodo 2011-2020 se activaron 15.535 alertas de alergia a medicamentos en el HUFA en 11.723 personas (1,33 alertas por paciente). Un 64,49 % fueron en mujeres. Comparando los datos respecto a los menores de 5 años edad se objetivó que se incrementaba la probabilidad de activación de las alertas de alergia a medicamentos: 1,00868 por cada 5 años (IRR, IC 95 % 1,00865 -1,00870. p<0,001).

Este incremento fue mucho mayor a partir de los 70 años.

Los AINEs fueron los fármacos con más alertas de alergia a medicamentos (36,44 %) y de estos, el mayor porcentaje correspondía a las pirazolonas. Tras los AINES fueron las aminopenicilinas el grupo con mayor número de alertas (26,91 %). Los medios de contraste radiológicos, sulfonamidas y fluoroquinolonas tuvieron porcentajes mucho menores de activación (3-5 %). Los fármacos opiáceos sólo se activaron como alerta en el 2,25 % de los pacientes.

Los servicios clínicos más generalistas (Anestesiología, Medicina Interna, Urgencias o Pediatría), junto con la Unidad de Alergia, activaron con más frecuencia las alertas de alergia a medicamentos (todos los anteriores acumularon el 80 % de las alertas).

Observamos una correlación moderada, en el año 2016, entre el número de alertas de alergia a medicamentos de cada fármaco o grupo farmacológico y el número de prescripciones de cada uno de esos fármacos en Atención Primaria (rho=0,41, p=0,016). También hubo una correlación modesta entre el número de alertas de alergia a medicamentos de cada fármaco con el número de alergias a medicamentos diagnosticadas en las consultas de Alergia del HUFA en el mismo año 2016 (Rho = 0,68 y p<0,0001).

Durante el periodo del estudio 2011-2020 se desactivaron 1.061 alertas de alergia a medicamentos (6,83 % de 15.535 alertas activadas), de media 3 años más tarde de su activación. De estas alertas un 26,91 % eran aminopenicilinas seguidas de los AINEs (18,85 %). El 61,4 % de las desactivaciones fueron realizadas por la Unidad de Alergia.

De las 1.061 alertas anuladas de alergia a medicamentos, se reactivaron 231 (21,77 %) (Un 49,5 % fueron aminopenicilinas y un 36,3 % AINEs).

En el periodo 2015-2020 encontramos 572 quebrantamientos de las alertas a medicamentos que son el 6.8 % de las 8.434 alertas en los años 2015 a 2020. Los motivos del quebrantamiento no aparecían explicados en el 77,5% de los casos.

Estudio PROA-Alergia

Respecto al estudio PROA-Alergia, entre octubre de 2020 y octubre de 2022 se realizaron 115 intervenciones sobre 108 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 75 años (rango de 27-99), 70 pacientes (64,8 %) eran mujeres y el índice de Charlson fue de 5,2 puntos.

Los servicios donde se llevó a cabo la intervención del PROA-Alergia fue en Medicina Interna (n=35, 30,4 %), Urgencias (n=31, 27 %) y Cirugía General (n=12, 10,4 %). El 50 % de las intervenciones se hicieron en las primeras 24 horas tras la petición, generalmente en los 2 primeros días del ingreso. Las indicaciones más frecuentes para el uso de antibióticos fueron la infección respiratoria (n=33, 29 %), infección abdominal (n=24, 21 %) y urinaria (n=22, 19 %) y los antibióticos más prescritos antes de la intervención fueron fluoroquinolonas (n=37, 34 %), aztreonam (n=27, 24 %) y linezolid (n=18, 16 %). Los antibióticos más solicitados por los infectólogos para valorar su tolerancia fueron amoxicilina-clavulánico, (n=27, 24 %), piperacilina-tazobactam, (n=27, 24 %), meropenem (n=27, 24 %) y ceftriaxona (n=9, 8 %).

El tipo de reacción alérgica que con mayor frecuencia referían los pacientes fue la

reacción cutánea (urticaria o exantema) (n= 56, 52 %), seguido de la anafilaxia (n=11, 10%) y el síncope (n=3, 3 %). Quince pacientes (14 %) referían efectos secundarios derivados de los antibióticos. En la mayoría de los casos (n=79, 73 %) el tiempo desde la reacción alérgica hasta la realización del PROA-Alergia era mayor de 20 años.

Tras realizar la intervención PROA-Alergia, 103 pacientes (95 %) toleraron el antibiótico betalactámico indicado por los infectólogos, de ellos 94 (87 %) tras pruebas cutáneas y provocación y 9 (8 %) por una historia clínica negativa (76 pacientes -73,7 %- tuvieron un PEN-FAST igual o menor a "2", lo que significa un riesgo de reacción menor del 5 %). Un paciente (0,9 %) estaba ya previamente diagnosticado por provocación positiva en la consulta de Alergia y 3 pacientes (3 %) tuvieron el estudio positivo por pruebas cutáneas o provocación.

De los 108 pacientes valorados por el PROA se consiguió desetiquetar a 57 (53 %), de los cuales en 19 (18 %) el desetiquetado fue parcial (sólo se confirmó tolerancia a cefalosporinas o carbapenems). De los pacientes desetiquetados totalmente en el hospital, sólo a un 34,48 % le aparecía retirada la etiqueta de alergia a betalactámicos en la historia clínica de Atención Primaria.

En cuanto al consumo de antibióticos, tras el PROA se redujo el número de antibióticos de 1,72 a 1,12 de media diaria. Esto supuso una reducción del gasto farmacéutico de 16,76 euros a 7,96 euros diarios. Tras la intervención se redujo la prescripción de fluoroquinolonas (del 60,08 % al 35,29 %), así como de macrólidos y glucopéptidos.

Conclusiones y proyectos futuros

El sistema de alertas de alergia a medicamentos de nuestra institución refleja ampliamente la distribución de los principales fármacos causantes de alergia a medicamentos y el consumo de diferentes fármacos en la población general, pero con una gran falta de especificidad y por tanto de muchos falsos positivos.

Respecto al programa de optimización del uso de antibióticos (PROA), nuestro estudio demuestra que la integración de Alergia en el grupo PROA permite de forma segura una mayor prescripción de antibióticos betalactámicos de primera elección (95 %) en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección. Los resultados obtenidos (95 % de estudios negativos) apoyan la hipótesis de que muchos pacientes están sobrediagnosticados de alergia a betalactámicos y que la gran mayoría se beneficiarían de esta u otra intervención para retirar la etiqueta de alergia a la penicilina, si procede.

Dado el moderado porcentaje de desetiquetado en nuestra serie (46 %), con un porcentaje alto de no asistencia a las consultas programadas, nos hace plantearnos para el futuro estrategias más sencillas, usando cuestionarios validados con los que logremos el desetiquetado más rápidamente y con menos visitas, sobre todo en los pacientes de bajo riesgo.

Los pacientes que deberían ser valorados prioritariamente para el desetiquetado son los tratados con aztreonam, pacientes obstétricas, pendientes de cirugía o pacientes inmunodeprimidos.

Hemos identificado dificultades para conseguir un sistema de alertas fiable: Las alertas

son activadas por personal sanitario heterogéneo y con diferente nivel formativo. Las alertas raramente se actualizan o se desactivan, se arrastran notas de episodios anteriores al estudio de medicamentos, hay falta de sincronización de las historias clínicas electrónicas, resistencia o miedo de los pacientes a perder la alerta, pacientes sin posibilidad de ser estudiados por malas condiciones basales que les permitan acudir a consultas y finalmente gran número de pacientes afectados que rebasan las posibilidades hasta de las Unidades de Alergia con más recursos.

Para mejorar la identificación de las alertas, actualmente, en colaboración con la Facultad de Informática de la Universidad Rey Juan Carlos, se está desarrollando un algoritmo de procesamiento de lenguaje natural a partir de las notas clínicas, informes de alta o de seguimiento de los pacientes que han pasado por las consultas de alergia.
Este proyecto cuenta con el soporte económico de una beca de la Fundación de la Sociedad Española de Alergia (SEAIC) (convocatoria 2020).

Palabras clave:

Alertas, Alergia a medicamentos, Betalactámicos, Desetiquetado, Hospitalización, “Overriding”, PROA.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a medicamentos se definen, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como cualquier efecto perjudicial y no intencionado producido por un fármaco que ocurre a las dosis utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento[1].

Las reacciones adversas a medicamentos suponen un problema de toxicidad y de morbimortalidad importante, pueden afectar a la décima parte de la población mundial y hasta al 20 % de los pacientes hospitalizados, correspondiendo el 10 % de estas a reacciones de hipersensibilidad también llamadas alérgicas[2,3].

Los efectos secundarios, interacciones o toxicidad propia de los fármacos, pueden contribuir a la mortalidad de pacientes hospitalizados hasta en un 22 %[4]. Estas reacciones adversas aparecen en diferentes porcentajes según el grupo de fármacos implicados. En los antiinflamatorios pueden aparecer en el 1,7 %, de las prescripciones (siendo un 20 % reacciones alérgicas)[5] y en el caso de los betalactámicos pueden aparecer en el 7,8 % de las prescripciones (un 50 % reacciones alérgicas)[5].

Las reacciones alérgicas son idiosincráticas, impredecibles y habitualmente no dependen de la dosis[1]. Ante la aparición de una reacción alérgica se recomienda no volver a administrar el fármaco implicado y por ello es importante que quede consignado en la historia clínica como una alerta de alergia a medicamentos. La recogida de las reacciones adversas a medicamentos es una práctica habitual en las historias clínicas de los pacientes para evitar que el medicamento que ha causado problemas se vuelva a administrar o al menos, si este es necesario, se valore el riesgo-beneficio de que el paciente vuelva a recibir dicho medicamento.

1.1. Sistemas automáticos de alerta

En la historia clínica electrónica existen diferentes sistemas de alertas ligados a las prescripciones electrónicas (CPOE: Computerized Physician Order Entry en inglés) y coordinados con sistemas que guían en la decisión (CDSS: clinical decision support system en inglés[6].

El sistema consiste fundamentalmente en que ante una prescripción de un medicamento, el sistema de apoyo a la decisión informa al prescriptor si ese medicamento tiene una alerta activa, ya sea por una alergia medicamentosa o cualquier otra situación que ponga al paciente en peligro de una reacción adversa[7].

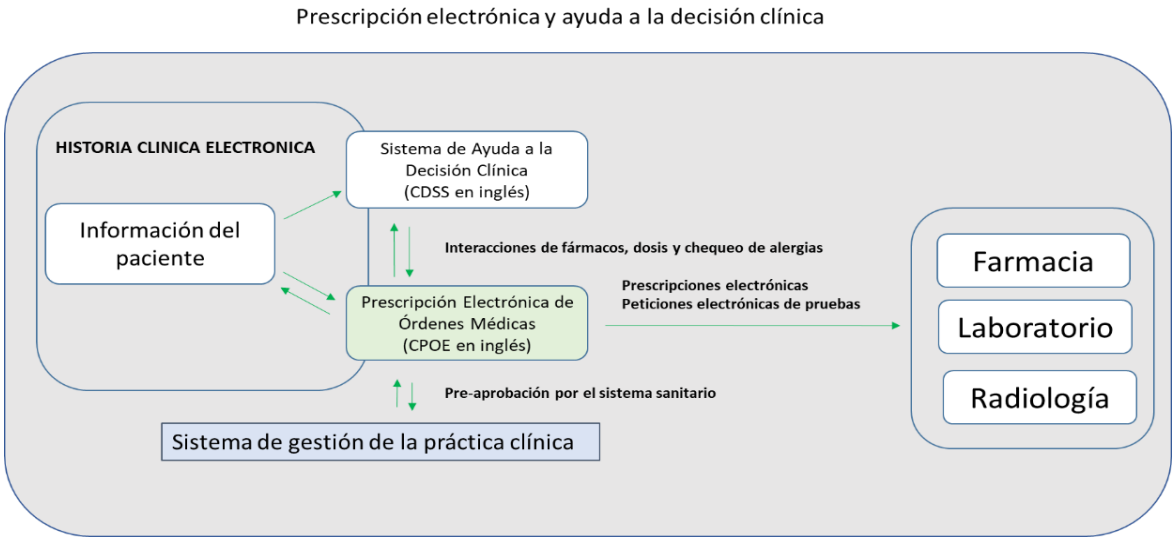


Figura 1. Sistema de ayuda a la prescripción (CDSS).

En las últimas décadas, se ha demostrado que los sistemas CPOE integran datos, ahorran tiempo, aumentan el cumplimiento y reducen los errores. Bates y cols. encontraron una reducción del 56 % en los errores de medicación debido a alergias conocidas, al reducir la re-administración de un medicamento con sospecha de ser responsable de una reacción alérgica previa, tras vincular la entrada de una orden digital del prescriptor con un soporte de decisión clínica (CDSS) que tiene información sobre alertas o interacciones medicamentosas[7–11].

1.1.1. Arquitectura (sistemas automáticos de detección, ayuda a la prescripción)

El sistema automático de alertas a medicamentos es parte de los sistemas de prescripción electrónica, forma parte de la historia clínica electrónica y está diseñado como una herramienta de ayuda a la prescripción.

1.1.1.1. Ventajas

Este sistema automático envía avisos cuando se realiza una prescripción sobre una incompatibilidad entre fármacos, duplicidad de dosis, interacciones entre medicamentos, si hay que ajustar dosis por insuficiencia renal, y finalmente recordatorios de posibles reacciones alérgicas cuando se prescribe un medicamento al que el paciente tiene activada una alerta de alergia a ese medicamento o al grupo farmacológico al que pertenece. Esta alerta en respuesta a cualquier prescripción potencialmente peligrosa para los pacientes debería, al menos, alertar al prescriptor para reconsiderar el uso de este fármaco.

Estos sistemas han mejorado la seguridad de los pacientes. Bates y cols.[11] informaron que cuando se utilizaron estos sistemas, se observaba una disminución de 10,7 a 1,1 eventos por cada 1.000 pacientes-día.

1.1.1.2. Desventajas y debilidades

Sin embargo, han surgido problemas tras la utilización de estos sistemas de alertas automatizadas una vez que se ha generalizado el uso de la historia clínica electrónica. Nos referimos más concretamente a la activación de las alertas cuando el paciente es o dice ser alérgico a algún fármaco, declaraciones que en la mayoría de los casos tienen un bajo porcentaje de una alergia verdaderamente confirmada (3-20 %), como se demuestra tras realizar una valoración alergológica en unidades de Alergia[12–15]. El etiquetado incorrecto puede producir efectos indeseables, descritos con frecuencia en

el caso de la alergia a la penicilina, donde el uso de antibióticos alternativos es causa de mayor morbilidad, mayores efectos tóxicos y mayor gasto sanitario para los sistemas de salud[7,16–22].

No obstante, estos sistemas tienen otros problemas asociados que Laura Legat y cols.[23] en una revisión sistemática resumen en:

El primer hallazgo clave de su investigación es la documentación incompleta, inexacta, heterogénea, inconsistente, poco predictiva o ambigua de la información de alergia a medicamentos[6,23] en los registros médicos de los pacientes. El registro preciso y completo de la información sobre la alergia a medicamentos en la historia clínica electrónica es esencial para el buen funcionamiento de CDSS en la detección de la alergia a medicamentos. Un problema recurrente, descrito en la literatura, es la ausencia de información documentada sobre la alergia de los pacientes, que puede interpretarse de dos maneras: el paciente no tiene alergias conocidas o el paciente tiene una alergia a alguna sustancia que aún no se ha documentado en el registro del paciente. Por lo tanto, la ausencia de cualquier alergia medicamentosa conocida también debe documentarse en la historia clínica electrónica.

La información de alergia a medicamentos desactualizada o inexacta en la historia clínica electrónica también plantea problemas importantes.

El segundo hallazgo clave es la ausencia de una terminología estándar aceptada para la documentación estructurada de la información sobre alergias[24,25]. El uso de varios sistemas normalizados para recoger la información como Anatomical Therapeutic

Chemical (ATC), ICD, NDF-RT, RxNorm y SNOMED CT está recogido en la literatura, pero las publicaciones sólo facilitaron información limitada sobre la forma exacta de implementación o integración de estos sistemas de codificación. Una evaluación de las terminologías por Bernstein[26] mostró que actualmente la combinación de RxNorm y SNOMED CT es la que proporciona más criterios para codificar las alergias medicamentosas. El uso de texto libre, para documentar la información de la alergia a medicamentos en la historia clínica electrónica, debería estar desaconsejado debido a las dificultades para usar los CDSS, a no ser que haya investigaciones que lo hagan posible. Por otra parte, en algunos sistemas sólo se permite introducir un medicamento específico y en otros se permite introducir grupos farmacológicos[6]. Se requiere el uso de una terminología estándar para el intercambio codificado de información sobre alergia a medicamentos entre instituciones a nivel nacional e internacional para crear reglas de decisión intercambiables basadas en esa terminología estándar. Los gobiernos tienen un papel importante en el suministro de terminologías estandarizadas en los idiomas nacionales oficiales. Es posible que se requiera la implementación de políticas y reglamentos para respaldar el uso efectivo de los estándares de codificación en la práctica clínica habitual.

El tercer hallazgo clave es que todos los CDSS que se estudiaron para la detección de alergia a medicamentos son sistemas basados en un conocimiento que requiere revisiones sobre los fundamentos de las reglas que se usan para mantener los CDSS actualizados. Idealmente, los usuarios finales y los desarrolladores de programas deberían trabajar juntos para revisar regularmente los registros de alertas y las reglas

de decisión para reducir el riesgo de fatiga de las alertas. Este es un proceso continuo y no "*lo hago una vez y listo para siempre*". El conocimiento interno desde los hospitales del funcionamiento de las alertas como las reglas que usan los proveedores de estos sistemas, apoyan sus normas en el repaso de la literatura, y ambas tienen sus ventajas y desventajas. El desarrollo de las alertas por parte del personal de las instituciones garantiza la flexibilidad, lo que lleva a una especificidad de alerta potencialmente mayor[27], pero requiere un esfuerzo sustancial para desarrollar y mantener las reglas. Se puede comprar fácilmente un sistema de reglas puestas a disposición de los hospitales-clientes a través de un proveedor, pero hay menos flexibilidad cuando se trata de cambiar las reglas de decisión. El usuario final depende del proveedor para las actualizaciones, pero la responsabilidad del mantenimiento recae en el vendedor. Una tercera posibilidad es la implementación de un sistema híbrido que combina una base de reglas comerciales con refinamientos de contenidos definidos internamente.

El cuarto y último hallazgo clave es la constante baja especificidad de las alertas de alergia a medicamentos[9,12,28,29]. Esto sigue siendo un problema importante ya que causa altas tasas de no seguimiento o quebrantamiento, es debido al fenómeno de "fatiga" o" cansancio" en el seguimiento de las alertas[27]. Los investigadores han intentado abordar el problema de la fatiga de las alertas proporcionando apoyo en la decisión a demanda y personalizando el soporte de decisión individualizándolo por prescriptor[7]. Otra opción es desactivar ciertas alertas, por ejemplo, observando las preferencias personales del profesional sanitario que puede decidir no recibir más que un tipo particular de advertencias. Sigue siendo difícil encontrar un buen equilibrio entre reducir el exceso de

alertas y mantener la seguridad del paciente a un alto nivel.

Por lo tanto, una base de reglas fija puede no ser siempre apropiada; más bien, un CDSS adaptativo respaldado por un modelo de riesgo predictivo puede ser más útil. Tener en cuenta los factores contextuales, como parte de las reglas de CDSS, puede ayudar a aumentar la especificidad de las alertas por alergia a medicamentos y reducir su tasa de quebrantamiento. Esta estrategia se ha aplicado con éxito para aumentar la especificidad de las alertas[27].

1.2. Dinámicas de uso

1.2.1. Seguimiento de las alertas

1.2.1.1. El papel de las Unidades de Alergia en las alertas de alergia a medicamentos de las historias clínicas electrónicas

Resulta curioso la escasa participación de los médicos especialistas en alergia (alergólogos) en la generación del conocimiento, en el desarrollo y posterior análisis de las alertas de alergia a medicamentos, en los sistemas integrados de prescripciones electrónicas (CPOE) coordinados con sistemas de ayuda a la prescripción (CDSS), máxime cuando estos pacientes con alertas son valorados por alergólogos y muchas de estas alertas son activadas, descartadas o confirmadas por ellos. Las aportaciones al conocimiento en este campo se han realizado sobre todo desde el área de la Fármaco-Epidemiología y de la Informática.

Esto explicaría alguna de las siguientes observaciones tras el repaso de la literatura, tales como:

- La confusión entre efectos adversos y alergia a medicamentos[12], tendiendo a englobar en las reacciones alérgicas cualquier efecto adverso producido por medicamentos cuando sólo esta es responsable aproximadamente de una décima parte de las alertas.

- Los alergólogos que activan alertas de alergia a medicamentos, tras los estudios realizados, no hacen un seguimiento (ni siquiera para el mismo hospital y sistema de historia clínica electrónica). No se revisa si los médicos u otros sanitarios que tienen que seguir esas alertas las cumplen de forma correcta y ajustada a la situación real del paciente. En muchas ocasiones al paciente se le sigue considerando alérgico a pesar de haberle realizado un estudio en el que se descarta la alergia.

- No queda claro si para los sanitarios en general es diferente el seguimiento o la fiabilidad de una alerta ya esté activada por un alergólogo, otro médico de otra especialidad u otros sanitarios porque cualquier sanitario puede activar una alerta sin que esté realmente confirmada o sea más o menos probable su existencia.

- Se ha observado que el seguimiento de la alerta es más fácil cuando se aplica a la alerta de un único medicamento (por ejemplo, el ibuprofeno o la amoxicilina) que a una familia de medicamentos relacionados estructuralmente (por ejemplo, los AINEs del grupo aril-propiónico a la que pertenece el ibuprofeno o a los betalactámicos a los que pertenece la amoxicilina[7].

- Tampoco se ha realizado de forma específica seguimiento de la alerta a betalactámicos o AINEs, dos familias de amplio uso y con una conocida fuente de frecuentes reacciones alérgicas, cuyo manejo posterior puede llegar a ser complejo.

- La interpretación por otros profesionales de los informes de alergia a medicamentos hechos por alergólogos puede no ser correcta. En ocasiones hay profesionales de otras áreas que "informe en mano" acuden a la Unidad de Alergia a solicitar una explicación o interpretación del informe del paciente.

- No se conoce si los alergólogos activan más alertas que otras especialidades y si cuando las activan generan un mayor o menor número de restricciones medicamentosas (número de medicamentos o familias farmacológicas de medicamentos prohibidos por paciente).

- Se desconoce también si la gravedad o la naturaleza de las reacciones (inmunológicas o no) influye en el seguimiento de las alertas[7].

- Si las alertas sufren retiradas y reposiciones a lo largo del tiempo y cuál es la influencia de los informes de las unidades de Alergia en la retirada o reposición de una alergia antigua a medicamentos[7,9]. Según el estudio de Rimawi y cols.[30], en algo más de un tercio de los pacientes con estudio negativo de alergia a penicilina, las alertas a penicilina se volvieron a reactivar en el año siguiente.

- No sabemos en nuestro entorno cuántos pacientes en los que se ha eliminado una alerta de alergia a medicamentos, reciben de nuevo ese medicamento (ya autorizado) ni, entre los que no reciben ese medicamento, cuántos se habían negado a

recibir el medicamento del que se ha retirado la alerta. En algunos estudios el porcentaje de los pacientes que rechazan recibir un antibiótico betalactámico del que se ha retirado la alerta, tras un estudio negativo de alergia a medicamentos, llega hasta el 50 %[17,31–33].

1.2.1.2. Porcentaje de pacientes que mantienen alertas de alergia a medicamentos en los sistemas informáticos de los hospitales

No se conoce bien si todos los países mantienen un porcentaje similar de alertas de alergia a medicamentos en sus sistemas informáticos. Esto puede estar influido por cómo es la declaración de las alertas en diferentes países. Por ejemplo, en EE. UU. existe una sobre-declaración de alertas por alergia a compuestos opiáceos[34], que en la gran mayoría de los casos son efectos colaterales o secundarios de los mismos y no reacciones alérgicas a medicamentos. Esta sobre-declaración de alergia a opiáceos no parece que exista en otros países fuera de EE. UU. En la declaración de alertas influyen los medicamentos o familias farmacológicas que más alertas medicamentosas originan, si se registra cualquier tipo de reacción o mayoritariamente sólo reacciones alérgicas medicamentosas, y si la fatiga del prescriptor ante las alertas se produce en el mismo porcentaje y con los mismos medicamentos.

1.2.2. Anulaciones de las alertas

A pesar de que muchas alertas de alergia a medicamentos pueden cambiar a lo largo de la vida de los pacientes o no están realmente confirmadas, las alertas no se actualizan correctamente en los sistemas de prescripción o historia electrónica. Por ejemplo, en la publicación de Norton se describe que las alertas persistían o se re-documentaban

de nuevo en el 36-49 % de los casos después de constatar que la etiqueta de alergia al medicamento no era cierta tras un estudio negativo[35]. La mayoría de los estudios sobre el mal uso de los sistemas electrónicos de alertas de medicamentos en los hospitales y el cansancio de las alertas proceden de EE. UU. y existen pocos estudios que evalúen el uso de estos en los hospitales europeos.

Las anulaciones o modificaciones de las alertas deberían producirse tras el estudio alergológico o tras evidenciar que el paciente tolera el fármaco sobre el que había sospecha de reacción previa. Esto sería lo que llamamos desetiquetado y que se abordará en apartados posteriores del documento.

1.2.3. Quebrantamiento de las alertas

A pesar de la existencia de las alertas, se cometen errores en muchos centros sanitarios (hospitales o centros de salud), donde se prescriben medicamentos en los que hay un diagnóstico previo o sospecha de alergia a medicamentos. En el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento puede producirse un error en la medicación que toma el paciente, lo que puede tener consecuencias adversas, por ejemplo, cuando se administra un medicamento a un paciente con una alergia documentada para este medicamento en particular. Ignorar la alergia a medicamentos de un paciente es un error común, cerca del 21% de los errores de prescripción en un hospital[36].

Se estima que el 12 % de los errores de medicación se deben a una falta de comprensión

de las alergias a los medicamentos y el 8-13 % de los errores de medicación se podrían prevenir si la alergia estuviese bien documentada en el momento en que se prescribe un medicamento. El 76 % de estos errores se producen porque los prescriptores no conocen el historial de alergia de los pacientes y el 6 % porque los médicos infravaloran el riesgo de alergia a algún fármaco al existir reactividad cruzada con otros del mismo grupo farmacológico[36,37].

Puede haber diferencias en las razones por las que se quebrantan las alertas, en cómo usan los distintos colectivos los sistemas de alertas (especialistas médicos diferentes, médicos en diferente escalón formativo, enfermeros ...).

Estos errores en parte pueden ser debidos al fenómeno del cansancio o fatiga de los médicos prescriptores con respecto a las alertas. Los médicos son conscientes de que muchas de las alertas de alergia a medicamentos en los sistemas hospitalarios son la mayor parte de las veces incorrectas, por lo que se dejan de tener en cuenta. Aunque se activen de forma repetida, no reflejan la realidad de los pacientes y directamente se ignoran o se quebrantan. En revisiones sistemáticas, el quebrantamiento de las alertas osciló entre el 46,2 % y el 96,2 %[27,37–40]. Como efecto colateral, este quebrantamiento va acompañado de un aumento de reacciones adversas de hasta el 11,5 % frente al 0,6 % cuando no se quebranta la alerta[27].

En el estudio de Hunteman[37] se midió, a lo largo de un mes en pacientes hospitalizados, si en el momento de la prescripción se activaba alguna alerta de alergia a medicamentos. Esto ocurrió en el 1,3 %, de las prescripciones. Posteriormente, se comprobó que en

el 97 % de los casos la alerta fue obviada por diferentes causas: el paciente toleraba previamente la medicación (49 %), el beneficio potencial superaba al riesgo (29 %), y la medicación era terapéuticamente apropiada (24 %). También hubo razones no explicadas en un 8 % de los quebrantamientos.

En otros casos, el quebrantamiento de la alerta era intencionado debido a que el paciente había tolerado ese fármaco con anterioridad, a pesar de que constaba una alerta al mismo en su historia clínica[41]. En este caso se consideró un quebrantamiento apropiado.

Aunque sólo una minoría (0,25 %) de los errores de medicación da como resultado un evento farmacológico adverso, se estima que 1.100 personas murieron en Inglaterra y Gales en 2001 como resultado de errores de medicación o reacciones adversas a los medicamentos[26,37,42]. Las reacciones alérgicas representan una causa importante de reacciones adversas medicamentosas evitables causadas por errores de prescripción. Estos errores no son causa de altos porcentajes de reacciones adversas ya que los estudios publicados[43,44] concluyen que únicamente un 3-20 % de los pacientes tienen una alerta de alergia a medicamentos que es real.

1.2.4. Justificación de la necesidad de mantener alertas de alergia a medicamentos

La importancia de disponer de alertas que eviten nuevas reacciones adversas en pacientes que ya han tenido previamente alguna, justifica el uso de las alertas a medicamentos[45,46]. En una serie recogida sobre pacientes ingresados, en el 2,2 % de los

mismos aparecen nuevas reacciones de hipersensibilidad, principalmente con manifestaciones cutáneas, siendo la primera causa la amoxicilina (51,4 reacciones por 1.000 pacientes expuestos)[47].

Aun así, las reacciones alérgicas graves son muy infrecuentes: la anafilaxia supone el 3 % de las reacciones a fármacos documentadas en registros electrónicos en EE. UU.[26].

Bates y cols.[11] y Classen y cols.[48] estimaron que cada evento adverso relacionado con un fármaco acababa en un incremento de la estancia hospitalaria de 2,2 y 1,7 días, respectivamente.

Este riesgo de efectos adversos justifica la existencia de etiquetas, no obstante, las etiquetas, aunque están pensadas para proteger a los pacientes de futuras reacciones adversas, no están exentas de efectos indeseados.

Analizando más específicamente la alergia a la penicilina, Macy y cols.[49], demostraron que, en los Hospitales de la Fundación Kaiser en el sur de California sobre unos 450.000 pacientes hospitalizados en un periodo de 3 años, 51.000 tenían la etiqueta de alergia a penicilina. Dicha etiqueta suponía 0,59 días adicionales de hospitalización (IC 95 % 0,47-0,71) que resultaron en un sobrecoste adicional de 1.252,9 dólares en el año 2012.

Finalmente, un problema importante es que el uso de medicación alternativa, por una falsa alergia medicamentosa, es causa de mayor morbilidad, mayor aparición de efectos tóxicos y mayor gasto sanitario[14].

1.3. RESUMEN DE LAS ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a medicamentos suponen un problema de toxicidad y de morbimortalidad importante, correspondiendo el 10 % a reacciones de hipersensibilidad o alérgicas[2].

Los sistemas de ayuda a la prescripción incorporan las alertas a fármacos y tienen como objetivo el evitar reacciones adversas a medicamentos en pacientes que ya han sufrido alguna reacción previa. Sin embargo, la activación de estas por motivos no debidamente justificados (por ejemplo, confusión entre efectos adversos y alergia a medicamentos), la falta de actualización o la no eliminación, cuando se comprueba la tolerancia al fármaco causante de la alerta, originan una sobredimensión de las mismas no exenta de efectos indeseables. El sobrediagnóstico de las alertas origina un déficit de fiabilidad de estas y por tanto más tendencia al quebrantamiento de las prohibiciones por parte del personal sanitario, lo que se conoce como fatiga de la prescripción[36]. Los grupos de fármacos que más alertas originan son los betalactámicos y AINEs.

La mayoría de los estudios proceden de EE. UU. y no hay muchos datos sobre el comportamiento de las alertas en la historia clínica electrónica en nuestro entorno. Las aportaciones al conocimiento en este campo se han realizado, sobre todo, desde el área de la Fármaco-Epidemiología y de la Informática. No se conoce mucho sobre la participación de los alergólogos en la activación, modificación o anulación de las alertas,

tampoco si activan más alertas que otras especialidades y si son más fiables que las activadas por otros sanitarios.

En cuanto a la dinámica de las alertas, una vez activadas, no se hace un seguimiento sobre si la alerta sigue siendo adecuada a lo largo del tiempo. Es poco probable que las alertas se anulen a lo largo del tiempo, en ocasiones ni siquiera cuando se realiza un estudio alergológico que resulta negativo. Incluso, una vez anulada una alerta, ésta se puede volver a activar hasta en un tercio de los pacientes[30].

A pesar de la existencia de las alertas, se cometen errores en muchos centros sanitarios (hospitales o centros de salud), donde se prescriben medicamentos en los que hay un diagnóstico previo o sospecha de alergia a medicamentos. Ignorar la alergia a medicamentos de un paciente es un error común, cerca del 21 % de los errores de prescripción en un hospital[36].

Estos errores no son causa de altos porcentajes de reacciones adversas ya que los estudios publicados concluyen que únicamente un 3-20 % de los pacientes tienen una alerta de alergia a medicamentos que es real[43,44].

La importancia de disponer de alertas que eviten nuevas reacciones adversas en pacientes que ya han tenido alguna previa, justifica el uso de las alertas a medicamentos que, aunque están pensadas para proteger a los pacientes de futuras reacciones adversas, no están exentas de efectos indeseados.

2. MORBI-MORTALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS A BETALACTÁMICOS

La alergia a medicamentos puede llegar a producir una gran morbilidad y presentarse con gran prevalencia. En un estudio realizado por la Red Europea sobre Alergia a Medicamentos y el grupo de interés de alergia a medicamentos (ENDA), de la Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica (EAACI), el 10 % de los padres informaron que su hijo era alérgico a un medicamento[43]. Un estudio, en un hospital terciario universitario de Chicago, informó de una prevalencia de alergia a medicamentos del 25 % en la población adulta [50]. Estos resultados están, sin embargo, sobrevalorados, pero sí hablan de la magnitud de problema. En un hospital general en Singapur la incidencia estimada de alergia a medicamentos fue de 4,2 por 1.000 hospitalizaciones (IC 95 % 2,93-5,46) y la mortalidad estimada atribuible a la alergia a medicamentos fue de 0,09 por 1.000 hospitalizaciones (IC 95 % 0,06-0,12)[51].

Las reacciones adversas por fármacos son las responsables de un 3 % de los ingresos hospitalarios[52]. Las reacciones por hipersensibilidad suponen un 10-20 % del total de las reacciones adversas y un 8 % de la población refiere ser alérgica a algún medicamento[5,53].

Entre los medicamentos implicados más frecuentemente en las causas de reacciones alérgicas a medicamentos se encuentran los betalactámicos y los AINEs.

La alergia a betalactámicos o su etiquetado es causa de comorbilidades, resistencias bacterianas y aumento del gasto sanitario.

Todo ello ha generado una gran cantidad de publicaciones en los últimos 10-15 años que han dado a conocer la importancia del problema y las soluciones o intervenciones que se han articulado, tanto más importante por cuanto es probable que el 95 % de estos etiquetados y alertas sean falsos.

2.1. Alergia a la penicilina y alertas de alergia a la penicilina

Entre el 35,7 % y el 50 % de pacientes hospitalizados en Escocia y EE. UU. respectivamente reciben al menos un ciclo de antibiótico durante el ingreso[54]. En España en 2023, según el estudio EPINE (Estudio epidemiológico transversal de prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria) el 46 % de los pacientes hospitalizados reciben algún antibiótico estando ingresados[55]. Los antibióticos betalactámicos son la primera opción de tratamiento para una amplia gama de infecciones bacterianas[56]. Por otro lado, los antibióticos betalactámicos también son los fármacos más comunes que desencadenan reacciones alérgicas[56,57]. Aunque la prevalencia de alergia a betalactámicos es de alrededor del 10 % o menos en la población general[49,57], las reacciones anafilácticas son bastante infrecuentes. La incidencia actual de la anafilaxia a la penicilina es baja; en una revisión reciente la anafilaxia confirmada tiene una incidencia de 1 por cada 255.000 exposiciones orales y

1 por cada 124.000 parenterales. Es relevante señalar que no se identificó ninguna muerte por anafilaxia asociada a la penicilina en una cohorte de más de 37 millones de pacientes-año en California (2009-2017)[58,59].

Estudios recientes en Dinamarca y EE. UU. con un gran número de pacientes mostraron que el 10-12 %[60,61] respectivamente de pacientes hospitalizados tenían la etiqueta de alergia a penicilina en las historias clínicas. En España el dato publicado es menor, oscilando entre el 1,13-2,63 % los pacientes ingresados etiquetados de alergia a la penicilina[18,62] y en Portugal son un 0,9 %[63].

En otro estudio realizado en el Reino Unido en población general se estimó en un 5,9 % el porcentaje de alergia a penicilina[64].

Con toda esta información se puede concluir que la prevalencia real de alergia a betalactámicos no se conoce con exactitud ya que los estudios publicados varían en la metodología empleada. Hay una gran diferencia en la prevalencia publicada en diferentes países del mundo y en los diferentes niveles asistenciales.

Por ello nos detendremos, de forma más concreta, en esta introducción en la alergia a betalactámicos y sus etiquetados.

2.2. El problema del excesivo etiquetado de alertas de alergia a betalactámicos (el sobrediagnóstico)

Se ha observado que entre el 70-95 % de los pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos no tienen una verdadera alergia pudiendo tolerar estos antibióticos[15,65].

El etiquetado incorrecto de alergia a betalactámicos conduce a la utilización de regímenes antimicrobianos inapropiados o subóptimos, aumentando el riesgo de resistencias bacterianas (por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Enterococcus* resistente a la vancomicina)[66] y aumenta la frecuencia de infecciones causadas por *Clostridioides difficile*[49,67]. También se ha observado que el uso de antibióticos alternativos puede suponer un tratamiento más largo y una estancia hospitalaria más prolongada[18], que perjudican a los pacientes y aumentan los costes para el sistema de salud pública[68].

Desafortunadamente, el etiquetado erróneo de alergia a betalactámicos es muy común. La mayoría de los pacientes subsidiarios de valoración de una alergia a betalactámicos no tienen una verdadera alergia a la penicilina. Muchos estudios han demostrado que hasta el 90 % de los pacientes refieren buena tolerancia a betalactámicos después de realizar pruebas de diagnóstico de alergia[14,15,17].

2.3. El desetiquetado

Los pacientes que refieren una reacción con un fármaco son etiquetados de alérgicos al fármaco o a un grupo de fármacos relacionados. Esta etiqueta aparece en las historias clínicas de los pacientes, independientemente de si se ha hecho un estudio alergológico o no que confirme la reacción. Cuando los pacientes son estudiados, si el estudio es negativo hay que proceder al "desetiquetado" del paciente para que ya no conste

la alerta en su historia clínica y se pueda administrar de nuevo, el medicamento prohibido previamente, si fuera necesario. Hay muchos casos en los que a pesar de que el estudio alergológico sea negativo no se retira la etiqueta de ser alérgico y el paciente se sigue considerando como tal, a efectos de prescripciones posteriores.

Estudios recientes han demostrado que las iniciativas de eliminación de etiquetas de alergia a betalactámicos, cuando los estudios alergológicos realizados son negativos, han logrado ahorrar costes tanto para pacientes hospitalizados como ambulatorios en EE. UU. y Europa. Estos estudios también han concluido que el coste que supone realizar el estudio alergológico es menor que el que se originaría si el paciente alérgico ingresara o recibiera antibióticos alternativos durante los 5 años posteriores al estudio[19]. Por todo esto para lograr un desetiquetado óptimo es recomendable una colaboración multidisciplinar, en especial para el estudio de los antibióticos betalactámicos, promoviendo que los pacientes puedan acceder al estudio alergológico[22].

En ocasiones, tras realizar un estudio alergológico con resultado negativo, no se logra desetiquetar al paciente por falta de actualización o sincronía de los diferentes sistemas informáticos en los niveles asistenciales. También existe resistencia por parte de los pacientes, ante estudios negativos, a modificar o eliminar alergias mantenidas durante décadas. En una publicación que mostraba un seguimiento a 10 años Warrington y cols.[33] describieron que más del 50 % de los pacientes estudiados sólo con pruebas cutáneas seguían evitando penicilinas, un porcentaje mayor que los estudiados de forma más completa con pruebas cutáneas y provocación oral durante 5 días.

En otro artículo publicado se encontró que sólo en 64 de 182 pacientes (35,16 %) usaron betalactámicos a pesar de que habían sido estudiados con pruebas cutáneas y con buena tolerancia en la provocación oral[31].

También la cohorte de Macy and Shu[68] mostró que sólo el 1,3 % de los 308 pacientes estudiados fueron realmente alérgicos a penicilina, aunque más del 12 % de ellos mantenían activa la alerta de penicilina tras el periodo de seguimiento.

El estudio de Lachover-Roth[69] profundiza en las razones para el no seguimiento del desetiquetado cuando el paciente ha sido estudiado y se descarta alergia a penicilina. Se realizó un seguimiento de las historias clínicas y se hizo una encuesta telefónica a los 654 pacientes en los que el estudio alergológico fue negativo, 132 pacientes (30 %) no usaron penicilinas. De estos 132 pacientes, 103 pacientes alegaron para no tomar penicilina la falta de indicación de tratamiento antibiótico (63,2 %). Otros 163 pacientes de los 654 entrevistados, 60 (36,8 %) rechazaban el uso de penicilina. El motivo que dieron el 17 % fue la falta de confianza en que el consumo de penicilina fuera seguro para ellos y el 10 % no entender adecuadamente el estudio realizado. Otra razón fue el rechazo del médico de familia a prescribir penicilinas. Por otra parte, los autores revisaron las historias clínicas de los pacientes de la cohorte y encontraron que el 51,37 % de los que completaron el estudio alergológico mantenían a posteriori la etiqueta de alergia a penicilina.

El metaanálisis de Cooper[54] sobre este tema ofreció resultados dispares y gran diferencia entre los estudios individuales analizados. Encontraron que entre un 33 % y un 85 % de los pacientes estudiados por alergia a penicilina tenían una etiqueta correcta y actualizada de la alergia a fármacos.

En otras ocasiones, ni siquiera se realiza un estudio a los pacientes cuando está indicado; incluso no se remiten a las unidades de Alergia pacientes con reacciones medicamentosas sospechosas de ser alérgicas, lo cual puede explicarse por desconocimiento de la transcendencia a medio y largo plazo de estas reacciones, al minimizarse el problema que supone tener estas etiquetas. Otras veces los pacientes no son remitidos para estudio por la mala situación basal de los mismos (pacientes mayores, dependientes, con comorbilidades importantes, institucionalizados, etc..)[62].

2.3.1 Descripción de estrategias o protocolos

Podemos resumir los protocolos para eliminar las etiquetas de penicilina en tres enfoques basados en:

1) Provocación o administración directa de una o dos dosis progresivas, cuando la reacción previa no es compatible claramente con una reacción alérgica (por ejemplo, efectos secundarios).

2) Estudio clásico de alergia a medicamentos con pruebas cutáneas con determinantes de penicilina y posteriormente, administración de dosis únicas o progresivas de un antibiótico betalactámico.

3) La estratificación del riesgo de reacción alérgica, después de la exposición a betalactámicos, mediante la utilización de cuestionarios estructurados validados o no validados[16,22,50,70–74].

Todos los enfoques anteriores muestran muy buenos resultados, en términos de seguridad, porcentajes de desetiquetado, uso adecuado de antibióticos según las pautas internacionales y consiguiendo un uso cada vez mayor de antibióticos betalactámicos.

En cualquiera de los supuestos anteriores el desetiquetado se completa cuando se le da un informe al paciente de "no alergia" y cuando se retira la alerta que previamente estaba activada en la historia clínica del paciente.

El desetiquetado utilizando únicamente la historia clínica presenta algunas limitaciones como la falta de valoración adecuada de riesgos en muchas historias clínicas, debido a la posibilidad de errores o sesgos de recuerdo cuando el paciente refiere la reacción previa. También los pacientes manifiestan temor a la posibilidad de presentar reacciones en futuras dosis de antibióticos si no se ha realizado una comprobación previa con pruebas objetivas negativas, in vivo e in vitro, con determinantes de la penicilina.

Casi todos los estudios sobre la seguridad de estas estrategias son observacionales, salvo un ensayo aleatorizado realizado en hospitales americanos y australianos en pacientes con bajo riesgo de presentar una reacción alérgica[75]. Este estudio evidenció que el enfoque basado sólo en la historia clínica para el establecer el desetiquetado era tan seguro como el abordaje clásico con pruebas cutáneas y posterior provocación con un

betalactámico. En consecuencia, este estudio aleatorizado y otros observacionales mostrarían el mismo beneficio, similares tolerancias y efectos adversos; y algunas ventajas tales como la menor complejidad de los procedimientos diagnósticos, menor duración y la no necesidad de especialistas en Alergia cuando no se usan pruebas cutáneas. Todo ello sin aumentar el riesgo para los pacientes [70,76] . Esto es aplicable y es muy importante enfatizarlo, siempre que se realice en pacientes de bajo riesgo con historias clínicas poco compatibles con una verdadera reacción alérgica.

Desde el punto de vista de las percepciones de los pacientes y el seguimiento de la seguridad, algunos estudios proponen mejoras. A pesar de que las reacciones a la provocación oral directa fueron consideradas como leves, la mayoría de los estudios deben realizarse en unidades donde los pacientes puedan recibir tratamiento inmediato. Se recomienda definir un entorno clínico seguro en el que llevar a cabo las exposiciones a los fármacos, así como mejorar la información a los pacientes sobre alergia a medicamentos para una mejor comprensión posterior de los estudios realizados[77].

En resumen, la provocación oral directa sería una buena opción para pacientes hospitalizados o supervisados con bajo riesgo de alergia a penicilina, cuando sea necesario el uso de un antibiótico betalactámico y no haya posibilidad de suficientes alergólogos en el centro. Incluso, en el artículo de Macy[68] los autores recomiendan en pacientes etiquetados de alergia a penicilina, (verdadera o no) no evitar cefalosporinas y carbapenémicos ya que dudan de que exista una verdadera alergia a la penicilina y son conscientes del bajo riesgo de anafilaxia.

En las guías europeas de la EAACI se recomienda usar dosis progresivas o completas de carbapenémicos o de cefalosporinas de 3ª a 5ª generación en función del riesgo si una valoración alergológica no es factible[78].

En España, recientemente se ha publicado un documento de consenso realizado entre las Sociedades Españolas de Alergología, de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, de Farmacia Hospitalaria y de Cuidados Intensivos y Unidades Coronarias[65] para el manejo de pacientes con alergia o sospecha de alergia a antibióticos. Se recomienda una estrategia de estratificación clínica del riesgo en tres categorías con evaluaciones complementarias y estudio alergológico, según el riesgo clínico y el antibiótico de primera línea necesario. No se recomienda realizar pruebas cutáneas cuando la reacción no es sugestiva de alergia a fármacos. Además, se formulan recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico para los principales síndromes infecciosos en pacientes con alergia confirmada o sospechada. En los pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos es seguro el uso de aztreonam (reactividad cruzada del 0 %) y de los carbapenems (reactividad cruzada del 0,87 %).

En EE. UU. se han publicado estudios en los que se desetiqueta directamente con dosis únicas de amoxicilina[70], ya que es desmesurado el número de pacientes con etiquetas de alergia a la penicilina en los que la reacción adversa fue debida a efectos secundarios.

Tal como hemos comentado en párrafos anteriores, hay un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, abierto, de no inferioridad, paralelo, de dos brazos, realizado en seis centros especializados, de EE. UU., Canadá y Australia[75], que tuvo como objetivo

determinar si una provocación oral directa con penicilina es igualmente válida que el estudio alergológico estándar (pruebas cutáneas con penicilina seguidas de una provocación oral). Fue realizado en pacientes con bajo riesgo de alergia a la penicilina determinado por una puntuación de la regla del PEN-FAST inferior a "3". (El PEN-FAST es una regla de decisión clínica validada internacionalmente que permite la evaluación del riesgo a presentar una reacción con penicilina en adultos etiquetados de alergia a la misma[79]). Se aleatorizó a un total de 382 adultos, la mayoría de los pacientes tuvieron una puntuación PEN-FAST de "0" o "1". Hubo una provocación positiva en un paciente (0,5 %) del grupo de intervención y otra (0,5 %) en el grupo de control. No se produjeron eventos adversos graves. Ante estos resultados los autores concluyen que, en pacientes con antecedentes de bajo riesgo, la provocación oral directa con penicilina es un procedimiento seguro para facilitar la eliminación de una etiqueta de alergia a la penicilina.

En Europa, siguiendo las directrices de la EAACI, se recomienda realizar estudio con pruebas cutáneas y provocación. En pacientes con reacciones ocurridas un año o seis meses antes del estudio se recomienda realizar reprovocación, lo cual es especialmente útil en pacientes con reacciones inmediatas y muy sugestivas de ser mediadas por IgE, donde las reprovocaciones positivas pueden ser hasta de un 21 %[80]. En la literatura americana estos eventos se conocen como resensibilización y los datos son diferentes a los europeos. En un estudio publicado en EE. UU con un número menor de pacientes, pero sí muchos ciclos de tratamiento posterior con penicilina no hubo ningún caso de resensibilizacion[74].

2.4. El reetiquetado

En pacientes a los que se descarta alergia a penicilina y a los que se le retira la alerta a la misma, en porcentajes significativos son de nuevo reetiquetados sin que haya una nueva reacción que lo justifique. Las razones son variadas como por ejemplo, falta de comprensión del estudio o del informe realizado tanto por parte de los pacientes como de los profesionales no alergólogos. Otras son el no recuerdo del paciente del estudio realizado o falta de convencimiento del paciente de que el estudio realizado descartase una alergia medicamentosa, por lo que el mismo paciente en posteriores consultas vuelve a referir la alergia como si el estudio no se hubiera realizado[20].

Otras razones no achacables a pacientes y profesionales pueden ser la falta de sincronía entre los distintos sistemas de historias clínicas en atención primaria, urgencias, atención especializada que, si la alerta no se retira en todos los sistemas informáticos de forma simultánea, existe un riesgo de reactivación por parte de los sanitarios ajenos al estudio alergológico realizado. Se adopta el principio de prudencia o riesgo menor y se da por relevante una alerta de alergia activada en alguno de los niveles asistenciales sin comprobar, si se realizó estudio o no. El reetiquetado puede llegar hasta el 36 % según el estudio de Rimawi[30].

2.5. Otras intervenciones en pacientes etiquetados de alergia a penicilina. PROA

Además de hacer estudios de alergia a betalactámicos utilizando abordajes clásicos con pruebas cutáneas y posteriormente provocaciones o sólo provocaciones con fármacos, existen otras experiencias para permitir el uso de betalactámicos en pacientes ingresados que los precisen como antibióticos de primera elección para los procesos infecciosos que concurran o motiven el ingreso.

En nuestro país, se han realizado intervenciones por parte de farmacéuticos en colaboración con Unidades de Alergia en pacientes hospitalizados etiquetados de alergia a antibióticos. En el estudio de Bodega-Azuara y cols.[62], los pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos eran seleccionados por parte del Servicio de Farmacia, durante su ingreso con posterior remisión al Servicio de Alergia del hospital, donde se realizaba el estudio alergológico con pruebas cutáneas y provocación o sólo provocación para desetiquetarlos, si era posible. Se hizo un seguimiento posterior del uso de betalactámicos en estos pacientes.

Se estudiaron 91 pacientes de los que 7 (16,4 %) eran alérgicos a betalactámicos, 76 (83,5 %) fueron desetiquetados totalmente y 8 (0,1 %) fueron desetiquetados sólo parcialmente. Con posterioridad, 32 de estos pacientes desetiquetados (38,1 %) requirieron de nuevo antibiótico de los que en 27 (84,3 %) se prescribió un betalactámico.

Otra aproximación al desetiquetado, realizado por farmacéuticos, ha sido expuesta en la tesis doctoral de Gray[81]. En ella se explora la utilidad de las herramientas de procesamiento del lenguaje natural (PLN) de las notas clínicas para identificar a pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos, que recibieron previamente este tipo de antibióticos. El PLN complementa el uso de información estructurada sobre el uso de medicamentos y la estratificación del riesgo en pacientes hospitalizados. Esta estrategia aumentó un 25 % la prescripción de antimicrobianos apropiados de la familia de los betalactámicos, en pacientes etiquetados de alergia a los mismos.

Este tipo de intervenciones redunda en beneficio de los pacientes que puedan utilizar en el futuro antibióticos betalactámicos como primera opción cuando esté indicado.

2.6. Intervenciones en poblaciones especiales

Por estos motivos, diferentes profesionales, de otras especialidades, han publicado experiencias donde la evaluación de la alergia a la penicilina ha sido realizada sobre todo por especialistas en enfermedades infecciosas y farmacéuticos implicados en la administración de antimicrobianos[73]. En dos estudios realizados por médicos de enfermedades infecciosas, utilizando pruebas cutáneas y provocaciones, se observaron 145 pruebas negativas en 146 pacientes (99,32 %) y 64 en 76 (84 %), respectivamente[15,30]. Sin embargo, las unidades clínicas de enfermedades infecciosas pueden mostrarse renuentes a incorporar intervenciones sobre el desetiquetado de la

alergia penicilina, debido a la falta de tiempo y personal (respuesta comunicada en el 92 % de las encuestas de un estudio británico[82]). Por otro lado, estas intervenciones de desetiquetado contando con el personal de enfermedades infecciosas, capacitado en alergia a la penicilina, no alcanza las competencias que tiene un alergólogo respecto a la indicación de utilizar pruebas de alergia específicas para cada caso, sobre todo para reacciones en las que haya dudas sobre su etiología o en las reacciones no inmediatas[22].

Uno de los grupos de sanitarios más implicados en los programas de desetiquetado de alergia a la penicilina son los farmacéuticos[73]. En estos programas[22,83,84], los farmacéuticos reciben formación en consultas de Alergia sobre alergia a medicamentos y realización de pruebas cutáneas con determinantes de penicilina. Los farmacéuticos utilizan cuestionarios estructurados para diagnosticar el tipo de reacciones responsables de la etiqueta de alergia a la penicilina antes de las pruebas cutáneas. Además, en caso de duda, los farmacéuticos tienen la posibilidad de consultar por teléfono a un alergólogo. En un estudio del año 2016[83], 228 de 252 pacientes completaron todo el procedimiento y en 19 individuos no se pudo terminar el protocolo por presentar pruebas cutáneas dudosas a los medicamentos probados. De los 228, 227 (97,8 %) tuvieron estudios negativos. Se consiguió con este estudio una disminución del uso de prescripciones para vancomicina (33 %), clindamicina (61 %), fluoroquinolonas (36 %), carbapenémicos (50 %) y aztreonam (68 %), junto con un aumento de más de 20 veces en el uso de penicilina ($p < 0,001$).

Una pregunta no resuelta es si desde el punto de vista legal, en algunos países, los farmacéuticos están avalados para realizar pruebas cutáneas que son un procedimiento de diagnóstico que implica contacto físico con los pacientes. Además, las pruebas cutáneas alguna vez pueden causar reacciones alérgicas que los farmacéuticos no pueden atender. Esto puede ser diferente en cada país.

Los programas de desetiquetado de alertas de alergia a la penicilina se han aplicado en diferentes poblaciones, como en pacientes perioperatorios, pediátricos o en el periodo prenatal o periparto, con fibrosis quística, oncohematológicos o afectados de tumores sólidos, inmunocomprometidos por trasplante o en pacientes con enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis reumatoide o lupus) y pacientes pediátricos[16]. Detallaremos algunos estudios en de estas poblaciones.

2.6.1. Pacientes con fibrosis quística

Los pacientes con fibrosis quística tienen tasas más altas de alergia a los antibióticos betalactámicos (29-36 %) y sulfonamidas que la población general[85,86]. Así mismo, los betalactámicos son de primera elección frente a los patógenos habituales en estos pacientes. En un estudio se describe como en la consulta externa especializada en fibrosis quística, cuando fue necesario un estudio de alergia a betalactámicos, este se realizó en el mismo local de la consulta externa de fibrosis quística[87]. La incorporación del estudio de alergia a medicamentos a la asistencia habitual de estos pacientes permitió que el 81,3 % (26 de 32) de los pacientes con fibrosis quística recibieran antibióticos de primera línea como penicilina, cefalosporinas y sulfonamidas.

2.6.2. Pacientes inmunosuprimidos (Oncohematológicos)

Otro grupo relevante de pacientes con potencial uso frecuente de betalactámicos son los pacientes con tumores malignos o con enfermedades linfoproliferativas, seguidos en unidades de hematología y/o oncología. En un estudio, la prueba cutánea y la provocación directa con un antibiótico betalactámico, antes del trasplante de células madre hematopoyéticas, redujeron el coste promedio del antibiótico en 6.907 dólares, también disminuyeron las prescripciones de tobramicina y vancomicina y aumentó el uso de amoxicilina[88]. En otros estudios, los pacientes oncológicos con bajo riesgo de alergia a la penicilina fueron evaluados por su alergia a medicamentos. Después de esta evaluación, 94 de 117 ingresos que necesitaron antibióticos, usaron betalactámicos (penicilina 40, cefalosporinas 54)[89].

En dos publicaciones sobre pacientes con baja capacidad ventilatoria en lista de espera para trasplante de pulmón, 31 y 39 pacientes, respectivamente, toleraron amoxicilina tras el estudio de alergia con pruebas cutáneas y provocación[90,91].

2.6.3. Pacientes pendientes de intervención quirúrgica

La cefazolina se recomienda en intervenciones quirúrgicas como profilaxis de primera línea para una gran mayoría de intervenciones. El estudio de alergia previo a la cirugía con pruebas cutáneas y provocación mostró un aumento del tratamiento con cefazolina del 70-92 % frente al 30-38 % cuando no se realizó el estudio de alergia[92–95] y redujo el uso de vancomicina al 9-11 % frente al 28-30 % para los mismos grupos de pacientes.

2.6.4. Pacientes obstétricas

El uso de pruebas de alergia a betalactámicos, con pruebas cutáneas específicamente para la penicilina, incrementó el uso de esta hasta un 89-100 % en los protocolos de profilaxis intraparto[96,97]. Además, la provocación directa con amoxicilina anteparto fue segura en varias cohortes estudiadas (96-100 % de tolerancia)[98–101]. En un estudio con gran número de pacientes[99] la provocación directa con amoxicilina aumentó 18 veces el uso de penicilina periparto y 27 veces el uso de antibióticos de primera línea para prevenir la enfermedad neonatal por *Estreptococo del grupo B,* también aumentó dos veces el uso de cefazolina y se produjo una reducción significativa del uso de antibióticos no betalactámicos para la profilaxis de la cesárea. Estos datos han cambiado las indicaciones habituales de evaluación de la alergia a la penicilina, donde previamente se recomendaba no realizar esta evaluación durante el embarazo por el riesgo para el embrión o el feto. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) considera como seguro, en embarazadas alérgicas a la penicilina, la realización de un estudio de alergia a la penicilina especialmente en los casos con antecedentes sugestivos de reacciones mediadas por IgE[102].

2.7. Impacto socioeconómico de las intervenciones para facilitar el uso de betalactámicos

Chen y cols., en un programa en el que un farmacéutico realizaba pruebas cutáneas con penicilina en pacientes con alergia a la misma, calcularon una disminución de 2 días en la estancia hospitalaria y un ahorro de costes entre 137,31 y 330,67 dólares por paciente después de cambiar a un betalactámico[22,83]. Otros estudios han mostrado una reducción en el uso de aztreonam con una disminución promedio de los costes de antibióticos de 1.265 a 592 dólares[103]. Macy y Contreras estimaron que el desetiquetado de la alergia a la penicilina puede obtener un ahorro potencial de 2.000 dólares, por paciente y año[68], que extrapolado a una población militar y sus familias, el ahorro sería de 1.700 millones de dólares por año[50].

En Portugal, en un registro realizado en pacientes hospitalizados desde el año 2000 al 2014 sobre más de 100.000 pacientes alérgicos a penicilinas, se demostró que tenían una estancia media hospitalaria mayor (8 vs 7 días; P <0,001) y costes de hospitalización mayores (3.809 vs 3.490 dólares; P <0,001) que los no alérgicos[63].

En nuestro país, el estudio de Pérez-Encinas y cols.[18], realizado sobre pacientes hospitalizados en el sistema sanitario español desde el 2006 al 2015 usando el conjunto mínimo de datos (CMBD), detectó 981.291 pacientes ingresados con etiqueta de alergia a penicilina. Los pacientes alérgicos tenían una hospitalización media de 5 días vs 4 en los no alérgicos, lo que supone un aumento del coste de hospitalización en el grupo de pacientes alérgicos a la penicilina[18].

2.8. RESUMEN DE LA MORBI-MORTALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A BETALACTÁMICOS

Las reacciones por hipersensibilidad suponen un 10-20 % del total de las reacciones adversas. Un 8 % de la población refiere ser alérgico a algún medicamento[19].

Hasta el 50 % de pacientes hospitalizados en EE. UU[54] y un 46 % en España, según el estudio EPINE 2023[55], reciben al menos un ciclo de antibiótico durante el ingreso. Los antibióticos betalactámicos son la primera opción de tratamiento para una amplia gama de infecciones bacterianas.

En estudios realizados en Dinamarca y EE. UU., el 10-12 %[60,61] de pacientes hospitalizados tenían la etiqueta de alergia a penicilina en las historias clínicas. En España oscila entre el 1,13-2,63 % de los hospitalizados[18,62].

Se considera que hasta el 95 % de los pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos no tienen una verdadera alergia, que conduce a la utilización de antibióticos subóptimos aumentando las resistencias bacterianas y las infecciones por *Clostridioides difficile,* a la vez que aumentan los efectos tóxicos y el gasto sanitario[67].

Las iniciativas de eliminación de etiquetas de alergia a betalactámicos son coste-efectivo por reducir estancias hospitalarias y el gasto farmacéutico[22].

En ocasiones, tras realizar un estudio alergológico con resultado negativo, no se logra desetiquetar al paciente por falta de actualización o sincronía de los diferentes sistemas asistenciales y por resistencia de los pacientes a modificar o eliminar alergias mantenidas durante décadas.

Una vez anulada la alerta, se puede volver a activar sin que haya una nueva reacción que lo justifique. Esto se denomina el fenómeno del reetiquetado.

Debido al gran número de pacientes etiquetados de alergia a penicilina en EE. UU., donde hay menos recursos de especialistas en alergología, se está recomendando realizar el desetiquetado con la provocación oral directa. Esto sería una buena opción para pacientes hospitalizados o supervisados con bajo riesgo de alergia a penicilina, cuando sea necesario el uso de un antibiótico betalactámico y no haya posibilidad de suficientes alergólogos en el centro[70]. Incluso se recomienda en pacientes etiquetados de alergia a penicilina no evitar cefalosporinas y carbapenémicos[68]. En este entorno se ha validado el cuestionario PEN-FAST para ayudar a estratificar el riesgo de reacción[79].

En Europa, siguiendo las directrices de la EAACI, se recomienda realizar estudio con pruebas cutáneas y provocación. En pacientes con reacciones de más de un año o seis meses antes del estudio se recomienda realizar reprovocación, en especial en pacientes con reacciones inmediatas y muy sugestivas de ser mediadas por IgE. En caso de ser necesario, se puede usar dosis progresivas o únicas de carbapenémicos o de cefalosporinas de 3ª a 5ª generación, en función del riesgo si una valoración alergológica no fuera factible[78].

En España, recientemente se ha publicado un documento de consenso realizado entre las Sociedades Españolas de Alergología, de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, de Farmacia Hospitalaria y de Cuidados Intensivos y Unidades Coronarias[65] para el manejo de pacientes con alergia o sospecha de alergia a antibióticos.

Se recomienda una estrategia de estratificación clínica del riesgo y realizar estudio alergológico, según la valoración previa y del antibiótico de primera línea necesario. En los pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos es seguro el uso de aztreonam (reactividad cruzada del 0 %) y de los carbapenems (reactividad cruzada del 0,87 %).

Otro tipo intervenciones, descritas en nuestro país, realizadas por farmacéuticos en las que los pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos hospitalizados eran seleccionados por parte del servicio de Farmacia y posteriormente remitidos al servicio de Alergia del hospital para completar el estudio[62].

También especialistas en enfermedades infecciosas y farmacéuticos de otros países han publicado experiencias del éxito del desetiquetado de alertas de alergia a la penicilina en diferentes poblaciones. Se han realizado en pacientes perioperatorios, pediátricos o en el periodo prenatal o periparto, con fibrosis quística, oncohematológicos o afectados de tumores sólidos, inmunocomprometidos por trasplante o en pacientes con enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis reumatoide o lupus)[16].

En EE. UU. farmacéuticos con formación en alergia a medicamentos y conocimientos sobre realización de pruebas cutáneas con determinantes de penicilina utilizaron cuestionarios estructurados consiguiendo disminuir el uso de antibióticos alternativos y aumentando más de 20 veces el uso de penicilina[83]. También se ha explorado la herramienta del procesado del lenguaje natural sobre las notas clínicas para identificar a pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos que habían tomado betalactámicos; esta estrategia aumentó un 25 % la prescripción de betalactámicos en

estos pacientes[81]. La intervención de los farmacéuticos desde el punto de vista legal puede ser diferente en cada país.

Desde el punto de vista económico, diferentes estudios han confirmado el ahorro en días de ingreso hospitalario (1-2 días menos) y en gasto sanitario al realizar el estudio del desetiquetado a pacientes alérgicos a betalactámicos[18,22,63].

3. ABORDAJE DEL PROBLEMA DE LA ALERTA DE ALERGIA A PENICILINAS EN DIFERENTES REALIDADES ASISTENCIALES

En este apartado se van a enunciar algunas de las cuestiones comentadas previamente junto con otras aproximaciones al problema del etiquetado de la alergia a penicilina en ámbitos con diferentes realidades asistenciales, ya que se estima que la alergia a la penicilina sólo se confirma en menos del 10 % de los pacientes etiquetados a la misma[56].

Una evaluación de la alergia a penicilinas no siempre es posible para todos los pacientes etiquetados de alergia a las penicilinas; no es posible que los especialistas en alergia atiendan a todos los pacientes que dicen ser alérgicos a medicamentos. En EE. UU. hay menos de 5.000 especialistas alergólogos para 30 millones de pacientes alérgicos etiquetados, de los cuales sólo 2.000 (0,5 alergólogos por 100.000 habitantes) realizan estudios de alergia a medicamentos (1 alergólogo para 17.500 pacientes etiquetados de alergia a penicilinas)[22] mientras que, en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), con más recursos de alergólogos (2 por 100.000 habitantes), habría un alergólogo para 1.500 pacientes alérgicos.

En EE. UU., una de las dificultades encontradas para los estudios de alergia a la penicilina reside en que no todos los especialistas tienen la formación específica ni trabajan en

entornos adecuados para realizar estudios de alergia a medicamentos (se estima que en EE. UU. sólo 2.000 o 3.000 especialistas en Alergia tienen dicha formación o disponibilidad).

Los estudios alergológicos requieren cierto tiempo y, a veces, no están totalmente cubiertos por los seguros médicos (EE. UU. y Alemania). Por ello en algunos casos, el personal farmacéutico o de urgencias de estos países se ha encargado de desetiquetar a los pacientes, asumiendo el hospital su coste a pesar de la limitación de recursos[22].

En Europa hay varias experiencias publicadas[104]. En Países Bajos existe un programa de eliminación de etiquetas de alergia a betalactámicos para pacientes hospitalizados realizado por médicos generales. La intervención para el desetiquetado incluyó una campaña de información para todos los médicos participantes, la emisión de tarjetas recordatorias de bolsillo y un enlace correspondiente en el registro médico electrónico, para motivar a los médicos implicados en la selección de pacientes.

En Alemania la capacidad de la atención alergológica especializada también es limitada, y no es suficiente para evaluar los muchos pacientes con un diagnóstico de alergia a betalactámicos (incorrecto en más del 90 % de los casos). Al mismo tiempo, en los programas de optimización del uso de antibióticos, se declara que el "desetiquetado" es una tarea importante del sistema de atención de salud, implicando a los distintos niveles asistenciales[105].

Por todo ello, en la práctica habitual, ante la falta de especialistas en Alergia o las dificultades para derivar a los pacientes a los mismos, la mayoría de los pacientes

etiquetados como alérgicos son reevaluados sólo si es estrictamente necesario como en el caso de una infección grave.

Así mismo, son pocos los pacientes que son derivados para evaluación desde atención primaria a los especialistas, sobre todo si la reacción no había sido reciente, por ejemplo, en el año anterior[69].

3.1. Estudios de alergia a penicilinas desde la perspectiva del alergólogo

La evaluación de la alergia a la penicilina ha sido tradicionalmente realizada por alergólogos, aplicando el enfoque clásico de recoger la historia clínica, realizar pruebas cutáneas y posteriormente programar la administración de dosis progresivas a los pacientes. Sin embargo, los alergólogos no están disponibles en muchos países ni en todos los hospitales y cuando están disponibles su principal misión durante el horario habitual es atender las consultas programadas, incluyendo también pacientes con reacciones antiguas o a fármacos recientes. No es muy habitual que de forma rutinaria se integren los alergólogos en los equipos de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) compuestos por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y farmacéuticos. Para algunos autores dedicar tiempo de la actividad de un alergólogo a desetiquetar las alertas de alergia a la penicilina, dentro de los equipos PROA, puede no ser rentable[73].

3.2. Sincronización con Atención Primaria y diferentes bases de datos

La eliminación de una etiqueta de alergia a betalactámicos topa con varias barreras. Una de ellas es que reaparece el etiquetado después de realizar el estudio alergológico, en muchas ocasiones, bien debido al propio paciente o por problemas de sincronización de los sistemas de historias clínicas de los diferentes niveles asistenciales. Esto puede ocurrir hasta en el 20 % de los casos, tal y como está recogido en el estudio de Khan y cols.[74]. En este estudio se describe que la razón más frecuente por la que los pacientes vuelven a adquirir una etiqueta de alergia a la penicilina, después de un estudio negativo. Se debe a que se vuelve a agregar inapropiadamente la alergia al expediente médico o bien, después del estudio alergológico, el registro médico no se actualiza. Tras este análisis los autores evaluaron diferentes intervenciones para evitar que vuelva a aparecer la etiqueta de alergia a la penicilina, incluyendo: asesoramiento en el momento de la prueba y tras el alta hospitalaria, alertas emergentes de asesoramiento sobre buenas prácticas, tarjetas de bolsillo, revisión de los expedientes y contacto con los pacientes. Estas intervenciones condujeron a una tasa menor de un 2 % de reetiquetado de alergia a la penicilina.

Un estudio danés incide sobre la misma problemática[60] y encuentra un 20 % de inconsistencias entre la alerta del paciente en la historia clínica hospitalaria y en la de atención primaria, después de realizar el estudio alergológico. Se encontraron más inconsistencias cuando el estudio realizado era negativo.

Las causas pueden ser múltiples, como cambios de áreas sanitarias, informes de alta no estandarizados y sistemas electrónicos no compatibles. Para mejorar esta situación los autores proponen llamadas telefónicas de seguimiento, la participación de farmacéuticos comunitarios o la utilización de "pasaportes" de alergia a medicamentos. Un sistema nacional de alerta sobre alergias a medicamentos accesible desde todos los sectores facilitaría la comunicación sobre el uso correcto de los medicamentos.

La falta de sincronía de los diferentes sistemas de historia clínica produce, en ocasiones, la no eliminación de la etiqueta en uno de los niveles asistenciales y hace que si el paciente vuelve a usar el sistema sanitario la alerta reaparezca en el nivel donde previamente se había quitado. A esta situación como se ha descrito en el apartado 2.4. la denominamos reetiquetado. Estas decisiones tienen consecuencias para el paciente ya que el fenómeno "copiar y pegar", que se utiliza para ahorrar tiempo en las historias clínicas informatizadas, hace que este antecedente se perpetúe para siempre salvo que haya de nuevo otra intervención para desetiquetar.

3.3. Modelos y protocolos de abordajes del problema

Todas las estrategias o modalidades de desetiquetado deben estratificar el riesgo de desencadenar una reacción alérgica después de la toma de la dosis[16]. Los pacientes a los que se les aplican estos programas de desetiquetado se separan en: bajo y alto riesgo.

Muchos estudios han demostrado que las provocaciones directas con amoxicilina, sin pruebas cutáneas previas con penicilina, en pacientes con bajo riesgo son seguras[70]. Sin embargo, para una estratificación precisa del riesgo, se han desarrollado cuestionarios estructurados que permiten a los médicos no alergólogos indicar provocaciones directas. Esto es especialmente útil cuando no se puede realizar una evaluación por parte de alergólogos, ya que no siempre están disponibles en los hospitales de todas las áreas geográficas. En los sistemas de estratificación se asigna "bajo riesgo" a los casos sin antecedentes de alergia medicamentosa como pacientes que recibieron penicilina con buena tolerancia después de la reacción, pacientes que refieren sólo antecedentes familiares y pacientes con efectos secundarios como náuseas o cefalea. Se asigna "riesgo leve-moderado" a pacientes con erupción autolimitada, sin urticaria, y a pacientes que no recuerdan cómo fue la reacción que motivó la alerta. Se atribuye "riesgo alto" a pacientes con reacciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada), anafilaxia, angioedema, urticaria, compromiso respiratorio, hipotensión, que necesitaron tratamiento con adrenalina, intubación u hospitalización[16].

3.3.1. Provocación directa

Esta estrategia consiste en administrar dosis únicas o dosis progresivas sin realizar pruebas cutáneas, previamente. Este tipo de estrategia se utiliza en pacientes que se consideran de bajo riesgo para ser realmente alérgicos a penicilina[70].

Algunos autores defienden que el desetiquetado se puede realizar incluso sin necesidad de provocación, valorando sólo los antecedentes.

Esto sería en los siguientes casos: únicamente síntomas gastrointestinales, que el motivo de la etiqueta fuera tener antecedentes familiares de alergia y que se hubiera comprobado que el paciente ha tolerado una penicilina tras revisar la historia clínica o el histórico de prescripciones. Sin embargo, esta estrategia puede ser rechazada, incluso mal considerada, por los médicos que solicitaron que se realizara un estudio alergológico y también por los pacientes que esperaban que se les hiciera un estudio de alergia reglado[70].

Las experiencias publicadas del abordaje del desetiquetado utilizando provocación con una sola dosis completa sin prueba cutánea están realizadas, sobre todo, en población infantil con antecedente de haber sufrido un exantema o reacción cutánea leve (urticaria leve no inmediata) tras recibir tratamiento con una penicilina y por tanto, el riesgo no sería el mismo que si esto se hiciera en población adulta[106].

También hay un estudio, en población adulta de Australia, que confirma la seguridad de la prueba de provocación directa con medicamentos en pacientes de bajo riesgo a presentar reacción[94].

En las directrices recientes de la EAACI, sobre reacciones adversas de bajo riesgo que son sugestivas de efectos secundarios, no es necesario realizar pruebas cutáneas o provocaciones con dosis progresivas, y es posible administrar la dosis completa directamente bajo supervisión. Especialmente en niños, en las reacciones no inmediatas de bajo riesgo, las pruebas cutáneas ya no se consideran necesarias[78].

3.3.2. Utilidad de las pruebas cutáneas

El clásico estudio de alergia con pruebas cutáneas y provocación farmacológica se ha utilizado para casos de reacción inmediata muy sugestiva (urticaria o anafilaxia). Las estrategias que utilizaron pruebas cutáneas han mostrado un aumento en el uso de betalactámicos (9,9 -49 %), antibióticos de espectro reducido (63 %) y una disminución en el uso de fluoroquinolonas y vancomicina[15,103]. El éxito de esta estrategia puede explicarse por la baja probabilidad de hipersensibilidad real previa de las pruebas cutáneas a la penicilina, la baja probabilidad (<4 %) de una reacción alérgica con la ingestión de betalactámicos después de las pruebas cutáneas negativas[107], la pérdida de positividad del 10 % cada año tras unas pruebas cutáneas positivas[108,109], y los bajos niveles de resensibilización (<1 %) tras el uso de varios ciclos terapéuticos de betalactámicos según lo publicado por algunos autores[110,111].

El primer paso en la evaluación de la alergia debe ser recoger la historia clínica sobre la reacción alérgica inicial. Es importante conocer datos sobre el fármaco implicado, tiempo de latencia para clasificar las reacciones en inmediatas o tardías, los síntomas, si hubo afectación cutánea o no, la gravedad, la necesidad de tratamiento y la tolerancia a otros fármacos relacionados o no.

Un criterio para sospechar una verdadera reacción alérgica es si hubo urticaria que apareciera en el transcurso de una hora después de la primera dosis y desapareciera en menos de 24 horas. En este caso estaría indicado primero realizar unas pruebas cutáneas, seguidas de provocación progresiva[106].

En las reacciones inmediatas se recomienda realizar pruebas cutáneas –prick e Intradermorreacción (ID)– y determinación de IgE total y específica a betalactámicos (hay disponibles comercialmente: penicilina, amoxicilina, ampicilina y una cefalosporina), antes de la prueba de provocación controlada. Según una revisión reciente, la prueba cutánea de penicilina tiene una sensibilidad del 31 % y una especificidad del 97 % con un valor predictivo positivo del 81 %, teniendo en cuenta que en esta revisión sólo se incluyeron estudios en los que se detallaba la reacción inicial de cada participante. Si la reacción es más sugestiva de ser alérgica, el paciente tendría una mayor probabilidad, previa a la prueba, de haber sufrido una verdadera reacción alérgica grave (100 % para el caso de anafilaxia)[63]. En urticaria aguda o anafilaxia el porcentaje de prueba cutánea positiva es del 25 % de los casos[112], pero este porcentaje va disminuyendo a lo largo de los años. Se recomienda realizar las pruebas antes de los seis meses[78] después de la reacción, pero siguen siendo útiles hasta tres años después.

En las reacciones tardías podemos realizar una prueba epicutánea con el fármaco implicado y si es negativo, realizaremos pruebas cutáneas en prick e ID con lecturas inmediatas y tardías. Si las pruebas cutáneas son negativas, se procederá a una prueba de provocación progresiva, en uno, dos o tres pasos, según la gravedad de la reacción y otras características clínicas.

En caso de reacción inmediata a betalactámicos, si han pasado más de seis meses desde la reacción y si la primera prueba de alergia es negativa, se recomienda repetir una nueva prueba (2-4 semanas después) incluyendo pruebas cutáneas y de provocación, ya que se puede encontrar una frecuencia de resensibilización entre un 2 y un 15,9 %[78].

En pacientes con reacciones inmediatas muy sugestivas de hipersensibilidad se ha encontrado hasta un 21 % de resensibilizaciones[80] que justifica la repetición del estudio alergológico (pruebas cutáneas y provocación) en esos casos. Esta práctica es cuestionada en EE. UU. donde el porcentaje de resensibilización es menos del 1 %, cuando se ha evidenciado ausencia de sensibilización a betalactámicos en el estudio previo alergológico[111].

El enfoque más racional será un desetiquetado integrado por diferentes modalidades que aúnen la estratificación del riesgo que soporte la decisión, utilizando pruebas de provocación directa en individuos de bajo riesgo y pruebas cutáneas con provocación para los de mayor riesgo. En Australia y EE. UU., en el contexto de programas PROA, los investigadores pudieron retirar la etiqueta de alergia a penicilina en el 83 % de los pacientes. Esto implicó aumentar el uso de betalactámicos de espectro reducido (OR 3,54; IC 95 % 1,98- 6,33), mejorar la indicación adecuada de antibióticos[5] y así disminuir los efectos perjudiciales de las etiquetas de penicilina en diferentes contextos clínicos[113–116].

3.3.3. Seguridad de las estrategias de desetiquetado. Estratificación del riesgo

Uno de los enfoques utilizados en el desetiquetado de alergia a betalactámicos ha sido la estratificación de riesgo evaluando las historias clínicas de los pacientes, valorando los antecedentes individuales, y así decidir las estrategias del estudio de alergia a la penicilina[57].

Tampoco existe un acuerdo unánime entre los expertos sobre lo que constituye un paciente de “bajo riesgo” o una reacción inicial de “bajo riesgo” y es muy difícil llegar a una definición universal, debido a las diferencias epidemiológicas y culturales[93] que pueden influir en la interpretación de los cuestionarios de detección y en los algoritmos que se han utilizado en la mayoría de los estudios para estratificar el riesgo[117–120]. No obstante, el uso de los cuestionarios puede ser de gran ayuda, sobre todo cuando los utilizan profesionales no especializados en el estudio de alergia a medicamentos.

En algunos casos, como se ha explicado en párrafos anteriores se ha propuesto que la etiqueta podría eliminarse directamente evaluando sólo la historia clínica, en aquellos supuestos que se consideren de muy bajo riesgo de alergia (efectos adversos gastrointestinales, antecedentes familiares de alergia o evitación sólo por miedo a la alergia) o que hubieran tolerado la penicilina previamente[70,121].

En un hospital terciario de Nueva Zelanda, los farmacéuticos revisaron las etiquetas sobre alergias y hasta el 80 % de los pacientes fueron desetiquetados después de una entrevista con el farmacéutico[122].

Un grupo de autores norteamericanos implementó el uso de la "Herramienta de detección de alergias a la penicilina", disponible electrónicamente, para ayudar a decidir si usar penicilina o continuar usando antibióticos alternativos aunque considerados menos apropiados para seguir tratando a sus pacientes. Otro grupo australiano ha validado una herramienta de evaluación de la alergia a los antibióticos betalactámicos para ayudar a los no alérgicos en el fenotipado y el manejo de pacientes con una

etiqueta de alergia a los betalactámicos[123]. En 2019 Chua y cols.[124] , utilizando esta herramienta, estudiaron la tolerancia a la penicilina en un grupo de pacientes con bajo riesgo de alergia a la misma (n=1.225). En dicho estudio la etiqueta fue retirada directamente según el historial o tras una provocación oral directa con penicilina usando un protocolo publicado previamente. De los 1.225 pacientes con alergia a la penicilina, 355 pacientes fueron desetiquetados, de ellos 159 (45 %) pudieron ser desetiquetados de forma directa (sin necesidad de pruebas cutáneas o provocación) y 196 (55 %) mediante provocación oral con penicilina[124].

3.3.4. Modelos computacionales basados en las variables predictoras utilizadas y la mayor precisión que alcanzan

Estos modelos predictivos resaltan aspectos clave de la historia de la alergia a medicamentos (antecedentes de anafilaxia, tiempo transcurrido desde la reacción, fármaco índice, tiempo de inicio de la reacción, tratamiento requerido e historial de múltiples reacciones...) y abren el camino para futuras investigaciones en grandes poblaciones, pero difieren en aspectos importantes como las poblaciones estudiadas[93]. En un estudio francés se encontró que con una combinación de elementos predictores que aparecían en la historia clínica no se era capaz de diferenciar entre pacientes alérgicos y no alérgicos, usando dos modelos con diferentes métodos estadísticos independientes[125]. Sin embargo, otro modelo predictivo desarrollado por Trubiano y cols. y validado en población australiana y americana con 4 variables predictoras simples (resumidas en un acrónimo-PEN-FAST) a las que se les asigna una puntuación, permitió,

para un punto de corte total menor de “3”, clasificar las reacciones como "bajo riesgo de alergia a la penicilina" con un alto valor predictivo negativo, tanto en validación externa como interna[79].

También un estudio español, utilizando una red de sistema neuronal artificial en la predicción de hipersensibilidad a betalactámicos y comparándolo con el análisis de regresión logística con métodos estadísticos tradicionales (utilizados en otros estudios), mostró un rendimiento superior a la regresión logística en la predicción de hipersensibilidad a betalactámicos[126].

3.3.5. Diferencias en las metodologías según la geografía

En EE. UU. se han publicado estudios con pacientes de bajo riesgo en los que se ha realizado provocación directa sin pruebas cutáneas previas, en algunos casos con una dosis única de antibiótico[119,127,128]. Esta práctica es menos común en Europa, aunque en el Reino Unido se utilizó en un grupo de pacientes prequirúrgicos considerados de bajo riesgo de presentar alergia inmediata (mediante un cuestionario estratificado por riesgo). En esta intervención se realizó una provocación oral con dosis secuenciales seguida de un curso de tratamiento domiciliario que fue exitoso[120].

Una revisión sistemática publicada en 2020 que analiza trece de estos estudios realizados en el Reino Unido, EE. UU., Australia, Nueva Zelanda y sólo un estudio europeo holandés concluye que la provocación oral directa es segura y efectiva para desetiquetar a los pacientes evaluados como de bajo riesgo de ser realmente alérgicos

y que los profesionales, no alergólogos, capacitados que utilizan algoritmos de evaluación apropiados pueden programar provocación directa en pacientes seleccionados. De los 1.202 pacientes provocados, 41 pacientes (3,41 %) tuvieron una reacción leve o moderada con la provocación oral, 17 (41 %) reacciones fueron inmediatas y 24 (59 %) fueron reacciones tardías. En ningún estudio hubo casos de reacciones adversas graves o anafilaxia y el 96,5 % de los pacientes provocados pudieron ser desetiquetados[54].

En general la información sobre estas diferentes formas de proceder está mayoritariamente focalizada en países anglosajones y norte de Europa. No hay mucha información sobre este tipo de procedimientos en el sur de Europa o en zonas donde haya mayor proporción de alergólogos para atender a la población.

3.3.6. Pro y cons de las distintas estrategias

En la valoración de la alergia a medicamentos es relevante la seguridad de las provocaciones si las pruebas cutáneas previas son negativas (valor predictivo negativo 97-99 %). El porcentaje de una reacción alérgica es de un 0,4 % a un 0,8 % con prueba previa negativa frente a 2,1 % de reacción si se realiza provocación directa[129] . Sin embargo, en otras revisiones sistemáticas el porcentaje de reacciones adversas fue menor entre los pacientes con provocación directa sin pruebas cutáneas, aunque los pacientes asignados al grupo con prueba cutánea previa eran de mayor riesgo para que fuesen verdaderamente alérgicos[130].

También es más fácil, siempre y cuando el estudio sea negativo, desetiquetar a los pacientes si se estudia el fármaco implicado que si se investiga otro fármaco relacionado o del mismo grupo.

Esta última estrategia, además, requiere mucho tiempo, 1-2 días por provocación, y es necesario un entorno seguro, adecuado para realizar los estudios y con personal capacitado para tratar reacciones si aparecieran.

En la mayoría de los casos con bajo riesgo podemos probar el fármaco prohibido (con provocación directa y sin pruebas cutáneas y desetiquetar a los pacientes). En otros casos podemos suponer que existe un bajo riesgo el administrar otro fármaco del mismo grupo. En casos de alto riesgo una opción razonable sería realizar pruebas cutáneas y pruebas de provocación gradual con el antibiótico necesario durante el ingreso y posteriormente completar el estudio alergológico hasta el desetiquetado definitivo.

La seguridad de la prueba cutánea (0,1 % de frecuencia de reacciones sistémicas) y de las pruebas de provocación (0,4-0,8 % de reacciones sistémicas) respalda el bajo riesgo de la evaluación alergológica realizada con pruebas cutáneas seguidas de provocación[73]. Por otro lado, es polémico considerar como relevante el riesgo de resensibilización después del estudio alergológico. Publicaciones americanas no refieren que se realice la reprovocación, justificándolo por el muy bajo riesgo de que aparezca la resensibilización[74,111].

Estos datos son contradictorios con la experiencia recogida en España o Italia[80]. Probablemente debido a que los datos estén referidos a poblaciones con diferentes

riesgos de presentar reacciones alérgicas durante el estudio alergológico, por haber sufrido distintas reacciones iniciales.

Los algoritmos son una herramienta más y su uso ha permitido según algunas series publicadas desetiquetar hasta el 55 % de los pacientes etiquetados de alergia a penicilina y con una sensibilidad del 90 % para detectar alergia a la misma[131].

En resumen, la provocación sin prueba cutánea sería una buena opción para pacientes hospitalizados o supervisados cuando sea necesario el uso de antibiótico y no haya alergólogo en el centro. De hecho, Macy [132] recomienda, en pacientes etiquetados de alergia a penicilina (sea verdadera o no), no evitar cefalosporinas y carbapenémicos, incluso pone en cuestión si realmente existe alergia a la penicilina para una gran proporción de pacientes ingresados y estima que el verdadero riesgo de ser alérgico es muy bajo y aún menor el de sufrir una reacción anafiláctica. Sin embargo, en las guías de la EAACI se recomienda usar carbapenémicos con precaución tanto si se da la dosis completa o se hace de una forma progresiva con dosis graduales; en el caso de las cefalosporinas de 3ª, 4ª y 5ª generación habría que valorar el beneficio-riesgo de la administración dependiendo si hay disponibilidad o no de alergólogo en el centro[78].

En España, en el consenso publicado por Paño-Pardo y cols.[65] se propone según la historia clínica evaluar el riesgo y valorar la indicación del antibiótico de primera línea necesario.

En caso de precisarlo recomiendan el uso de aztreonam (0 % de reactividad cruzada) y carbapenems (0,87 % de reactividad cruzada) en pacientes alérgicos a penicilina.

3.4. RESUMEN DEL ABORDAJE DEL PROBLEMA DE LA ALERTA DE ALERGIA A PENICILINAS EN DIFERENTES REALIDADES ASISTENCIALES

El abordaje del problema de la alerta a la penicilina en EE. UU. reside en la dificultad de realizar estudio alergológico a todos los pacientes, debido a que tienen una prevalencia del 10-12 % y falta de especialistas con formación adecuada para realizar estudios de alergia a medicamentos[22]. Por ello en algunos casos, se han realizado desetiquetados por parte de otros especialistas programando provocaciones directas con amoxicilina sin pruebas cutáneas previas en pacientes con bajo riesgo, utilizando previamente cuestionarios estructurados con buen nivel de seguridad[70].

En Europa, se ha acordado que especialmente en niños con reacciones no inmediatas de bajo riesgo, las pruebas cutáneas ya no se consideren necesarias[78]. En algunos casos, la etiqueta podría eliminarse directamente evaluando sólo la historia clínica; en aquellos supuestos que se consideren de muy bajo riesgo de alergia: efectos adversos gastrointestinales, antecedentes familiares de alergia, evitación sólo por miedo a la alergia y que han tolerado la penicilina previamente[70].

No hay mucha información sobre este tipo de procedimientos en el sur de Europa o países donde haya más proporción de alergólogos para atender a la población.

En España la evaluación de la alergia a la penicilina ha sido tradicionalmente realizada por alergólogos, aplicando el enfoque clásico de evaluación clínica, pruebas cutáneas y administración de dosis progresivas a los pacientes.

En las reacciones inmediatas se recomienda realizar prueba cutánea –prick e Intradermorreacción (ID)– y determinación de IgE total y específica a betalactámicos antes de la prueba de provocación controlada. Según una revisión reciente, la prueba cutánea de penicilina tiene una sensibilidad del 31 % y una especificidad del 97 % con un valor predictivo positivo del 81 % cuando la reacción es más sugestiva de ser una reacción alérgica[19]. Se recomienda realizar las pruebas antes de los seis meses después de la reacción, pero sigue siendo útil hasta tres años después[78].

En las reacciones tardías podemos realizar prueba epicutánea con el fármaco implicado y si es negativa, pruebas cutáneas en prick e ID con lecturas inmediatas y tardías. Si las pruebas cutáneas son negativas, se puede realizar una prueba de provocación progresiva, en uno, dos o tres pasos, según la gravedad de la reacción y otras características clínicas.

Por otro lado, según lo publicado no hay acuerdo entre las publicaciones americanas y las europeas en cuanto al riesgo de resensibilización después del estudio alergológico. En las publicaciones americanas no realizan reprovocación justificándolo por el muy bajo riesgo de que aparezca la resensibilización[74]. Estos datos son contradictorios con la experiencia de España o Italia[80], probablemente debido a que los datos estén referidos a poblaciones con diferentes riesgos de presentar reacciones alérgicas durante el

estudio alergológico por haber sufrido distintas reacciones iniciales.

El sistema sanitario español ofrece unas prevalencias de estas alertas 5 veces menores que las de EE. UU. y un número de alergólogos calculados por 100.000 habitantes el doble que el disponible en EE. UU. Por tanto, es posible ensayar otras estrategias de desetiquetado y comprobar la efectividad y eficiencia de las mismas.

Los programas de optimización del uso racional de antibióticos (PROA) tienen como objetivo adecuar el uso de los antimicrobianos, la reducción de las resistencias frente a estos y conseguir un mejor resultado clínico en los pacientes. Los programas de desetiquetado de alergia a medicamentos se han convertido en un elemento esencial de los PROA implicando a alergólogos, infectólogos y farmacéuticos.

En la mayoría de los pacientes con bajo riesgo podemos probar el fármaco prohibido o del mismo grupo (con provocación directa y sin pruebas cutáneas previas y desetiquetar a los pacientes). En casos de alto riesgo, una opción razonable, sería realizar pruebas cutáneas y de provocación gradual con el antibiótico necesario durante el ingreso y posteriormente completar el estudio alérgico hasta el desetiquetado definitivo. Otras estrategias en desarrollo son las que usan modelos computacionales predictivos que resaltan aspectos clave de la historia de la alergia a medicamentos (antecedentes de anafilaxia, tiempo transcurrido desde la reacción, fármaco implicado, tiempo de inicio de la reacción, tratamiento requerido e historial de reacciones múltiples...) y abren el camino para futuras investigaciones en grandes poblaciones. La capacidad de predicción para diferenciar entre pacientes alérgicos y no alérgicos a betalactámicos de un estudio francés[125] no fue adecuada.

Sin embargo, un estudio español,[126] utilizando una red de sistema neuronal artificial en la predicción de hipersensibilidad a betalactámicos, mostró un rendimiento superior a la regresión logística en la predicción de hipersensibilidad a betalactámicos. El modelo predictivo desarrollado por Trubiano y cols.[79] (resumido en un acrónimo-PEN-FAST) permitió, para un punto de corte total menor de 3, clasificar las reacciones como "bajo riesgo de alergia a la penicilina" con un alto valor predictivo negativo tanto en validación externa como interna.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

1. Problemas no resueltos en la literatura revisada

1. Las alertas a medicamentos en la historia clínica electrónica son una herramienta de seguridad para los pacientes que previenen futuras reacciones por administraciones inadecuadas de fármacos. Sin embargo, el sobreetiquetado o la aparición de alertas sin que estén confirmadas pueden producir problemas a los pacientes al verse privados de los fármacos de primera elección, especialmente antibióticos[56]. A pesar de conocer que hay un gran porcentaje de pacientes sobreetiquetados de alergia a medicamentos, las etiquetas se mantienen en muchas ocasiones a lo largo de la vida del paciente. En los últimos años hay un interés creciente por los problemas que origina el etiquetado incorrecto, ya que utilizar fármacos alternativos o de segunda línea produce más toxicidad y por tanto más eventos adversos[68]. Por otro lado, la falta de fiabilidad de las alertas hace que no se tomen en consideración a la hora de la prescripción y se puedan producir más errores por administrar fármacos a los que el paciente es verdaderamente alérgico. Estos estudios se han realizado de forma más extensa en los sistemas hospitalarios de EE. UU. y en menor medida en España y en el resto de Europa.

2. En aras de aumentar la seguridad de los pacientes, las alertas a medicamentos pueden ser activadas por cualquier sanitario con autorización para acceder a la historia clínica electrónica. Sin embargo, no está muy descrito en la literatura si hay colectivos específicos de sanitarios que activen más frecuentemente las alertas que otros, ni si estas alertas son más precisas o fiables, según quién las active.
3. Por otro lado, una vez que una alerta se activa es poco probable que ésta se le retire al paciente, incluso aunque se realice un estudio alergológico negativo. También puede ocurrir que no se actualicen de forma adecuada las alertas en todas las bases de datos pertenecientes a los diferentes hospitales o niveles asistenciales (historia clínica electrónica hospitalaria vs historia clínica electrónica en atención primaria)[68,69]. Es interesante conocer cuál es la dinámica del uso de estas alertas, tanto en el ámbito de todas las familias farmacológicas, pero con especial énfasis en las alertas de alergia a los betalactámicos.
4. El problema de las alertas incorrectas se perpetúa cuando una vez retirada la alerta esta se vuelve a activar. Esta acción puede ser debida a la falta de sincronía de la información, la falta de comunicación de dicha información con todos los estamentos sanitarios que atienden al paciente (no se difunden apropiadamente los informes clínicos), la falta de comprensión por parte del paciente o del personal sanitario respecto al contenido del estudio alergológico realizado, la resistencia de los pacientes a aceptar un nuevo diagnóstico e incluso el efecto arrastre de copiar antecedentes antiguos del paciente sin comprobar si estos están actualizados. Esta dinámica sobre las alertas está publicada en algunos estudios anglosajones[31,33,74] y un estudio israelita[69], pero no hay muchos datos en nuestro entorno.

Tanto este aspecto como el previo han sido poco valorados en nuestra comunidad autónoma, en nuestro país y por tanto en Europa. Dado el gran número de diferentes familias de medicamentos, sería interesante, al menos, empezar a contestar estas cuestiones con los grupos de medicamentos que tienen más alertas activadas como son los betalactámicos.

5. Dado el gran problema que suponen las alertas de alergia a betalactámicos, las primeras estrategias de intervención para paliar al menos su extensión se han dirigido de forma casi unánime al desetiquetado de alergia a penicilinas. Estas intervenciones se han realizado en países anglosajones, donde las prevalencias de etiquetas de alergia a penicilinas o betalactámicos es alta y el número de alergólogos que realizan estudios de alergia a medicamentos es muy bajo. Existen muy pocas experiencias en España y en el resto de Europa. El sistema sanitario de nuestro país ofrece unas prevalencias de estas alertas 5 veces menores que las de EE. UU. y en la Comunidad Autónoma de Madrid el número de alergólogos por 100.000 habitantes es el doble que el disponible en EE. UU. Por tanto, es posible ensayar otras estrategias de desetiquetado y comprobar la efectividad y eficiencia de las mismas.

2. ¿Qué se pretende conseguir con el estudio?

1. Con nuestro estudio pretendemos analizar la realidad de las alertas a fármacos en un hospital universitario de 2º nivel de la Comunidad de Madrid que utiliza la historia clínica electrónica donde están las alertas activadas, afectando a las decisiones

futuras que toman los sanitarios cuando atienden a los pacientes. En este sentido, en los últimos años, hay numerosos artículos de origen anglosajón, principalmente en EE. UU., donde el problema de las alertas a fármacos como los betalactámicos es mucho más importante dada la mayor la prevalencia de las alertas medicamentosas a los mismos (10-15 % de la población de pacientes ingresados tienen etiqueta de alergia a betalactámicos). Así mismo hay información sobre los programas automáticos de ayuda a la prescripción y el desetiquetado en esos sistemas sanitarios, pero en los sistemas sanitarios españoles o europeos hay menos información o publicaciones al respecto, teniendo en cuenta las diferencias existentes en recursos asistenciales y de prevalencias de etiquetas de alergia a betalactámicos. Todo ello hace pertinente tener un estudio que nos de información sobre lo que está ocurriendo en nuestro entorno.

2. El análisis de las alertas nos permitirá ver cómo se activan, quién las activa, si se desactivan con el paso del tiempo o tras intervención alergológica. Así podremos identificar puntos de mejora y hacer las alertas más creíbles y por tanto más fiables.
3. Por otro lado, en pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos e ingresados, cuando precisan como primera opción recibir un antibiótico de esta familia, se puede hacer una intervención rápida desde el punto de vista alergológico. En otros países con prevalencias más altas (10-15 %) esta intervención rápida se ha utilizado para desetiquetar directamente a los pacientes y permitir usar cualquier betalactámico. Debido al escaso número de alergólogos respecto a la población atendida en EE. UU. (2.000 alergólogos para 350 millones de habitantes)[67,70], el desetiquetado muchas veces ha sido llevado a cabo por farmacéuticos o médicos de urgencias.

4. En nuestro entorno, donde hay relativamente más alergólogos por habitante (132 alergólogos para 6.917.111 habitantes en 2023 en la Comunidad de Madrid) y la frecuencia de las alertas de alergia a belatactámicos en pacientes hospitalizados es menor (3 % en pacientes ingresados)[18], esta intervención se puede hacer por parte de alergólogos integrados en los programas de optimización con un equipo multidisciplinar de farmacéuticos, microbiólogos, infectólogos y médicos de urgencias, siendo los dos últimos los que suelen solicitar la intervención del alergólogo. A este respecto hay alguna evidencia publicada[62]. Describiremos cómo es la efectividad de nuestra estrategia, los porcentajes de desetiquetado, la duración del proceso y cómo se mantiene o reactiva el desetiquetado en los diferentes sistemas informáticos de los distintos niveles asistenciales.
5. En nuestro hospital este tipo de intervención, aunque no siempre con el objetivo inmediato del desetiquetado, ya se ha realizado por parte de la Unidad de Alergia a petición de la Unidad de Infecciosas (PROA-Alergia) y con este estudio pretendemos analizar los resultados obtenidos tras 2 años de recorrido.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1.1. Primer estudio

- Analizar el funcionamiento del sistema de alertas a medicamentos de nuestro hospital, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
- Identificar la información real que proporciona nuestro sistema de alertas y determinar en qué medida difiere del objetivo inicial de una alerta, que es avisar a médicos y enfermeras en casos de prescripciones potencialmente peligrosas a pacientes con alto riesgo de tener alergia a un medicamento.

1.2. Segundo estudio

- Descripción del perfil de antibióticos que se utilizan antes de la realización del PROA y los que se pautan tras la realización de este (cambio en la prescripción). Integración de Alergia en el equipo del programa de optimización del uso de antibióticos (PROA-Alergia) en pacientes hospitalizados con alerta de alergia

a betalactámicos, en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

- Evaluar el porcentaje de pacientes sometidos a la intervención PROA-Alergia en los que se consigue un desetiquetado total y completo de la alerta de alergia a betalactámicos.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1. Primer estudio

- Descripción de las alertas activadas por fármacos o grupo de fármacos de la misma familia.
- Descripción de los cambios en las alertas durante el periodo 2011-2020.
- Relacionar la existencia de alertas con las ya confirmadas en nuestra unidad y compararlas con el consumo de fármacos en el hospital y en atención primaria.
- Analizar la distribución de las alertas por grupos de edad y por sexo.
- Analizar cómo se activan las alertas según el sanitario que la activa y la unidad o especialidad a la que pertenece.
- Descripción de la eliminación y posterior reactivación de las alertas, del responsable de estos cambios y la frecuencia de este evento.
- Evaluar la magnitud del quebrantamiento de las alertas y la relación con la fatiga de los médicos prescriptores, es decir: El no seguimiento de los avisos sobre una alerta, en casos de alertas muy probablemente falsas.

2.2. Segundo estudio

- Análisis de la población de pacientes hospitalizados que reciben la intervención PROA-Alergia, edad, sexo, comorbilidades.
- Valorar la evolución de los pacientes incluidos en el PROA desde el punto de vista del desetiquetado posterior, porcentajes y razones para el no desetiquetado o para el desetiquetado total o parcial.
- Conocimiento del desetiquetado de los pacientes del estudio por parte de Atención Primaria. Así como actualización y, en su caso, la anulación de las alertas en la historia clínica electrónica de Atención Primaria.

MÉTODOS

Y

PACIENTES

MÉTODOS Y PACIENTES

1. ESTUDIO DE LAS ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (HUFA)

1.1. Contexto informático de SELENE, aplicación de la historia clínica informática en el HUFA: prescripción electrónica con sistemas guiados para la decisión

El Hospital Universitario Fundación Alcorcón, junto con otros hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid, utiliza la historia clínica electrónica SELENE de la empresa CGM®. Esta historia clínica electrónica tiene integrado un sistema de prescripción intrahospitalaria, que incluye la prescripción individual de medicamentos, así como un registro de alertas a medicamentos que se activa por parte de cualquier profesional sanitario al que los pacientes informen de alguna reacción adversa que hayan tenido previamente con fármacos. Además, al iniciar la hoja de prescripción de un paciente ingresado, antes de realizar las prescripciones individuales de fármacos de uso hospitalario o ambulatorio, hay que comenzar declarando las alergias medicamentosas o la ausencia de estas.

La prescripción electrónica lleva integrado un sistema de alertas asociado a un sistema de conocimiento que da soporte a los prescriptores. La arquitectura del sistema está compuesta por el sistema de alerta, el sistema CPOE (Computerized Provider Order Entry) para la prescripción y el sistema CDSS (Clinical Decision Support System) que evalúa la prescripción de los médicos y les envía avisos sobre interacciones medicamentosas, prescripciones redundantes o una posible alergia al medicamento prescrito.

La prescripción electrónica de medicamentos, para pacientes ingresados, utiliza un archivo con un listado de todos los medicamentos que pueden usarse en el hospital, al estar autorizados por el Área de Farmacia. La aplicación también tiene otros datos farmacéuticos como la vía y frecuencia de administración o las dosis terapéuticas de cada fármaco.

De forma conjunta, la información recogida en los registros electrónicos y los tres sistemas comentados (CPOE, CDSS y prescripción electrónica), generan avisos o recomendaciones que aparecen cuando el médico prescribe un fármaco. Las alertas medicamentosas se aplican sólo sobre los medicamentos prescritos en el hospital y no se comparte esta información con otros hospitales o con atención primaria. Cuando se incorpora una alerta en la historia clínica electrónica, el médico debe elegir el fármaco al que alude la alerta, entre una lista normalizada de medicamentos o de grupos farmacológicos. Existe la posibilidad de introducir con texto libre medicamentos de reciente aparición, que no se han incluido todavía en los listados del Área de Farmacia.

1.2. Sistema de alerta a medicamentos. Modos de activación y funcionamiento

Los fármacos se incorporan al sistema de alerta, bien con el nombre del fármaco o con el código anatómico-terapéutico-químico (ATC) compuesto de 7 símbolos alfanuméricos con 5 niveles de información. El código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. Este sistema fue instituido por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y ha sido adoptado principalmente en Europa[133]. El código alfanumérico recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas, la estructura química del fármaco (cada nivel identificado por una letra del alfabeto) y el nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.

En nuestro sistema de prescripción electrónica salta un aviso si existe una coincidencia entre el medicamento que se prescribe y una alerta medicamentosa previamente activa, de la manera que se detalla a continuación. El sistema reconoce posible incompatibilidad entre el medicamento prescrito y el medicamento que tiene activada la alerta, si la coincidencia de los códigos alfanuméricos alcanza el 4º elemento del código.

Por ejemplo, en el caso de los betalactámicos, si se prescribe meropenem, codificado como J01DH02, para un paciente con alergia a la amoxicilina (J01CA04).

Esta orden no activará un aviso al prescriptor sobre el riesgo de reactividad cruzada (no coincide el 4º digito), aunque sí se activará un aviso si la prescripción es de piperacilina-tazobactam (código J01CA12) (figura 2).

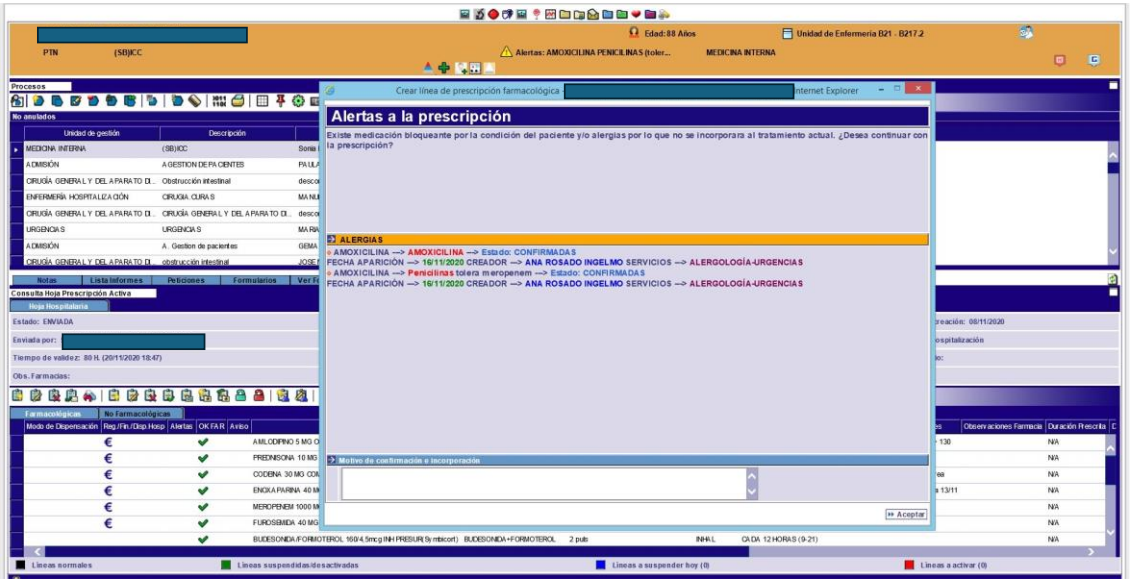


Figura 2. Imagen de la alerta a la prescripción que se activa cuando se quiere prescribir un fármaco (texto azul) que tiene activada una alerta en la historia del paciente (texto rojo).

En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son posibles varias opciones. Si el médico activa una alerta para todos los AINEs (AINEs M01, 3 elementos), el sistema avisará de un riesgo de reactividad cruzada con todos los AINEs. Sin embargo, en caso de alergia a AINEs específicos (como por ejemplo, los derivados del ácido propiónico), el sistema enviará el mensaje de riesgo de todos los AINEs cuyos 4 primeros elementos compartan la cadena M01AE.

1.3. Recogida de datos del estudio de alertas a medicamentos

Para alcanzar los objetivos del estudio se utilizaron varias bases de datos.

1.3.1. Descripción de las características demográficas y clínicas de las alertas de alergia a medicamentos

Se descargaron los registros informáticos que contiene esta información. El periodo de estudio se llevó a cabo de 2011 a 2020, ya que previamente los datos de las alertas no tenían un registro normalizado. El formulario de registro de las alertas contiene datos sobre medicamentos activados, identificación del personal sanitario que activa la alerta, fechas de activación, anulación y reactivación, unidades clínicas que editan las alertas y motivos de eliminación de las alertas cuando esto suceda. Así mismo, hay un sistema de trazabilidad para todos los cambios que se produzcan sobre una alerta determinada. Además, utilizamos otros metadatos como sexo y edad de los pacientes que se agruparon para el análisis en intervalos de 5 años.

1.3.2. Análisis de los quebrantamientos de las alertas a medicamentos por parte de los médicos prescriptores, con la aplicación disponible en SELENE

Se recogieron los motivos que se anotaron para justificar el quebrantamiento, justificación que el sistema exige cuando la prescripción de un fármaco entra en conflicto con una alerta previamente activada a ese medicamento o al grupo farmacológico al que pertenece. Estos datos sobre el quebrantamiento brindan

información acerca de las prescripciones de medicamentos, la alerta previamente activa y si se permite la prescripción a pesar de la alerta. También se incluyen los motivos por los cuales los médicos confirman la prescripción y no tienen en cuenta la alerta de alergia a medicamentos, e incluso, llegan a anular la alerta. Toda esta información se especifica en texto libre y no estructurado (figura 3).

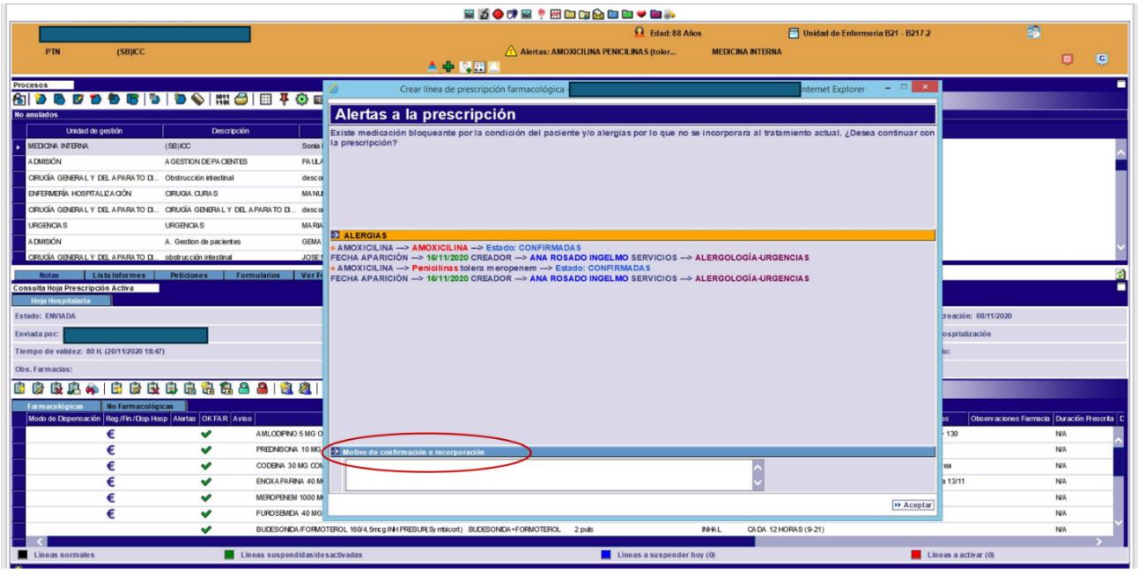


Figura 3. Imagen de la alerta a la prescripción que se activa cuando se quiere prescribir un fármaco (texto azul) que tiene activada una alerta en la historia del paciente (texto rojo). Motivos de quebrantamiento de la alerta (rodeado en círculo rojo).

1.3.3. Relación de los fármacos notificados en el sistema de alerta a medicamentos con el consumo de medicamentos en la población de referencia del hospital

Se recogió el conjunto de datos de prescripciones de Atención Primaria de la ciudad de Alcorcón, donde el HUFA es el hospital de referencia. Utilizamos los conjuntos de datos del año 2016, uno de los años centrales del periodo de estudio (2011-2020).

Estos datos fueron amablemente cedidos por la farmacéutica Genma Mª Silva Riádigos, del Servicio de Farmacia de Atención Primaria del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

1.3.4. Relación de los fármacos identificados en el sistema de alerta a medicamentos con el perfil de fármacos diagnosticados como causantes de alergia en la Unidad de Alergia del HUFA

Utilizamos el conjunto de datos, de un estudio previo de nuestro grupo, donde se analizaron diferentes diagnósticos de alergia a medicamentos y cuáles eran los medicamentos involucrados en las reacciones de los pacientes atendidos en la Unidad de Alergia también durante 2016[134]. Estos pacientes fueron remitidos a la Unidad de Alergia del HUFA por médicos de Atención Primaria y otros **médicos especialistas por sospecha de una posible alergia a medicamentos.**

1.3.5. Relevancia de las alertas de alergia a medicamentos en las diferentes edades de la vida y en ambos sexos

Calculamos las tasas de incidencia de alertas de alergia a medicamentos de cada fármaco o grupo de fármacos en la población de la ciudad de Alcorcón. Para el análisis utilizamos los **datos demográficos del Instituto Nacional de Estadística de España (INE)** que proporcionan información agregada sobre el género e intervalos de 5 años de todas las poblaciones de las ciudades de España. Nuevamente empleamos datos del año 2016.

1.3.6. Retirada de la alerta de alergia a betalactámicos en Atención Primaria

Para conocer si la alerta de alergia a betalactámicos en Atención Primaria permanecía después de nuestra intervención de PROA-Alergia, se consultó si cada paciente conservaba la alerta de alergia a betalactámicos en **el Módulo Único de Prescripción (MUP) del SERMAS,** que importa directamente los datos de las alertas de alergia a medicamentos o alimentos, desde la historia clínica electrónica de Atención Primaria.

2. ESTUDIO DE INTERVENCIÓN ALERGOLÓGICA PRECOZ EN PACIENTES INGRESADOS ALÉRGICOS A BETALACTÁMICOS

2.1. Contexto del programa de optimización de uso de antibióticos en el HUFA (PROA-Alergia)

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo de los pacientes valorados a través del programa PROA-Alergia en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Posteriormente, de esos mismos pacientes después del estudio , se analizaron los antibióticos utilizados durante el ingreso y qué alertas se modificaban o no, en el MUP asociado a la historia clínica de cada uno de los mismos pacientes. Esto se hizo para valorar las consecuencias sobre las alertas en el ámbito de la Atención Primaria tras la

intervención PROA-Alergia y por tanto en todos los niveles asistenciales de la población de la ciudad de Alcorcón.

El objetivo de este programa es dar una respuesta apropiada, rápida y segura a pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico por un cuadro infeccioso agudo y que tienen una alerta de alergia a betalactámicos y, por tanto, tienen a priori contraindicado su uso. De este modo, se pretende reducir la prescripción de antibióticos alternativos que se reconocen en la literatura internacional como menos eficaces, más tóxicos y favorecedores de la resistencia antimicrobiana y que aumentan la incidencia de infección por *Clostridioides difficile.*

El equipo PROA-Alergia es multidisciplinar formado por infectólogos, microbiólogos, alergólogos y farmacéuticos.

La identificación de estos pacientes durante el ingreso también facilita que posteriormente sean derivados a la Unidad de Alergia, para completar el estudio alergológico correspondiente y poder llegar al objetivo final de retirar la etiqueta de alergia a betalactámicos en los pacientes que realmente no lo son. Incluso, en algunos casos es posible poder retirar la etiqueta durante el ingreso.

Los datos se recogieron desde octubre de 2020 hasta octubre de 2022.

2.2. Realización de la intervención alergológica

Diariamente infectólogos, microbiólogos y farmacéuticos del equipo PROA revisan todos los pacientes ingresados en el hospital (hospitalización y urgencias) con etiqueta de alergia a betalactámicos y que estén recibiendo cualquier antibiótico.

Además, estos profesionales chequean el listado de antibióticos, prescritos en el hospital, que suelen recibir como alternativa los pacientes alérgicos a betalactámicos como son, los glicopéptidos, oxazolidinonas, daptomicina, aztreonam, quinolonas y tetraciclinas.

De los pacientes revisados, si el infectólogo detecta alguno al que se prescribiría un betalactámico como primera elección antibiótica, de acuerdo con las guías clínicas locales y la epidemiología del centro hospitalario, y por tanto considerado candidato a la intervención, contacta con la Unidad de Alergia. Este antibiótico será, en la mayoría de las ocasiones, el medicamento del que el alergólogo responsable del PROA de Alergia para ese día, valorará su tolerancia. En escasas ocasiones se prefirió probar un betalactámico (penicilina o amoxicilina) que permitiera el desetiquetado de la alergia a betalactámicos y por tanto la administración posterior de cualquier betalactámico.

Los facultativos de la Unidad de Alergia realizan la valoración clínica del paciente en el servicio de urgencias u hospitalización, incluyendo la recogida de la historia clínica (del paciente o familiares) y la obtención del consentimiento escrito o verbal para realizar el procedimiento. Se obtienen datos, de la historia clínica, de la reacción que motivó la

activación de la alerta a medicamentos (sugestiva de reacción alérgica con mayor o menor gravedad, o no sugestiva), el tiempo transcurrido entre la reacción inicial y el momento actual y la tolerancia del paciente a antibióticos del mismo grupo o con reactividad cruzada. Con todo lo anterior, se programa el estudio a realizar.

Con la valoración alergológica se estratifica el riesgo y se decide si existe indicación para administrar el antibiótico directamente en los pacientes de bajo riesgo, si la reacción inicial fue compatible con efectos secundarios o presentaban una historia antigua no sugestiva de reacción alérgica. En los pacientes que consideramos de riesgo moderado o alto, si la reacción inicial fue de urticaria, angioedema, anafilaxia, hipotensión, hospitalización o ingreso en UCI se realizan primero pruebas cutáneas y si son negativas, a continuación, se administra el antibiótico recomendado por el infectólogo. Esta intervención ocurre habitualmente en las primeras 24-48 horas de la estancia del paciente en el hospital, ya sea en urgencias o en planta de hospitalización.

Posteriormente al ingreso, se cita al paciente en la Unidad de Alergia para completar el estudio alergológico con el objetivo de retirar la alerta de alergia a betalactámicos, si es posible, o al menos acotar qué betalactámicos no puede recibir el paciente y cuales sí. Para desetiquetar al paciente se estudia el antibiótico implicado en la reacción inicial. Si éste es desconocido, y el paciente tiene alerta genérica de betalactámicos o penicilinas se hacen pruebas cutáneas con determinantes de la penicilina y provocación con penicilina V. En ambos supuestos, posteriormente, se lleva a cabo una prueba de reprovocación si la reacción inicial hubiera ocurrido hace más de seis meses con

respecto a la fecha del inicio del estudio y si la reacción adversa fuera compatible con una reacción alérgica (figura 4).

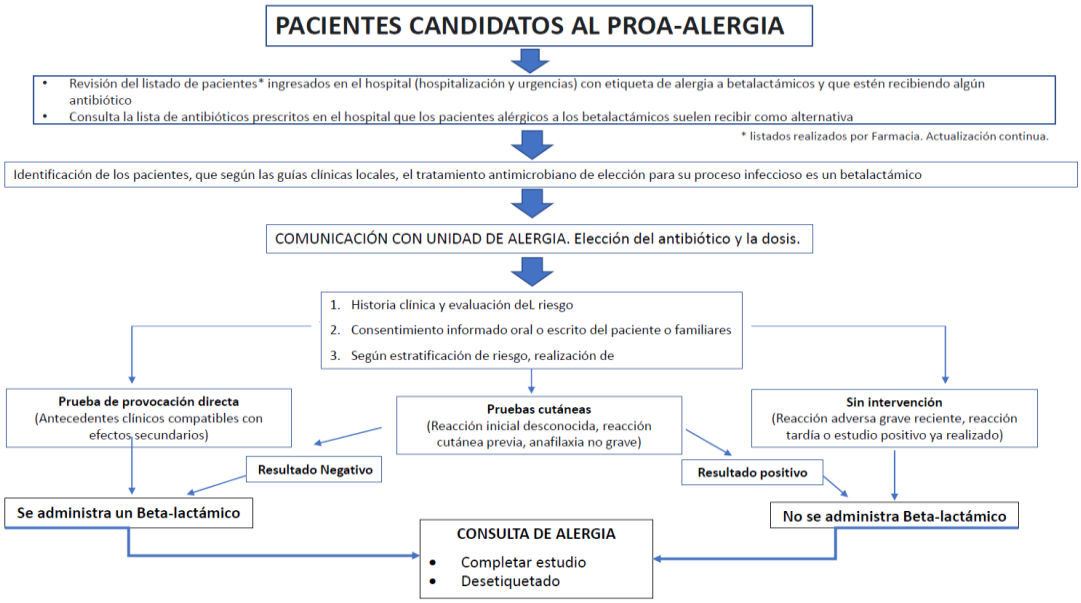


Figura 4. Algoritmo de la intervención PROA-Alergia. (Publicado por L. Moreno, A. Rosado en Clin Exp Allergy 2023;53(12):1314-7).

Todo este proceso puede durar 2-3 meses, como se explica en la figura 5.

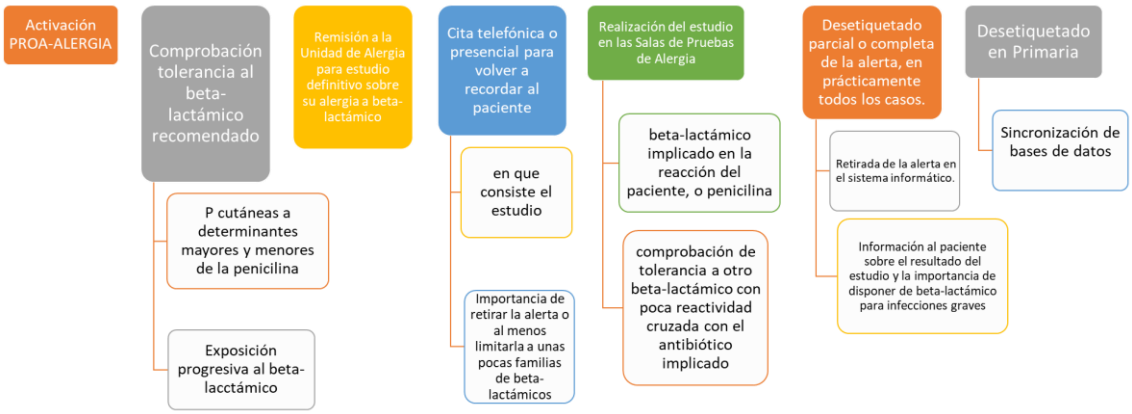


Figura 5. Descripción temporal del procedimiento PROA-Alergia.

2.3. Recogida de datos del estudio PROA-Alergia

Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), comorbilidades y características clínicas de la infección. La cuantificación de las comorbilidades se hizo utilizando el índice de Charlson que es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, que depende de la edad del paciente que se evalúa y de sus comorbilidades[135]. En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y comorbilidad alta: mayor de 3 puntos. Se registró en qué servicio se realizó la intervención, así como los días transcurridos desde el ingreso hasta realizar la petición del PROA y desde esta, hasta la intervención del PROA-Alergia, la estancia media, reingreso por infección y mortalidad relacionada con la infección a los 30 días. Se cuantificaron los pacientes en los que se pudo secuenciar la antibioterapia con betalactámicos, desde la administración por vía intravenosa a la vía oral. También se registraron las características de la reacción previa, alérgica o adversa, que había motivado la alerta.

Para valorar el riesgo de presentar una reacción alérgica se usó el test PEN-FAST [79]. Una puntuación de “0” indica un riesgo muy bajo (menor del 1 % de presentar reacción alérgica), una puntuación entre “1” y “2” indica bajo riesgo (5 % de presentar reacción alérgica), la puntuación de “3” indica riesgo moderado (20 % de presentar reacción alérgica), la puntuación mayor o igual a “4” indica un riesgo alto (50 %) de presentar una reacción alérgica.

Con posterioridad al alta hospitalaria el paciente es remitido a la Unidad de Alergia para realizar el resto del estudio alergológico completo. El estudio incluye las pruebas cutáneas y las provocaciones medicamentosas que indique el alergólogo. El objetivo es retirar la alerta del sistema informático o al menos reducir el número de betalactámicos contraindicados.

Se recogieron los datos del estudio alergológico realizado y finalmente se comprobó en el Módulo Único de Prescripción (MUP) del SERMAS si los registros de las alertas de alergia a medicamentos coincidían con los cambios producidos en las alertas tras el estudio alergológico; como medida de sincronización en Atención Primaria de las alertas en diferentes bases de datos. En colaboración con el Área de Farmacia, se revisaron el número de antibióticos y el coste de los mismos en todos los pacientes a los que se les realizó el PROA-Alergia, comparando los datos de los días de ingreso previos y posteriores a la realización del PROA.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cualitativas utilizamos proporciones con intervalos de confianza (IC) del 95 % según una distribución binomial. Los intervalos de confianza se han calculado mediante el método de Wilson. Para las variables cuantitativas utilizamos la mediana y el rango intercuartil (RIQ). Calculamos las tasas de incidencia como número de alertas por 1.000 personas-año con un IC del 95 %.

Para los estudios de contrastes de las variables cualitativas aplicamos la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, y para la comparación de variables cuantitativas utlizamos el test t Student para dos muestras independientes o el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Todos los test se consideran bilaterales y estadísticamente significativos con valores de "p" menores de 0,05. Todos los estudios de contraste se aplicaron según las indicaciones establecidas para cada uno de ellos[136].

Para los estudios de correspondencia utilizamos las correlaciones de Spearman. El riesgo de activación de alertas se calculó mediante varios modelos de regresión de Poisson. Las estadísticas se calcularon con el programa Stata 17.0 (Stata®™) y SPSS 29.0 (SPSS®™).

4. ASPECTOS ÉTICOS Y NORMATIVOS

El estudio de las alertas a medicamentos fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos del HUFA (código 20/173), que eliminó la obligación de tener un consentimiento escrito por los pacientes para poder recoger sus datos, debido a la anonimización de los registros que realizó el Servicio de Sistemas de Información del HUFA y la gran cantidad de alertas recuperadas del sistema de registros clínicos del Hospital.

El estudio que analizaba los resultados del PROA, en sus dos primeros años desde que se implantó en el hospital, se realizó de acuerdo con los criterios de buenas prácticas

clínicas y la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del HUFA (código 22/120).

La confidencialidad de los datos recogidos en el sistema informático del HUFA queda garantizada al establecerse en las respectivas normativas que las autoridades competentes sólo podrán tener acceso a dichos datos para fines estadísticos o de estudio, manteniéndose en todo caso el carácter reservado de la información.

Al estar anonimizadas las bases de datos que se utilizaron en el estudio, se respetan las disposiciones generales de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre y las normas del reglamento de desarrollo de la misma Ley sobre Protección de Datos de Carácter Personal, así como Reglamento General de Protección de Datos (RGPD); que tiene por objeto garantizar y proteger en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar. Los datos fueron manejados por facultativos, estadísticos e informáticos del HUFA, única y exclusivamente con fines epidemiológicos y de investigación.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ALERTAS A MEDICAMENTOS. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1. Generalidades

Durante el periodo 2011-2020 se activaron 15.535 alertas de alergia a medicamentos en el HUFA en 11.723 personas (1,33 alertas por paciente). Las mujeres tuvieron más alertas activadas que los varones (64,49 %).

Tabla 1. Distribución de las alertas de alergia a medicamentos por grupos de edad (principalmente en intervalos de 5 años).

RANGO DE EDAD (años)	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
0	4	0,03	0,03
1	14	0,09	0,12
2	13	0,08	0,20
3	11	0,07	0,27
4	20	0,13	0,40
5	18	0,12	0,52
6 - 10	72	0,46	0,98
11 - 15	78	0,50	1,48
16 - 20	233	1,50	2,98
21 - 25	385	2,48	5,46
26 - 30	574	3,69	9,15
31 - 35	884	5,69	14,84
36 - 40	1.078	6,94	21,78
41 - 45	1.043	6,71	28,49
46 - 50	1.012	6,51	35,00
51 - 55	972	6,26	41,26
56 - 60	891	5,74	47,00
61 - 65	1.282	8,25	55,25
66 - 70	1.644	10,58	65,83
71 - 75	1.616	10,40	76,23
76 - 80	1.409	9,07	85,30
81 - 85	1.094	7,04	92,34
86 - 90	770	4,96	97,30
91 - 95	341	2,20	99,50
96 - 100	66	0,42	99,92
101 - 105	11	0,07	100,00
Total	15.535	100,00	

Cuando analizamos de forma gráfica las frecuencias absolutas en intervalos de 5 años y para ambos sexos, observamos dos picos en la curva: El primero en los grupos de 36-40 años y el segundo entre los 71-76 años (tabla 1, figura 6). Estos picos aparecen también en ambos sexos, aunque la frecuencia empieza a ser mayor en mujeres a partir de los 15 años y en hombres hasta los 15 años (tabla 1) (chi2 Pr< 0,001).

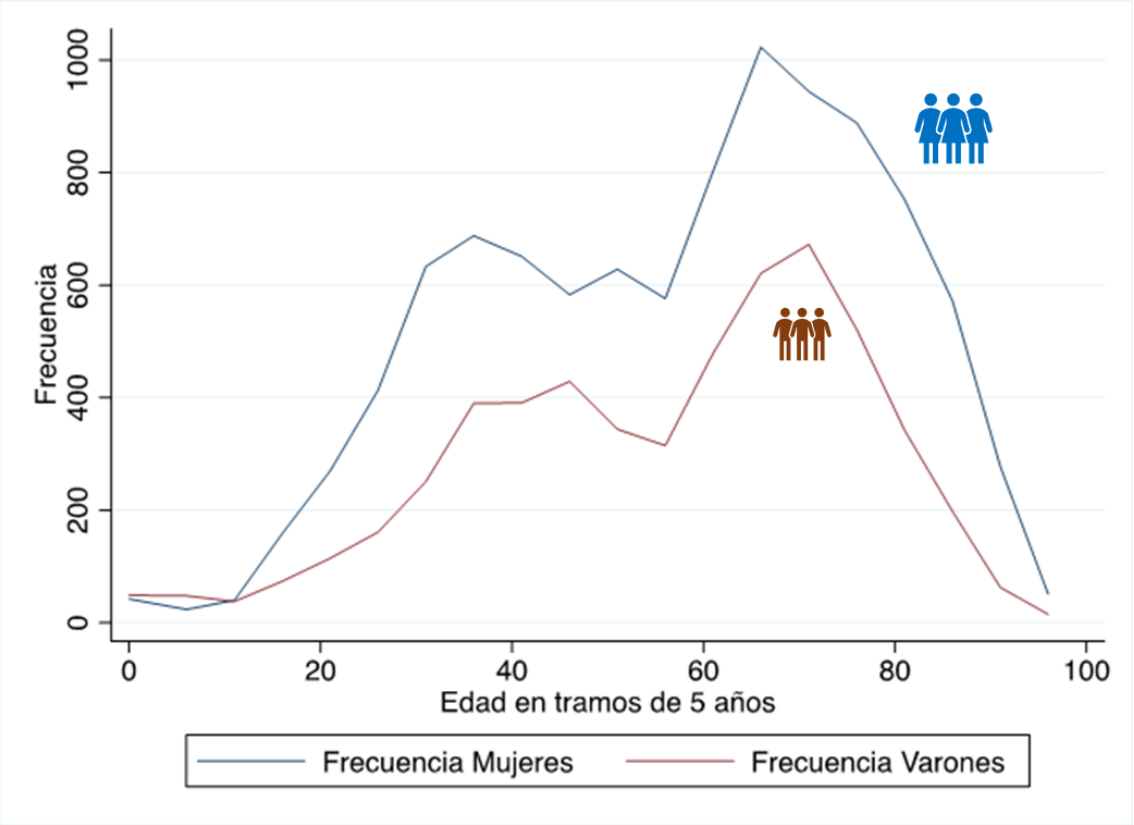


Figura 6. Distribución de las alertas de alergia a medicamentos por grupos de edad y sexo. (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

Consideramos que esta distribución podría estar sesgada por el diferente número de personas vivas en cada intervalo de edad. Por esta razón, calculamos las tasas de incidencia en cada rango de edad utilizando como denominador las edades de la

población en la ciudad de Alcorcón para cada rango de edad, y como numerador el número de alertas de alergia a medicamentos en cada grupo de edad. En la figura 7 podemos observar que hasta los 85 años se incrementa la probabilidad de activación de las alertas de alergia a medicamentos y desaparecen los dos picos de frecuencias absolutas en las distribuciones por grupos de edad, aunque permanecen los mayores riesgos en las mujeres. Utilizando un modelo de regresión de Poisson, usando como referencia la probabilidad de activar una alergia en el intervalo de 0 a 5 años, calculamos el riesgo de activar una alerta, evidenciando que el riesgo se incrementa en 1,00868 por cada intervalo de 5 años (IRR, Incidence Rate Ratio con IC 95 % 1,00865 -1,00870. p<0,001) (figura 7). También para esta distribución de tasas por edades, las mujeres y varones tuvieron el mismo comportamiento que la distribución de frecuencias absolutas.

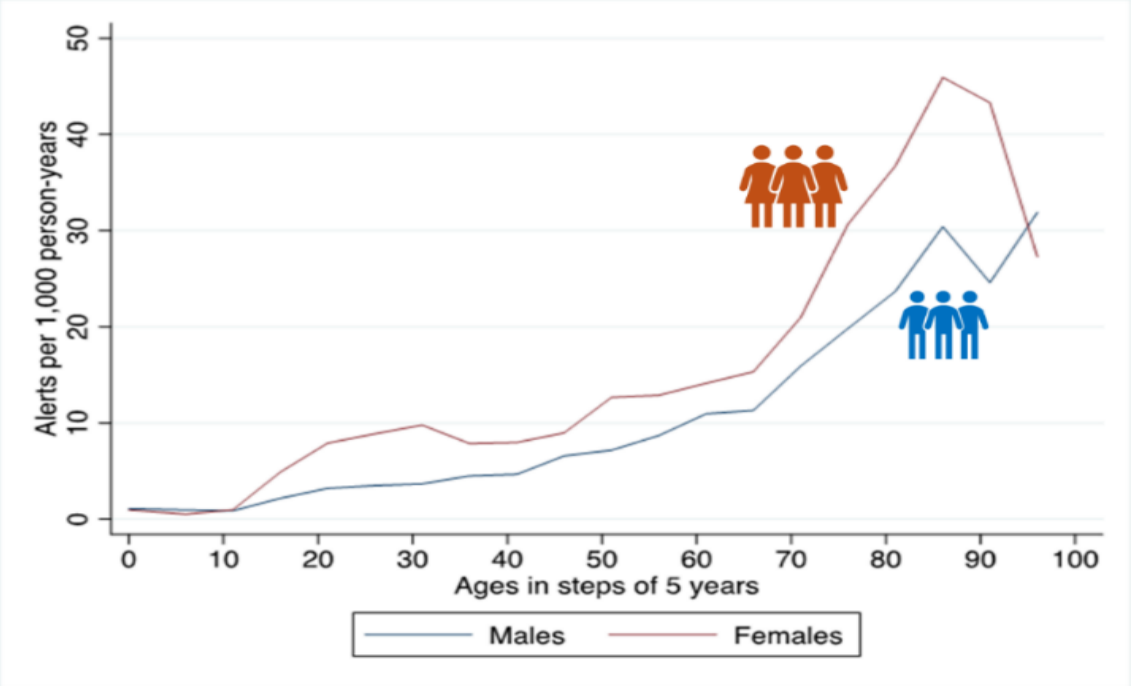


Figura 7. Tasas de incidencia en número de alertas de alergia a medicamentos por 1.000 personas-año por grupos de edad y sexo. (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

1.2. Fármacos implicados en la activación de las alertas

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) fueron los fármacos con más alertas de alergia a medicamentos, (36,44 %) seguidos de las aminopenicilinas (26,91 %) (figura 8). Los siguientes grupos farmacológicos con alertas activadas (medios de contraste radiológicos, sulfonamidas y fluoroquinolonas) tuvieron porcentajes mucho menores de activación (3-5 %). Entre los subgrupos de AINEs el mayor porcentaje de activación fueron las pirazolonas (casi exclusivamente metamizol).

Se denomina hipersensibilidad múltiple a AINEs cuando se desencadenan reacciones alérgicas debido a varios AINEs de diferentes grupos farmacológicos. En estos casos, debería haberse activado la alerta a todos los AINEs, sin embargo, este tipo de alerta sólo se registró en el 2,70 % de los pacientes (tabla 2 y figura 8). Los fármacos opiáceos sólo se activaron como alerta en el 2,25 % de los pacientes.

Tabla 2. (A) muestra las alertas de alergia a medicamentos más frecuentes. (B) muestra las alertas de alergia a AINEs más frecuentes.

A GRUPOS FARMACOLÓGICOS	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Todos los AINEs	5.678	36,55	36,55
PENICILINAS	4.180	26,91	63,46
OTROS	1.294	8,33	71,79
MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLÓGICO	610	3,93	75,71
SULFONAMIDAS	546	3,51	79,23
FLUOROQUINOLONAS	516	3,32	82,55
AMINOGLICÓSIDOS	368	2,37	84,92
OPIÁCEOS	349	2,25	87,16
CEFALOSPORINAS	337	2,17	89,33
TRAMADOL	197	1,27	90,60
TETRACICLINAS	140	0,90	91,50
MACRÓLIDOS	128	0,82	92,33
METOCLOPRAMIDA	110	0,71	93,04
ANESTÉSICOS LOCALES	97	0,62	93,66
HEPARINAS	86	0,55	94,21
INHIBIDORES BOMBA PROTONES	66	0,42	94,64

B GRUPOS DE AINEs	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Sin hipersensibilidad a AINEs	9.857	63,45	63,45
Hipersensibilidad a las pirazolonas	2.261	14,55	78,00
Resto de hipersensibilidades	1.288	8,29	86,30
Hipersensibilidad a los AINEs del ácido propiónico.	1.221	7,86	94,16
Hipersensibilidad a los AINEs del ácido aril-acético	444	2,86	97,01
Hipersensibilidad múltiple a AINEs	420	2,70	99,72
Hipersensibilidad a los inhibidores de la COX-2	44	0,28	100,00

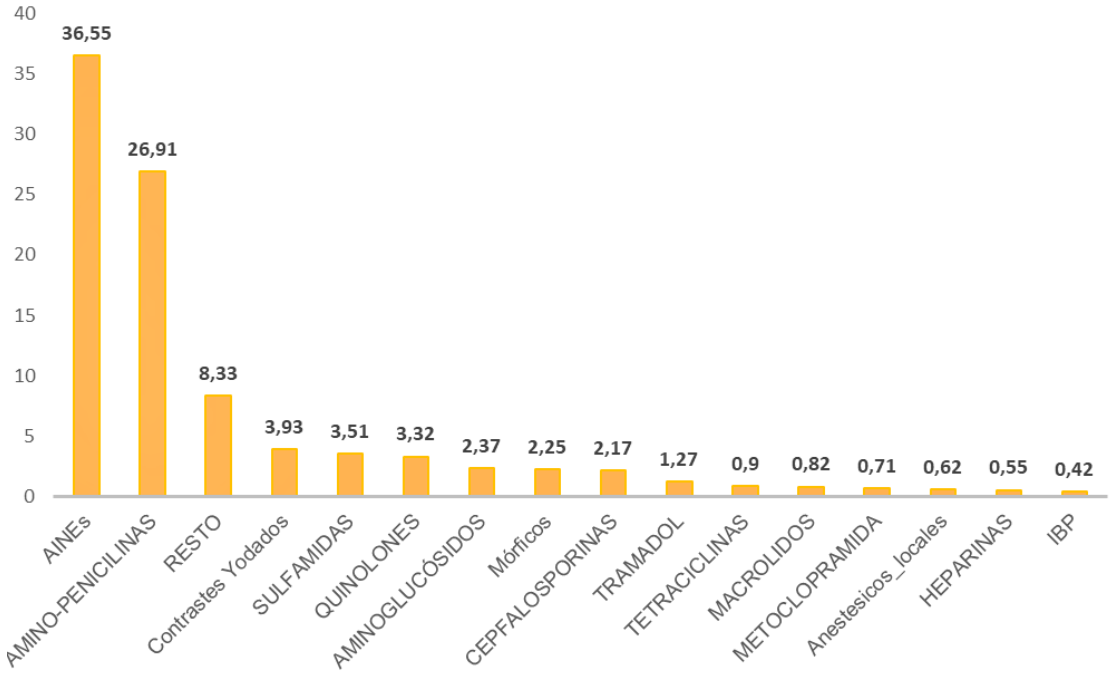


Figura 8. Distribución de alertas de alergias a medicamentos en HUFA, según familias farmacológicas. (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

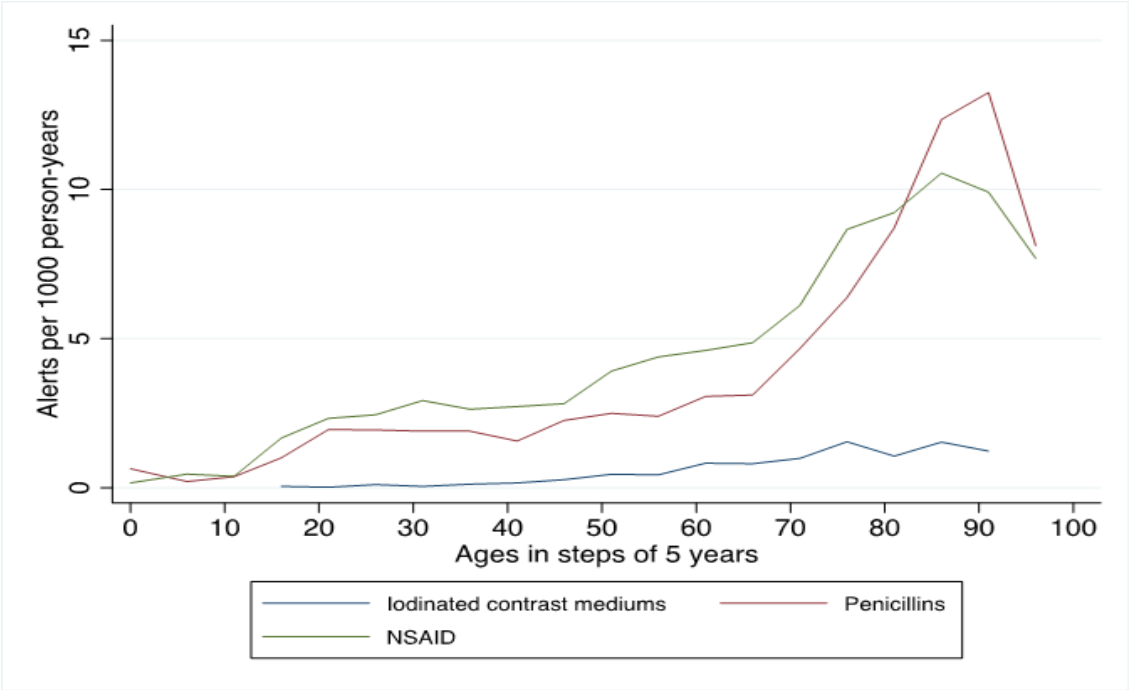


Figura 9. Tasas de incidencia en número de alertas de alergia a medicamentos por 1.000 personas-año por grupo de edad y los tres grupos farmacológicos que tenían las alertas de alergia más frecuentes. (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

El número de alertas de alergia a medicamentos fue disminuyendo a lo largo del periodo de estudio (IRR= 0,9581; IC 95 % 0,9579-0,9583) (figura 7). Las tasas de incidencia de los grupos AINEs y aminopenicilinas, en los diferentes intervalos de edad, parece muy similar a la tasa total de alertas de alergia a medicamentos (figura 9). Las diferencias en las tasas de incidencia y la curva de distribución fueron muy grandes entre los grupos de AINEs y aminopenicilinas, comparándolos con la tasa de incidencia relativa a los medios de contraste radiológico que fue el tercer grupo en frecuencia de alertas de alergia a medicamentos (figura 9).

La distribución de frecuencias de alertas de alergia a medicamentos para AINEs y aminopenicilinas se comporta de forma diferente en los intervalos de 0-5 y 6-15 años. En el grupo de 0-5 años, las aminopenicilinas fueron el 61,5 % de las alertas de alergia a medicamentos activadas y los AINEs el 16,25 %. Sin embargo, estos porcentajes se invirtieron en el grupo de 6-15 años, siendo las alertas del grupo AINEs (50 %) más frecuentes que las de las aminopenicilinas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos (chi2 p< 0,001) (figura 9).

1.3. ¿Quién o qué servicio asistencial activó las alertas?

Los servicios clínicos más generalistas (Anestesiología, Medicina Interna, Urgencias y Pediatría) activaron con más frecuencia las alertas de alergia a medicamentos que los más especializados, con la excepción de la Unidad de Alergia (el segundo en frecuencia

de activación), dada su especial relevancia en el diagnóstico de la alergia a fármacos. Las cinco unidades anteriormente mencionadas acumularon el 80 % de las alertas (tabla 3).

Tabla 3. Unidades asistenciales que activaron las alertas a medicamentos.

ESPECIALIDAD	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
URGENCIAS	2.935	29,44	29,44
ALERGIA	2.143	21,50	50,94
ANESTESIA	1.391	13,95	64,90
MEDICINA INTERNA	774	7,76	72,66
PEDIATRÍA	516	5,18	77,84
GINECOLOGÍA	440	4,41	82,25
NEUROLOGÍA	253	2,54	84,79
CARDIOLOGÍA	216	2,17	86,96
OTORRINOLARINGOLOGÍA	138	1,38	88,34
DIGESTIVO	125	1,25	89,60
ONCOLOGÍA	124	1,24	90,84
TRAUMATOLOGÍA	117	1,17	92,01

1.4. Activación de alertas y consumo de medicamentos en la población general

Observamos una correlación moderada, en el año 2016, entre el número de alertas de alergia a medicamentos de cada fármaco o grupo farmacológico y el número de prescripciones de cada uno de esos fármacos en Atención Primaria (rho=0,41, p=0,016). También evidenciamos que el número de alertas de alergia a cada medicamento se correlacionaba con el número de alergias reales a medicamentos, diagnosticadas en las consultas de Alergia del HUFA en el mismo año 2016 (Rho = 0,68 y p<0,0001) (figura 10).

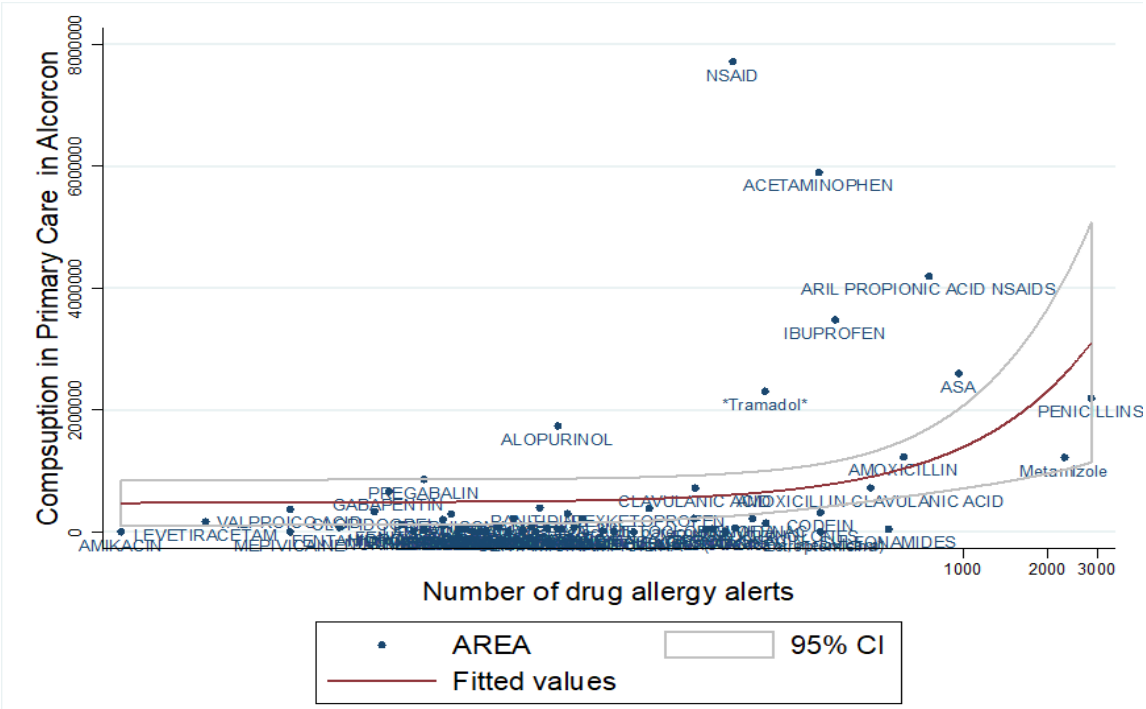


Figura 10. Correlaciones por fármaco o grupo farmacológico entre las alertas de alergia a medicamentos y el consumo de medicamentos en Atención Primaria en la ciudad de Alcorcón en 2016. (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

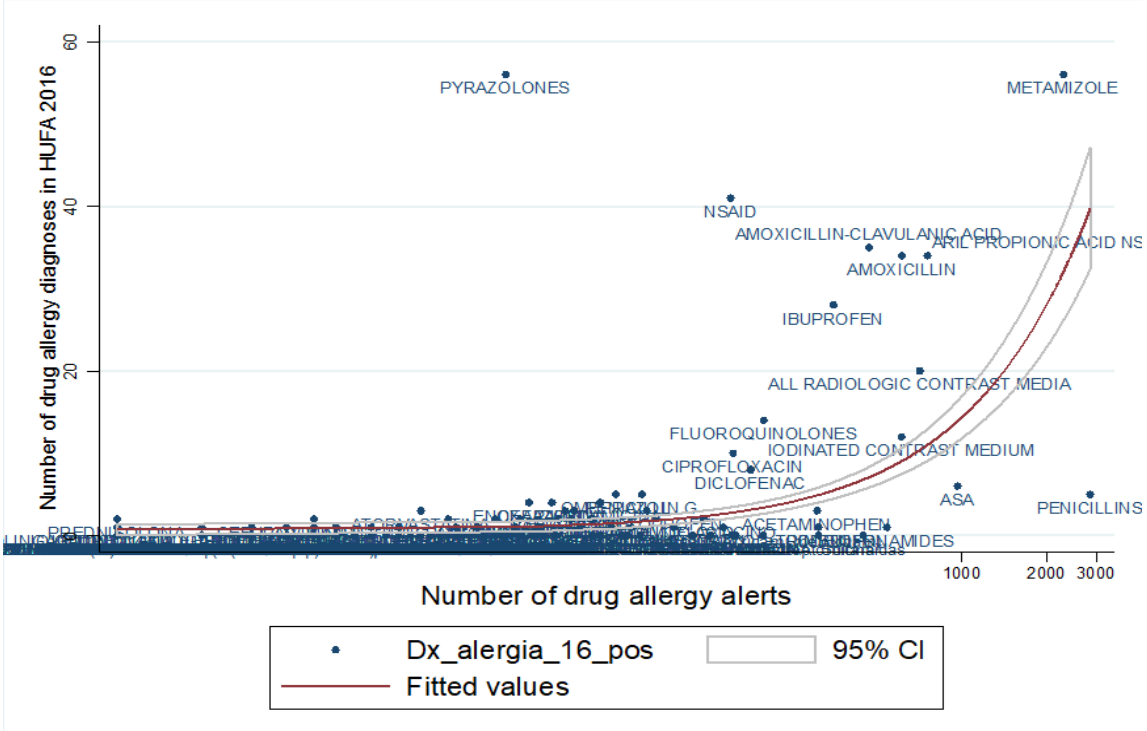


Figura 11. Correlaciones por fármaco o grupo farmacológico entre las alertas de alergia a medicamentos y el diagnóstico de alergia a medicamentos en el HUFA en 2016 (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

Respecto al consumo de fármacos en el ámbito de la Atención Primaria, observamos que en el caso de los AINEs era necesario un gran consumo de estos fármacos por parte de la población para que se activasen las alertas de alergia a dichos medicamentos. En cambio, en el caso de la amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas se necesita menos consumo de esos medicamentos para activar una alerta, aun cuando el consumo global fue menor en la población general.

Estas diferencias no eran tan evidentes cuando se correlacionaban el número de alertas activadas con los fármacos implicados en las reacciones alérgicas diagnosticadas realmente en la Unidad de Alergia en 2016, ya que no se correspondían un gran número de alertas activadas con el diagnóstico de alergia a medicamentos para AINEs y amoxicilina. Sin embargo, para medios de contraste radiológicos, penicilina y ácido acetilsalicílico el número de alertas activadas que aparecen en la historia clínica, cuando existe un diagnóstico confirmado de alergia a esos medicamentos por la Unidad de Alergia del HUFA, fue menor que para otros medicamentos (figura 11).

2. ALERTAS A MEDICAMENTOS. CAMBIOS Y ANULACIÓN EN LAS ALERTAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

2.1. Evolución y dinámica de las alertas en el periodo del estudio

Durante el periodo del estudio (2011-2020), se desactivaron 1.061 alertas de alergia a medicamentos (6,83 % de 15.535 alertas activadas). Sin embargo, las desactivaciones de las alertas comenzaron una media de 3 años después de la activación (2014) (tabla 4). Durante este periodo el número de anulaciones mostró un incremento progresivo, con una tasa de riesgo de incidencia de desactivación anual de 1.108 (IC 95 % 1.104-1.112) (figura 12). La mediana de duración de las alertas eliminadas fue de 28,68 meses desde la fecha de activación (95 % IC 8,63-91,60).

Tabla 4. Distribución de la modificación de las alertas de alergia a medicamentos según año de cancelación.

AÑO	Frecuencia
2011	
2012	
2013	
2014	9
2015	97
2016	98
2017	115
2018	150
2019	140
2020	147

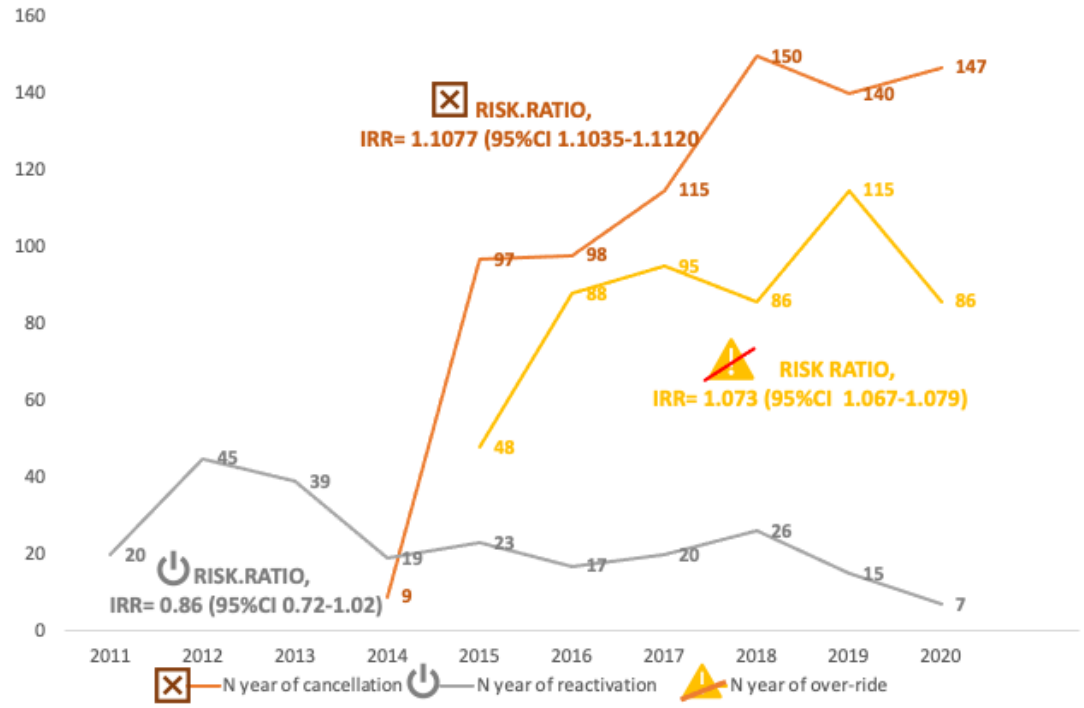


Figura 12. Cancelaciones, reactivaciones y anulaciones de alertas de alergia a medicamentos de 2011 a 2020. (Publicado por Rosado-Ingelmo A, Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-89).

2.2. Responsables médicos y motivos de las modificaciones o anulaciones de las alertas

Las unidades clínicas asistenciales con mayor número de anulaciones fueron la Unidad de Alergia (61,4 %), seguida a mucha distancia por Urgencias, Medicina Interna y Anestesia (un 10 % cada uno), (tabla 5). Los motivos principales reflejados por los médicos que eliminaron las alertas fueron: "Se descartó alergia a medicamentos" (45,56 %), "se descartó alergia a medicamentos tras realización de estudio en la Unidad de Alergia" (14 %). En otros casos la alerta no se anuló, pero si se modificó para

especificar mejor el diagnóstico de la alergia a medicamentos (8,3 %) o para corregir algún error en el diagnóstico o para modificar los fármacos a evitar (9,6 %).

Tabla 5. Distribución de alertas de alergia a medicamentos según unidad asistencial que las modificó o eliminó.

ESPECIALIDAD	Frecuencia	%
ALERGIA	595	61,40
URGENCIAS	105	10,84
MEDICINA INTERNA	98	10,11
ANESTESIA	72	7,43
GINECOLOGÍA	15	1,55
NEUROLOGÍA	12	1,24
PEDIATRÍA	11	1,14
CARDIOLOGÍA	10	1,03
MEDICINA DIGESTIVA	9	0,93
DERMATOLOGÍA	8	0,83

2.3. Fármacos implicados en las modificaciones de las alertas

Las aminopenicilinas son el grupo con más anulaciones de alertas (26,91 % del total de fármacos), seguido de los AINEs (18,85 %) y un tercer grupo en el que agrupamos opiáceos, macrólidos, anestésicos locales y heparinas que suman una frecuencia del 4 % (tabla 6).

Tabla 6. Distribución de la modificación de las alertas de alergia a medicamentos según grupos farmacológicos.

GRUPO FARMACOLÓGICO	Desactivación (N)	Desactivación (%)
PENICILINAS	4180	26,91
HIPERSENSIBILIDAD A OTROS AINEs	1288	8,29
HIPERSENSIBILIDAD AL ÁCIDO PROPIÓNICO	1221	7,86
HIPERSENSIBILIDAD A AINEs	420	2,70
OPIÁCEOS	349	2,25
CEFALOSPORINAS	337	2,17
MACRÓLIDOS	128	0,82
ANESTÉSICOS LOCALES	97	0,62
HEPARINAS	86	0,55
ANTICONVULSANTES	59	0,38
METRONIDAZOL	48	0,31
FOSFOMICINA	37	0,24
ALOPURINOL	36	0,23
B2-AGONISTAS	33	0,21
CARBAPENÉMICOS	30	0,19
ANESTESICOS GENERALES	11	0,07
LINEZOLID	7	0,05

2.4. Reactivación de las alertas previamente anuladas

De las 1.061 alertas anuladas de alergia a medicamentos, se reactivaron 231 (21,77 %). La reactivación de alertas no varió en el periodo del estudio [0,86 (0,72-1,02. p=0,08)] (figura 12). El 38,1 % de las reactivaciones fueron referidas al mismo fármaco y sobre todo las aminopenicilinas y los AINEs (tabla 13), siendo la mediana del tiempo, entre anulación y reactivación, de 3,3 meses.

Tabla 7. Distribución de reactivaciones de alertas de alergia a medicamentos según grupos farmacológicos.

GRUPO FARMACOLÓGICO	Mismo fármaco	Reactividad cruzada	TOTAL	%
PENICILINAS	32	1	33	49,45
TODOS LOS AINEs	20	1	21	36,27
FLUOROQUINOLONAS	7	1	8	21,98
HEPARINAS	5	0	5	5,49
MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLÓGICOS	4	0	4	4,40
OTROS	23	4	27	27,55
Total	91	7	98	100

En el 27,62 % para los AINEs y en el 28,03 % para otros medicamentos diferentes a los AINEs el motivo de la reactivación fue mejorar la información que previamente se tenía sobre una alerta de alergia a medicamentos. En estos casos la mediana del tiempo entre la anulación y la reactivación fue de 0 meses, es decir, probablemente se anuló la alerta y se volvió a activar en el mismo momento para corregir errores. Finalmente, sólo en 7 casos (2,93 %) las alertas se reactivaron para proporcionar más información sobre los fármacos a evitar o que se podían tolerar o por tener diferente grado de reactividad cruzada con la alerta inicialmente activada. Esta reactivación se hizo inmediatamente después de la anulación (mediana de 0 meses). Las diferencias en la mediana de tiempo fueron significativas (K-Wallis p= 0,0001).

Los fármacos reactivados con mayor frecuencia fueron las aminopenicilinas (49,5 %) y los AINEs (36,3 %). Otros fármacos, como fluoroquinolonas (22 %), las heparinas (5,5 %) o los medios de contraste radiológicos, se reactivaron con menor frecuencia (tabla 7). En cuanto a los AINEs, la hipersensibilidad a las pirazolonas fue responsable del 47,6 %

de las alertas de alergia a AINES reactivadas y mucho menor la hipersensibilidad a AINEs del grupo aril-acético (19,05 %) y ácido propiónico (14,3 %) (tabla 8).

Tabla 8. Distribución de reactivaciones de alertas de alergia a medicamentos según grupos de AINEs.

GRUPO FARMACOLÓGICO (AINEs)	Mismo fármaco	Reactividad Cruzada	TOTAL	%
HIPERSENSIBILIDAD FARMACOLÓGICA			2	9,52
HIPERSENSIBILIDAD SELECTIVA				
Pirazolonas	10	0	10	47,62
Ácido propiónico	3	0	3	14,29
Aril-acético	4	0	4	19,05
Inhibidores de la COX-2	1	0	1	4,76
Otros	1	0	1	4,76
Total	20	1	21	100,00

2.5. Incumplimiento de las alertas

En el periodo 2015-2020, encontramos datos sobre los avisos generados por la prescripción electrónica cuando había un posible quebrantamiento o conflicto entre la prescripción y la alerta activada. Se identificaron 33.602 avisos, aunque sólo se refirieron a 572 prescripciones, (58,74 avisos de media por fármaco prescrito) porque la prescripción se actualiza diariamente e, incluso, varias veces al día cuando hay cambios en el tratamiento durante todo el periodo de hospitalización (cada vez que se actualiza la prescripción salta el aviso).

Se analizaron los motivos que alegaban los médicos para quebrantar la alerta cuando se realizaba la prescripción (tabla 9). En un 77,5 % no aparecía ninguna explicación.

Cuando hubo alguna, las más frecuentes fueron que los pacientes habían tolerado el medicamento que teóricamente tenían prohibido (45,86 %) y que los pacientes habían sido estudiados previamente en la Unidad de Alergia (32,1 %).

Tabla 9. Distribución de las razones para el quebrantamiento de las alertas de alergia a medicamentos.

RAZONES PARA EL QUEBRANTAMIENTO	Frecuencia	%	Explicaciones incluidas por el prescriptor
No explicado	283	77,75	
Estudiado en Unidad de Alergia	26	7,14	32,10 %
PROA asesorado por Unidad de Alergia	3	0,82	3,70 %
Tolerancia confirmada en otro centro sanitario	4	1,10	4,94 %
Tolerancia confirmada en lugar desconocido	4	1,10	4,94 %
Tolerancia repetida en domicilio	37	10,16	45,68 %
Indicación terapeútica extrema	2	0,55	2,47 %
Beneficios superan los riesgos	3	0,82	3,70 %
Dudas sobre la reacción adversa a fármacos	2	0,55	2,47 %
Total	364	100,00	81 %

Desde 2015, encontramos aproximadamente 100 prescripciones anuales en el hospital en las que se incumple la alerta a medicamentos con una ligera tendencia a incrementar este incumplimiento durante el periodo 2015-2020 [IIR=1.073 (IC 95 % 1,067-1,079)] (figura 10).

De 2015 a 2020 se activaron 8.434 alertas. Los 572 quebrantamientos de estas alertas corresponden al 6,8 % de las 8.434, aunque este no es el porcentaje total de

quebrantamiento de alertas en nuestro hospital porque no están incluidas las prescripciones de medicamentos que quebrantaban las alertas activadas antes de 2015.

Para los antibióticos betalactámicos, la mayor parte de los quebrantamientos se produjeron con la prescripción del mismo fármaco (17,6 %). El incumplimiento de la alerta por reactividad cruzada entre betalactámicos ocurrió sólo en 25 prescripciones (4,11 % del total de los quebrantamientos). En el caso de los AINES, la distribución del incumplimiento de la alerta fue inversa. Los casos de reactividad cruzada fueron la causa del 45,5 % del total del incumplimiento de las alertas, mientras que el incumplimiento de la alerta por prescribir el mismo AINE ocurrió en el 13,82 % (tabla 10).

Tabla 10. Distribución del incumplimiento de las alertas, relación entre medicamento solicitado y medicamento con alerta de alergia.

RELACIÓN ENTRE MEDICAMENTO SOLICITADO Y MEDICAMENTO CON ALERTA DE ALERGIA A MEDICAMENTOS	Frecuencia	%
Mismo fármaco		
Betalactámicos:	107	107
AINEs	84	84
Quinolonas	1	1
Otros	16	16
Reactividad cruzada		
Betalactámicos:	25	25
AINEs	278	278
Fluoroquinolonas:	14	14
Otros fármacos:	83	83
Total	**608**	**608**

Las coincidencias y asociaciones más frecuentes entre los medicamentos prescritos y la alerta de alergia medicamentosa fueron para metamizol-metamizol (29,2 %), paracetamol-paracetamol (9.27 %), amoxicilina-clavulánico-penicilinas (7,34 %), piperacilina-tazobactam-penicilina (5,94 %), dexketoprofeno-AINE del grupo aril-ácido propiónico (5,6 %). El resto de los emparejamientos supusieron menos del 5 % del total (tabla 11).

Tabla 11. Distribución del incumplimiento de las alertas de alergia a medicamentos según las coincidencias más frecuentes.

EMPAREJAMIENTOS MÁS FRECUENTES	ALERTA MEDICAMENTOSA	Frec.	%
METAMIZOL	METAMIZOL	167	29,2
PARACETAMOL	PARACETAMOL	53	9,27
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	PENICILINAS-Betalactámicos	492	8,56
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	PENICILINAS-Betalactámicos	34	5,94
DEXKETOPROFENO	GRUPO AINEs ARILPROPIÓNICOS	32	5,59
PARACETAMOL	METAMIZOL	23	4,02
ACIDO ACETIL SALICÍLICO	ACIDO ACETILSALICÍLICO	21	3,67
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	17	2,97
TRAMADOL	TRAMADOL	13	2,27
METOCLOPRAMIDA	METOCLOPRAMIDA	10	1,75
AMOXICILINA-ACIDO CLAVULÁNICO	AMOXICILINA	9	1,57
DEXKETOPROFENO	DEXKETOPROFENO	7	1,22
DEXKETOPROFENO	TODOS LOS AINES	7	1,22
SALBUTAMOL	SALBUTAMOL	7	1,22
OMEPRAZOL	OMEPRAZOL	6	1,05
LEVOFLOXACINO	LEVOFLOXACINO	6	1,05
CIPROFLOXACINO	FLUOROQUINOLONAS	6	1,05
CIPROFLOXACINO	CIPROFLOXACINO	6	1,05
Total		572	100,00

3. ESTUDIO DE LA INTERVENCIÓN DE ALERGIA EN EL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

3.1. Características demográficas

En el ámbito del programa de optimización de uso de antibióticos en pacientes ingresados alérgicos a betalactámicos (PROA-Alergia), entre octubre de 2020 y octubre de 2022, se realizaron 115 intervenciones sobre 108 pacientes, ya que hubo pacientes a los que se les hizo más de una intervención. La edad media de los pacientes ingresados en el momento de la intervención fue de 75 años (rango de 27-99), 70 pacientes (64,8 %) eran mujeres y el índice de Charlson fue de 5,2 puntos. El resto de las variables demográficas, comorbilidades, antecedentes de infección o colonización por microorganismos multirresistentes se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Características demográficas y clínicas de la cohorte PROA-Alergia.

VARIABLE	NÚMERO (%) (n= 108)
Datos demográficos	
Edad (media ± DE)	75 ± 2,7
Género, mujer	70 (64,8)
Antecedentes epidemiológicos	
Antecedentes de infección o colonización por microorganismos multirresistentes	13 (12)
Institucionalizado en Residencia	11 (10,2)
Residente en Centro de Media Estancia	8 (7,4)
Comorbilidad	
Hipertensión arterial	66 (61,1)
Diabetes Mellitus	40 (37)
Enfermedad cerebrovascular	20 (18,5)
Demencia	18 (16,7)
Neoplasia activa	18 (16,7)
Fibrilación auricular	16 (14,8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15 (13,9)
Insuficiencia cardiaca	14 (13)
Insuficiencia renal crónica	14 (13)
Cardiopatía isquémica	9 (8,3)
Enfermedad biliopancreática	7 (6,5)
Inmunodepresión	5 (4,6)
Hemodiálisis	2 (1,9)
Índice de Charlson (media, RIQ)	5,2 (4-7)

3.2. Unidades hospitalarias donde se realizó el PROA-Alergia y motivo del uso de antibióticos

Los servicios donde se llevó a cabo la intervención del PROA-Alergia fueron en Medicina Interna (n=35, 30,4 %), Urgencias (n=31, 27 %), Cirugía General (n=12, 10,4 %), Neurología (n=6,5 %) y Neumología (n=5, 4,3 %). El tiempo medio, desde la petición hasta la realización de la intervención, alcanzó los 0,42 días (RIQ 0-1), el 50 % de las intervenciones se hicieron en las primeras 24 h después de la petición y la mediana desde el ingreso hospitalario hasta la solicitud de la intervención PROA-Alergia fue de 1 día (RIQ 1-4).

El uso de antibióticos estuvo indicado para: Infección respiratoria (n=33, 29 %), seguida de la infección abdominal (n=24, 21 %), urinaria (n=22, 19 %), osteoarticular (n=10, 9 %) y piel partes blandas (n=18, 16 %). Diecisiete pacientes (15 %) cumplían criterios de sepsis en el momento de realizar la intervención.

Tabla 13. Proceso infeccioso durante el ingreso que motivó el uso de antibióticos.

PROCESO INFECCIOSO	Número (%)
Infección respiratoria	33 (29 %)
Infección abdominal	24 (21 %)
Infección urinaria	22 (19 %)
Infección de piel y partes blandas	18 (16 %)
Infección osteoarticular	10 (9 %)

3.3. Uso de antibióticos antes y después de la intervención PROA-Alergia

Los antibióticos más prescritos antes de la intervención fueron: fluoroquinolonas (n=37, 34 %), seguido del aztreonam (n=27, 24 %) y linezolid (n=18, 16 %). Diecisiete pacientes (14,7 %) estaban recibiendo algún otro betalactámico diferente al aztreonam. Los antibióticos más solicitados por los infectólogos para valorar su tolerancia fueron amoxicilina-clavulánico, (n=27, 24 %), piperacilina-tazobactam, (n=27, 24 %), meropenem (n=27, 24 %) y ceftriaxona (n=9, 8 %). El resto de los antibióticos prescritos antes de la intervención, así como todos los que se estudiaron se muestran en las tablas 14 y 15.

Tabla 14. Antibióticos prescritos antes de realizar el PROA-Alergia.

ANTIBIÓTICOS PRESCRITOS ANTES DE LA INTERVENCIÓN (N=115)	Número (%)
Quinolonas	37 (32,2 %)
Aztreonam	27 (23,5 %)
Linezolid	18 (15,7 %)
Clindamicina	16 (13,9 %)
Metronidazol	13 (11,3 %)
Aminoglucósidos	13 (11,3 %)
Glicopéptidos	11 (9,6 %)
Tigeciclina	10 (8,7 %)
Cefalosporinas	6 (5,2 %)
Daptomicina	6 (5,2 %)
Piperacilina-Tazobactam	5 (4,3 %)
Carbapenems	5 (4,3 %)
Fosfomicina	4 (3,5 %)
Amoxicilina-clavulánico	1 (0,9 %)
Azitromicina	1 (0,9 %)
Pentamidina	1 (0,9 %)
Colistina	1 (0,9 %)

Tabla 15. Antibióticos estudiados durante el PROA-Alergia.

ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS (N=115)	Número (%)
Amoxicilina-clavulánico	27 (23,5 %)
Meropenem	27 (23,5 %)
Piperacilina-tazobactam	27 (23,5 %)
Ceftriaxona	9 (7,8 %)
Ertapenem	5 (4,3 %)
Imipenem	4 (3,5 %)
Cefepime	3 (2,6 %)
Cefuroxima	3 (2,6 %)
Ceztazidima	2 (1,7 %)
Amoxicilina	2 (1,7 %)
Cefazolina	2 (1,7 %)
Cefedirecol	1 (0,9 %)
Ceftarolina	1 (0,9 %)

3.4. Perfil alergológico de los pacientes

Las reacciones alérgicas que con mayor frecuencia referían los pacientes eran la reacción cutánea (urticaria o exantema) (n= 56, 52 %), seguido de la anafilaxia (n=11, 10%) y el síncope (n=3, 3 %). Quince pacientes (14 %) tuvieron efectos secundarios derivados de los antibióticos, y 23 (21 %) no sabían precisar los síntomas o no recordaban el motivo

por el que habían sido diagnosticados de alergia a betalactámicos. En la mayoría de los casos (n=79, 73 %) el tiempo desde la reacción alérgica hasta la intervención era mayor de 20 años y setenta pacientes (65 %) nunca habían sido valorados en un Servicio de Alergia.

3.5. Resultado del estudio alergológico durante la intervención PROA-Alergia

Con respecto a la intervención PROA-Alergia, 103 pacientes (95 %), toleraron el antibiótico betalactámico indicado por los infectólogos, de ellos 94 (87 %) tras pruebas cutáneas y provocación y 9 (8 %) por una historia clínica negativa que descartaba una alergia a penicilinas (casos ya estudiados en los que no se había retirado la alerta a pesar de tener un estudio negativo o que presentaron efectos secundarios). Un paciente (0,9 %) estaba ya previamente diagnosticado por provocación positiva en la consulta de Alergia y 3 pacientes (3 %) tuvieron el estudio positivo por pruebas cutáneas o provocación. De los pacientes evaluados, a sesenta y siete (62 %) se les remitió a consulta externa de Alergia para estudio posterior. El resto no fueron derivados debido a mala situación basal (pacientes institucionalizados, con déficit cognitivo o motor severo) o porque pertenecían a otra área sanitaria.

3.6. Desetiquetado de la alergia a betalactámicos

De los 108 pacientes valorados por el PROA se consiguió, tras acabar todo el proceso (hospitalización y consulta externa de Alergia), desetiquetar a 57 (53 %), de los cuales en 19 (18 %) el desetiquetado fue parcial (se confirmó sólo tolerancia a cefalosporinas o carbapenems). De los 51 pacientes no desetiquetados, 4 eran alérgicos a betalactámicos confirmados por estudio alergológico positivo, un paciente rechazó realizar el estudio y los 46 restantes, a pesar de tolerar un betalactámico durante el ingreso, no fueron desetiquetados por las siguientes causas: 11 fallecieron, 19 no acudieron al estudio, 6 pacientes pertenecían a otro centro y en 15 no se realizó estudio por la mala situación basal (tabla 16). En la figura 5 se resume el flujo temporal de la intervención realizada en los pacientes PROA-Alergia.

Tabla 16. Frecuencia de los eventos relacionados con el desetiquetado de alergia en los pacientes sometidos al PROA.

EVENTOS TRAS EL PROA NEGATIVO (n=103)	Número (%)
Realizado Estudio	**57 (53 %)**
Desetiquetado completo	38 (35 %)
Desetiquetado parcial	19 (18)
No Realizado Estudio	**46 (47 %)**
No acudieron	19 %
Fallecidos	11 %
Mala situación basal	15 %
Otros centros	6 %

3.7. Correlación PEN-FAST y desetiquetado

A los pacientes incluidos antes de la intervención se les aplicó el test PEN-FAST con los siguientes resultados: La media fue de 1,77 (rango de 0-5), 52 pacientes (48 %) tuvieron una puntuación de “0”, 28 pacientes (26.1 %) tuvieron una puntuación entre “1” y “2”, 20 (18.6 %) puntuación de “3” y 7 pacientes (6,5 %) tuvieron una puntuación mayor o igual a “5” en el PEN-FAST.

De los 103 pacientes en los que el PROA fue negativo, 76 pacientes (73,7 %) tuvieron un PEN-FAST igual o menor a “2”, y sólo 7 pacientes (6,7 %) tuvieron un PEN-FAST de “5”.

Por el contrario de los 4 pacientes que en los que el PROA fue positivo, todos tenían un valor de PEN-FAST menor o igual a “2” (tabla 17).

Tabla 17. Resultados de la puntuación PEN-FAST según el resultado del PROA.

PEN-FAST	PROA NEG (N)	PROA NEG (%)	PROA POS (N)	PROA NEG (%)	**TOTAL**
0	50	48	2	50	52
1	19	18,4	1	25	20
2	7	6,7	1	25	8
3	20	19	0	0	20
5	7	6,7	0	0	7
	103	100	4	100	107

Respecto al desetiquetado y la relación con la puntuación del PEN-FAST que valora el

riesgo según los datos de la reacción inicial, encontramos que 27 pacientes desetiquetados (77,1 %) tenían un valor de PEN-FAST menor o igual a "2", y 8 pacientes (22,8 %) un valor de PEN-FAST de "3". De los 56 pacientes no desetiquetados 44 (78,5 %) tenían un valor de PEN-FAST de "2" o menos y 6 pacientes (10,7 %) un valor de PEN-FAST de más de "4". De los 18 pacientes a los que se modificó la alerta, pero no se retiró debido a que se siguieron considerando alérgicos a algún betalactámico, aunque toleraban otros, en 11 pacientes (61,1 %) el score de PEN-FAST fue igual o menor a "2", en 6 (22,2 %) fue de "3" y en 1 paciente (5,5 %) fue de "5", (tabla 18).

Tabla 18. Resultados de la puntuación PEN-FAST según el desetiquetado.

PEN-FAST	NO DESETIQ (N)	(%)	DESETIQ (N)	(%)	MODIF. ETIQ	(%)
0	30	53,5	19	54,2	4	22,2
1	7	12,5	8	22,8	6	33,3
2	7	12,5	0	0	1	5,5
3	6	10,7	8	22,8	6	22,2
5	6	10,7	0	0	1	5,5
	56	100	35	100	18	100

3.8. Evolución posterior de los pacientes durante su estancia en la planta de hospitalización

En 25 pacientes (23 %) se realizó secuenciación con betalactámicos, de antibióticos parenterales a orales. La estancia media fue de 12 días, RIQ 7-16 días, la mortalidad

relacionada con la infección fue del 14 % (n=15) y siete pacientes (6 %) reingresaron por causa infecciosa.

Se analizó el perfil de antibióticos prescritos antes y después de realizar la intervención PROA-Alergia. Tras la intervención se redujo la prescripción de fluoroquinolonas (del 60,08 al 35,29 %), así como de macrólidos y glucopéptidos. Por otro lado, se evidenció un aumento del uso de betalactámicos de un 32,66 a un 88,24 %, con un incremento del uso de cefalosporinas (de 15,35 a 29,41 %), carbapenems (de 9,84 a 35,29 %) y piperazilina-tazobactam (de 5,24 a 20 %) (figura 13).

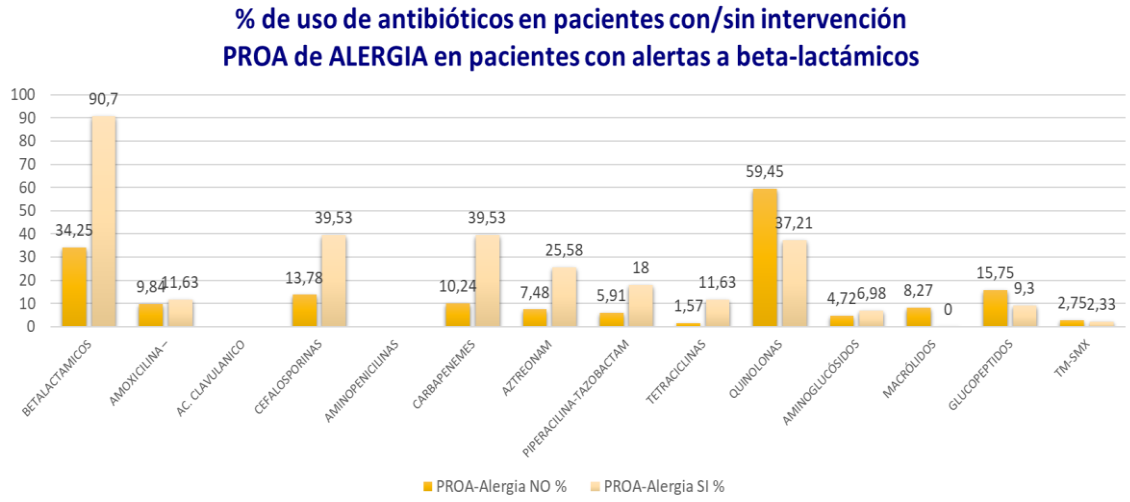


Figura 13. Cambio en el uso de antibióticos durante el ingreso hospitalario antes y después de la intervención PROA-Alergia.

En cuanto al consumo de antibióticos, antes del PROA-Alergia los pacientes recibían una media de 1,72 antibiótico diariamente que tras el PROA se redujo a 1,12 antibióticos diarios. Esto supuso una disminución media del gasto farmacéutico de 16,76 euros a 7,96 euros diarios.

3.9. Retirada de la alerta en la historia clínica de Atención Primaria de los pacientes desetiquetados en el programa PROA-Alergia

Del 29 % de los pacientes a los que se retiró totalmente la etiqueta de alergia a betalactámicos, sólo a un 34,48 % le aparecía retirada, la etiqueta de alergia a betalactámicos, en el ámbito de la Atención Primaria, según la consulta realizada en la aplicación del Módulo Único de Prescripción de la Comunidad de Madrid (MUP), en el que se recogen, de forma independiente a la historia clínica hospitalaria, las alertas de alergia a medicamentos (tabla 19).

Tabla 19. Datos sobre las alertas a fármacos recogidas en el MUP tras la realización de estudio en la Unidad de Alergia.

ATENCIÓN PRIMARIA

	No	Sí	Total			
Desetiquetado por PROA	Frequency	Percent	**Frequency**	**Percent**	Frequency	Percent
Todavia no desetiquetado	38	19.19	160	80.81	198	100.00
Desetiquetado completo	10	34.48	**19**	**65.52**	19	100.00
Al menos desetiquetado parcial	2	11.76	15	88.24	17	100.00
Total	50	20.49	196	79.51	244	100.00

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DE LAS ALERTAS A MEDICAMENTOS

1.1. Hallazgos más relevantes

- En nuestro estudio observamos, durante el periodo 2011-2020, 15.535 alertas de alergia a medicamentos con una media de 1,33 alertas por paciente activadas en la historia clínica electrónica.
- Las alertas de alergia a medicamentos fueron más frecuentes en mujeres a partir de los 15 años. A partir de edades mayores de 60 años, se observó un claro aumento de las alertas de alergia a medicamentos.
- Las 2 familias farmacológicas de fármacos con mayor número de alertas son los AINEs y las aminopenicilinas.
- Hubo una correlación modesta entre el número de alertas de alergia a medicamentos por cada medicamento y grupo farmacológico por una parte y por otra el número de diagnósticos de alergia a medicamentos realizados en las consultas de Alergia del HUFA en 2016 y la prescripción de medicamentos en la Atención Primaria de Alcorcón en el mismo año.
- La frecuencia de anulaciones de las alertas a medicamentos fue baja (6,83 %).

- El número de reactivaciones de alerta a medicamentos, una vez había sido anulada previamente fue del 21,77 %.
- Se registraron alrededor de 100 prescripciones anuales que no siguieron las recomendaciones activadas por la alerta de alergia a medicamentos.

1.2. Análisis descriptivo de las alertas de alergia a medicamentos

En nuestro estudio, a partir de edades mayores de 60 años, se observó un claro aumento de las alertas de alergia a medicamentos, lo que debe corresponderse con el aumento de prevalencia de la alergia a medicamentos en edades medias-altas de la vida, con respecto a los sujetos más jóvenes. En el estudio de Peña-Acevedo y cols. en nuestro hospital[134], la media de edad de los pacientes que consultaron por una reacción adversa a fármacos fue de 52 años (rango 26,62–67,03), aunque fue mayor la media de edad, 56,81 años (rango 35,53–64,5) de los sujetos que tuvieron un estudio positivo (diagnóstico realizado por la Unidad de Alergia).

Por lo tanto, se puede concluir que a medida que los sujetos cumplen años aumenta el riesgo de presentar una reacción adversa a fármacos y, por ende, también es más probable que se activen alertas medicamentosas en la historia clínica electrónica. Según nuestros datos, el riesgo se incrementa en 1,009 por cada intervalo de 5 años de aumento de la edad de los sujetos. Sin embargo, hay que resaltar el gran número de alertas de alergia a medicamentos que son falsas, ya que en nuestra Unidad de Alergia

sólo se confirman del 15 al 25 % de las consultas inicialmente realizadas por alergia a medicamentos, dependiendo de la manera de hacer el diagnóstico (con o sin provocación).

Hasta los 15 años de edad es mayor el número de varones con alertas a medicamentos, pero a partir de esa edad la frecuencia se invierte, encontrando mayor número de mujeres con alertas que de hombres (64,49 %). Este dato también se corresponde con la mayor frecuencia de estudios a medicamentos realizados en mujeres (64,54 % del total) del estudio de Peña-Acevedo y cols.[134].

Las 2 familias farmacológicas de fármacos con mayor número de alertas son los AINEs y las aminopenicilinas. Comentaremos, más adelante, si estos 2 últimos datos están conectados.

La primera pregunta a considerar es si las alertas de alergia a medicamentos que aparecen en la historia clínica del hospital son un buen indicador de la distribución epidemiológica real de la alergia a medicamentos. En un metaanálisis sobre la frecuencia de alergia a medicamentos autoinformada por los pacientes, Sousa-Pinto y cols.[63] observaron que las mujeres autoinformaron más alergia a medicamentos que los hombres (11,4 % y 7,2 % respectivamente), y la frecuencia de alergia a medicamentos fue menor en niños que en adultos. Estos hallazgos se asemejan a la distribución demográfica de las alertas de alergia a medicamentos que aparecen en nuestro estudio. Así mismo, sabemos que los betalactámicos y las aminopenicilinas son los antibióticos más frecuentemente referidos en las series de alergia a medicamentos (13,1-40,7 %).

El segundo grupo serían los AINEs (11,5-47,9 %)[40].

Una vez más, estas cifras son similares a los hallazgos de nuestro estudio sobre qué medicamentos tienen alertas activadas, ya que encontramos una correlación entre el número de alertas de alergia a medicamentos por medicamentos específicos y grupos farmacológicos y el número de diagnósticos de alergia, a medicamentos, realizados en las consultas de Alergia del HUFA en 2016[134]. Todos estos datos sugieren que el sistema de alertas de alergia a medicamentos, recogido en la historia clínica electrónica del HUFA, muestra una gran similitud con la distribución del diagnóstico de alergia a medicamentos en la población general y en nuestra serie de diagnósticos de alergia a medicamentos de nuestro hospital.

Aunque la distribución de la activación de las alertas en el hospital es similar a la de los diagnósticos confirmados en la Unidad de Alergia, la gran diferencia entre alertas y diagnósticos de alergia a medicamentos, en nuestra Unidad, es el elevado número absoluto de alertas y mucho más reducido el de diagnósticos, lo que probablemente esté relacionado con el gran número de alertas falsas de alergia a medicamentos. En nuestro estudio no se valoró cuántos pacientes que tienen la alerta a medicamentos activada, tienen realmente una alergia confirmada por un estudio de medicamentos. Pero sí conocemos el porcentaje de alergia a medicamentos positivos en nuestra institución, de todos aquellos pacientes que consultaron por una reacción adversa a fármacos. Sabemos que sólo el 27,12 % de los pacientes atendidos en la consulta de Alergia del HUFA, por sospecha de reacción adversa a medicamentos, tuvieron en 2016 un diagnóstico final de alergia a medicamentos ya fuera por provocación,

pruebas cutáneas e IgE específica positivas (14,8 %) o por historia clínica (el resto hasta el 27,12 %)[134]. Según este estudio, en nuestra población podemos asumir que sólo cerca del 30 % de los pacientes remitidos tienen una gran probabilidad de ser realmente alérgicos (15 % si nos referimos a los betalactámicos).

Concluímos que las alertas de alergia a medicamentos son, probablemente, una herramienta muy pertinente para informar de una alergia a medicamentos, pero a expensas de muchas alertas de medicamentos que realmente son falsos positivos. Estos datos son similares a los referidos en la literatura anglosajona en los que sólo se confirma alrededor del 10 % de la alergia a betalactámicos[17,54,83,117].

1.3. Correlación entre las alertas a medicamentos y el consumo de fármacos

Cuando comparamos la frecuencia de alertas a medicamentos activadas y el consumo de fármacos, se observa una correlación moderada entre el número de alertas de alergia a medicamentos de cada fármaco o grupo farmacológico y el número de prescripciones de cada uno de esos fármacos en Atención Primaria, medido durante el año 2016 (rho=0,41, p=0,016). Esto es algo esperado, o dicho de otra manera, a mayor consumo de fármacos hay más probabilidad de que se active una alerta a los mismos.

Sin embargo, esto no es igual para todos los grupos de fármacos. En el caso de los AINEs era necesario un gran consumo de estos fármacos, según los recuentos en Atención Primaria, para que se activasen las alertas de alergia a estos medicamentos.

En cambio, en el caso de la amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas, aunque el consumo es

menor en la población general, se activan un gran número de alertas a los mismos. Esto nos puede sugerir que los betalactámicos son los fármacos que con más probabilidad son causantes de reacciones alérgicas o al menos de reacciones que originen la activación de una alerta.

Otro aspecto que evidenciamos era que el número alertas de alergia a cada medicamento se correlacionaba, pero no tan claramente, con el número de alergias a medicamentos confirmadas en las consultas de Alergia del HUFA, en el mismo año 2016 (Rho = 0,68 y p<0,0001).

Hubo diferencias en la correlación según qué tipo de fármacos. Un gran número de alertas activadas con el diagnóstico de alergia a AINEs y a amoxicilina no se correspondieron con los diagnósticos confirmados. En cambio, el número de alertas activadas, que se necesitaban para un diagnóstico confirmado de alergia por nuestra unidad, para medios de contraste radiológicos, penicilina y ácido acetilsalicílico fue menor que con otros medicamentos. Esto se puede explicar porque son medicamentos que clásicamente han producido reacciones adversas, muchas de las cuales han sido verdaderamente reacciones alérgicas y por ello es más fácil que la alerta activada se corresponda con diagnósticos confirmados de alergia a esos medicamentos.

1.4. Dinámicas de uso de las alertas a medicamentos

1.4.1. Las anulaciones de las alertas

La frecuencia de anulaciones de las alertas a medicamentos fue baja (6,83 %), cercana al límite inferior reportado por Hunteman y cols.[37], quienes publicaron un rango del 2 al 17 % de anulaciones de las alertas.

Este porcentaje es inferior a los casos de alergia a medicamentos confirmados tras la valoración en otras unidades de alergia (15-25 % confirmados del total de casos estudiados por sospecha de alergia)[13–15].

En nuestro medio, el porcentaje de estudios negativos entre los pacientes remitidos por sospecha de reacción adversa fue del 27,12 %[134], en consonancia con los hallazgos de los autores anteriores.

Las anulaciones de las alertas se realizaron en su gran mayoría por alergólogos. Esto señala la motivación de los alergólogos para que las alertas se correspondan con información fiable sobre el verdadero estatus de los pacientes en lo que se refiere a la alergia a medicamentos.

1.4.2. Reactivaciones de las alertas

En nuestro estudio, el número de reactivaciones de alerta a medicamentos, una vez había sido anulada previamente, fue del 21,77 %, y en el caso concreto de los

betalactámicos sólo del 15 % del total.

Las aminopenicilinas (46,95 %) y los AINEs (36,27 %) fueron los grupos farmacológicos con más reactivaciones.

Las razones de estas reactivaciones pueden explicarse por el efecto de arrastre ante la presencia de alertas de medicamentos, en diferentes bases de datos clínicos cuando no están conectadas o sincronizadas. Un ejemplo de esta falta de sincronía es la activación de las alertas en el Módulo Único de Prescripción (MUP) que se utiliza en la Comunidad de Madrid. El MUP es el programa informático que utilizan todos los médicos del sistema público de la Comunidad de Madrid, tanto en atención primaria como especializada, para prescribir electrónicamente tratamientos a los pacientes.

En el MUP la alerta es un campo informático de texto libre, que no emitía, hasta fechas muy recientes, mensajes de probable riesgo de una reacción alérgica cuando había conflicto entre la prescripción y la alerta anotada. Esta alerta sólo puede ser activada, anulada o modificada por los médicos de Atención Primaria. Por lo tanto, cuando a un paciente se le realiza un estudio alergológico y se le activa o desactiva una alerta en el sistema de la historia clínica informatizada del hospital, esta información no se comparte automáticamente con la historia clínica de atención primaria.

En el caso de que el paciente se lo comunique a su médico de Atención Primaria, le lleve un informe o éste lo lea en el visor de la historia clínica en Atención Primaria y Hospitalaria (HORUS) de la CAM, se podrían actualizar las alertas. De hecho, según nuestros datos sólo el 34 % de las alertas modificadas, después de un estudio, están

recogidas adecuadamente en el MUP. Si el paciente vuelve a recibir atención en el hospital y se consulta el tratamiento activo en el MUP, donde consta esa alerta antigua, será por tanto muy probable que se vuelva a reactivar en el sistema de alertas del hospital, siempre y cuando el médico no haya consultado si ha habido un estudio previo de alergia a medicamentos.

Otras de las posibles razones para la reactivación de las alertas son la falta de comprensión parcial o total por parte de los pacientes e, incluso, por el personal sanitario de los estudios de alergia a medicamentos realizados en las unidades de alergia. Esta falta de comprensión también está relacionada con el miedo de los pacientes a tomar de nuevo fármacos que han evitado durante mucho tiempo[69]. Este rechazo a tomar de nuevo los fármacos autorizados tras el estudio puede llegar hasta el 36 % de los casos[69].

Nuestro porcentaje de reactivaciones es menor que el publicado por otros autores[69,74,137] que alcanza el 24-51 % de los casos de persistencia del etiquetado a la penicilina o reactivación de esta, a pesar de tener un estudio negativo ya realizado. En el estudio de Khan[74] proponen una serie de iniciativas con las que consiguen reducir el porcentaje de reetiquetado al 2 %, tales como asesoramiento en el momento de las pruebas y posteriormente al alta hospitalaria, tarjetas informativas de bolsillo, revisión del historial y contacto posterior con los pacientes. Sin bien, es difícil que todas estas medidas puedan ser mantenidas a lo largo del tiempo por el gran número de horas que hubiera que emplear.

Según la práctica habitual de la Unidad de Alergia del HUFA, tras el estudio alergológico todos los pacientes reciben informe por escrito y este informe está disponible en la aplicación HORUS para todos los médicos de la sanidad pública de la Comunidad de Madrid.

En nuestro hospital, la Unidad de Alergia ha estado presente desde el inicio de la actividad del hospital y es conocida por su implicación en el estudio de alergia a medicamentos, incluso en pacientes ingresados. Por todo ello es plausible pensar, que ante la duda de que un paciente refiera ser alérgico o siga manteniendo la etiqueta de alergia a fármacos, los médicos que le atienden consulten con más frecuencia los episodios o las notas activadas por la Unidad de Alergia y no asuman, sin más, los antecedentes referidos por el paciente o los que aparezcan en informes antiguos. Todo ello puede explicar que nuestro porcentaje de reactivación de la alerta (15 %) sea menor que la de otros estudios como el de Lachover-Roth (51 %)[69].

En el 27,62 % para los AINEs y en el 28,03 % para otros medicamentos diferentes a los AINEs, el motivo de la reactivación fue mejorar la información que previamente se tenía sobre una alerta de alergia a medicamentos. En estos pacientes el tiempo transcurrido entre anulación y reactivación fue de 0 días, indicando que la anulación y reactivación se hicieron en el mismo día o momento, probablemente para definir o matizar mejor la alerta.

Finalmente, hay un porcentaje de alertas reactivadas en las que la razón última no fue posible conocerla y no pudo ser investigada debido a que son hechos ocurridos hace mucho tiempo como para que el responsable de la reactivación pueda recordarlo y dar una explicación a los investigadores de este estudio.

1.4.3. El quebrantamiento de las alertas

Otro problema de las alertas es el no seguimiento de estas o también llamado quebrantamiento de las alertas (“alerts fatigue“en la literatura escrita en inglés).

Durante el periodo 2014-2020, la información de los sistemas de alertas vinculados a las prescripciones electrónicas CPOE (Computerized Physician Order Entry en inglés) y coordinados con sistemas de apoyo en la decisión clínica (CDSS, clinical decision support system en inglés) registraron alrededor de 100 prescripciones anuales que no siguieron las recomendaciones activadas por la alerta de alergia a medicamentos. Como se informó para otros ítems de este estudio, los antibióticos betalactámicos (21,7 %) y los AINEs (59,54 %) constituyeron la mayoría de esos quebrantamientos. Este número es pequeño, dado el gran número de alertas de alergia a medicamentos activadas durante el periodo 2014-2020 (8.434 alertas activadas). Los 572 quebrantamientos encontrados suponen el 6,8 % del número de alertas de alergia a medicamentos activadas durante el periodo 2014-2020 (8.434 alertas activadas). Los porcentajes de quebrantamientos publicados por grupos americanos[7,34] son de un 85 %. En estos mismos estudios, los investigadores encontraron que el 70,6 % de los quebrantamientos de las alertas afectaban a la alergia a la penicilina y entre un 78-87,4 % a los AINEs.

Comparando las publicaciones americanas[7] con nuestro estudio encontramos grandes diferencias en los porcentajes activados de alertas de alergia y los quebrantamientos para fármacos opiáceos. Varios investigadores estadounidenses[7] informaron de un porcentaje de quebrantamiento entre un 15,6 % y un 48 % para los fármacos opiáceos.

En nuestra serie, sólo encontramos 13 casos (2,27 % de todas las anulaciones) en los que las anulaciones se deben a tramadol (fármaco opiáceo).

Todas estas diferencias, respecto a los quebrantamientos de todas las alertas de alergia a medicamentos, se pueden explicar por el uso intensivo de algunos fármacos como los opiáceos en EE. UU., mucho mayor que en España o la sensibilidad de los sistemas informáticos para encontrar reactividad cruzada entre fármacos de grupos parecidos, que es mayor en EE. UU. que en nuestro hospital, lo cual tiene como consecuencia que emerjan los avisos de quebrantamientos de las alertas más frecuentemente. Si los sistemas son demasiado sensibles, pueden activarse alertas de riesgo de reacciones para muchos medicamentos por reactividad cruzada con un riesgo real muy bajo de desencadenar una reacción alérgica (por ejemplo, las alertas de alergia para betalactámicos de diferentes subgrupos).

En un estudio estadounidense reciente de Boesch[138] realizado durante la pandemia de COVID-19, un cambio en el algoritmo, que vinculaba la reactividad cruzada de las alergias medicamentosas con las prescripciones a los médicos, disminuyó la cantidad de quebrantamientos del 90 % al 30 % de las prescripciones, al reducir las reactividades cruzadas que el sistema de conocimiento tenía registrada. En el mismo estudio americano la optimización del sistema CDSS (Clinical Decision Support System) para ajustar el conocimiento actual sobre la reactividad cruzada de la alergia a los betalactámicos permitió incrementar el uso de betalactámicos (26,6 % vs 51 %), disminuir el uso de fluoroquinolonas (disminución del 45,3 % al 26 %) así como de aminoglucósidos (9,4 % a 2,9 %) y aztreonam (30 % a 16,7 %).

Todo esto indica que nuestro sistema de alerta es menos exigente que los sistemas utilizados en las publicaciones americanas.

En el caso de los quebrantamientos en las alertas de alergia a los AINEs, observamos que la mayoría de los quebrantamientos (45,72 %) se debieron al uso de un AINE, en pacientes que presentaban hipersensibilidad múltiple a AINEs o reactividad cruzada de tipo farmacológico entre varios AINEs no relacionados estructuralmente, pero que sí compartían la capacidad de inhibición de la ciclooxigenasa (por ejemplo, se prescribe un AINE que es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa-1 en un paciente con alerta de alergia a todos los AINEs). Este tipo de quebrantamiento, probablemente, se deba a la falta de conocimiento de médicos prescriptores que no son alergólogos de los diferentes mecanismos involucrados en la hipersensibilidad por reactividad cruzada debida a los AINEs[139].

Uno de los motivos para el quebrantamiento que se cita en las publicaciones americanas[7,27] es el fenómeno de la fatiga del prescriptor que ocurre cuando durante el proceso de la prescripción, se activan las alertas muchas veces en el mismo paciente y se les deja de hacer caso. La influencia de este aspecto no está explorada en nuestro estudio y podría ser una causa cuando no hay explicación sobre por qué se ha quebrantado la alerta. Nuestro porcentaje de quebrantamiento es bajo (6,8 %) comparado con lo publicado (85 %)[7,27] y por eso el interés en estudiar sus causas en nuestro medio puede que no sea tan importante.

2. INTERVENCIÓN PRECOZ DE LA UNIDAD DE ALERGIA EN LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS (PROA-Alergia)

2.1. Resultados más importantes

- En nuestro estudio, el 94 % de los pacientes, etiquetados de alergia a betalactámicos e ingresados por un cuadro infeccioso agudo, recibieron el tratamiento de primera elección con algún betalactámico gracias a la colaboración de diferentes especialistas en un equipo multidisciplinar, entre ellos la Unidad de Alergia.
- Se alcanzó el objetivo de mejorar la prescripción antibiótica, ya que aumentó la prescripción de betalactámicos en pacientes que estaban recibiendo otros más tóxicos, como fluoroquinolonas y de amplio espectro como el aztreonam que aumenta el riesgo de mayores resistencias bacterianas. Como en el estudio de Macy y cols., este tipo de intervenciones incrementan la prescripción de cefalosporinas hasta un 47 % y en nuestro estudio al 40 %[140].
- La gran mayoría de los estudios (86 % de los casos) se realizaron con el protocolo alergológico tradicional de pruebas cutáneas y provocación con los diferentes medicamentos empleados en la intervención.
- El desetiquetado total o retirada de las alertas sólo se consiguió en un 46 % de los casos donde se realizó la intervención.

Este porcentaje fue estuvo influido por un alto grado de no asistencia a la Unidad de Alergia para completar el estudio tras el alta hospitalaria.

- Sólo alrededor de un tercio de los pacientes, en los que se retiró totalmente la etiqueta de alergia a penicilinas, tenían esta situación reflejada fielmente en la historia clínica electrónica de Atención Primaria.

2.2. El problema del aztreonam

El aztreonam es uno de los antibióticos que se usa habitualmente en pacientes alérgicos a betalactámicos. Es un antibiótico de amplio espectro por lo que se recomienda que se restrinja su uso por el aumento de resistencias[141]. Así mismo, existen problemas actuales de suministro desde fechas recientes por lo que la Agencia Española del Medicamento sólo lo distribuye como medicación extranjera[142]. La realización de estudios de alergia a betalactámicos en pacientes que reciben aztreonam ha demostrado, en otros estudios, tener beneficios terapéuticos y económicos durante el ingreso hospitalario,[73,103] por lo que se considera una estrategia fundamental para disminuir el consumo de este antibiótico.

Nuestro planteamiento de posibilitar el uso de antibióticos betalactámicos, en los pacientes ingresados con alertas de alergia a medicamentos, consiguió que un año más tarde de comenzar el programa PROA-Alergia se modificara el consumo de antibióticos de nuestro hospital. Estos datos recogidos por el Área de Farmacia,

medidos en el año 2022, indican un descenso en el uso de aztreonam de un 31 % y un aumento del uso de amoxicilina un 18 % y de amoxicilina-a-clavulánico un 2 %, cambios que se atribuyeron a la implantación del programa PROA-Alergia en nuestro hospital (figura 14)[46].

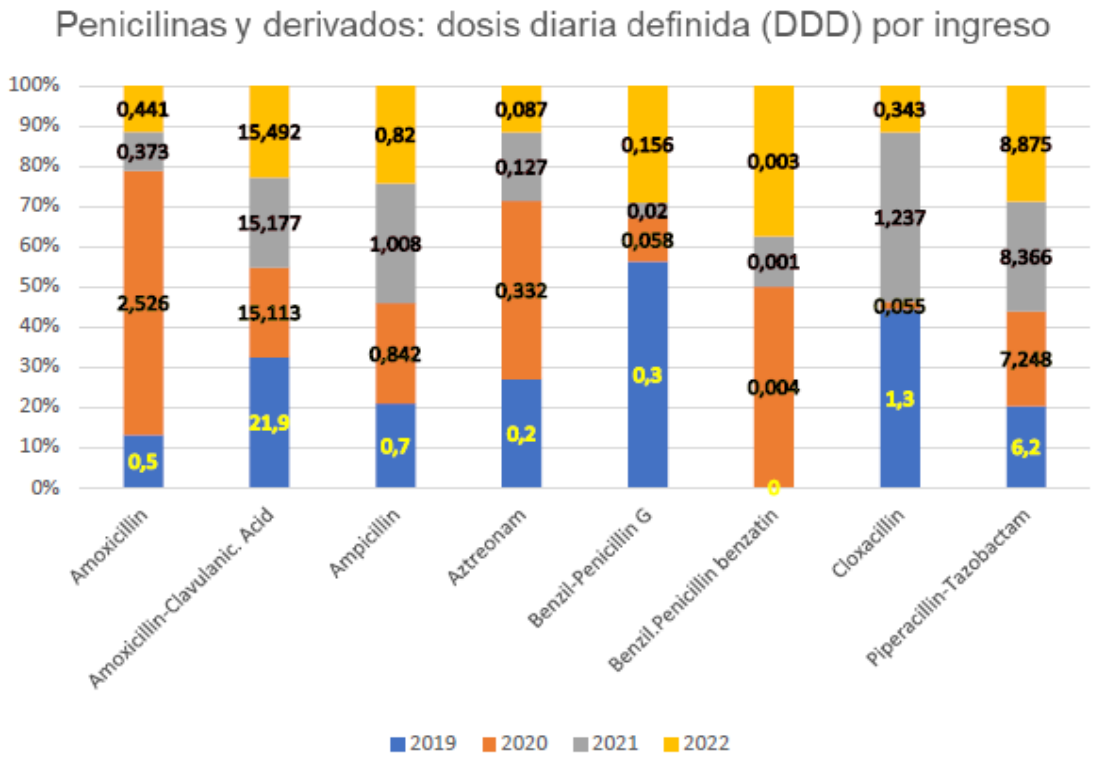


Figura 14. Cambios en el perfil de uso de antibióticos en el HUFA tras la intervención de la Unidad de Alergia en el PROA del hospital.

2.3. Estratificación del riesgo y recursos utilizados

Nuestra intervención se hizo estratificando el riesgo de sufrir una reacción realizando una valoración alergológica que incluía recoger la historia clínica, pruebas cutáneas y

pruebas de provocación controlada. Otro tipo de valoración, un poco diferente a la nuestra, se publicó por Ramsey y cols. en el que se realizaron provocaciones directas con un betalactámico sin pruebas cutáneas previas, en un porcentaje significativo de pacientes. Los autores justifican dicha decisión porque los pacientes referían historias previas de bajo riesgo de haber sufrido una verdadera reacción alérgica y que habían ocurrido hacía más de 20 años[143].

En nuestra serie hay pacientes con reacciones más recientes, por lo que a todos les fueron realizadas pruebas cutáneas previas a las provocaciones para aumentar la seguridad. No obstante, los resultados obtenidos (94 % de estudios negativos) apoyan la hipótesis de que muchos de los pacientes que tienen asignada una alerta de alergia a medicamentos están sobrediagnosticados de alergia a betalactámicos. Una gran mayoría se beneficiarían de esta u otra intervención, incluso menos conservadora, tendente a retirar si procede, la etiqueta de alergia a la penicilina.

En los pacientes alérgicos selectivamente a aminopenicilinas es frecuente la buena tolerancia de cefalosporinas y carbapenems y en ciertos casos se ha recomendado realizar provocación directa, sobre todo en pacientes con infección grave que requieran urgentemente el uso de un betalactámico[65]. Sin embargo, en nuestra serie, en 3 pacientes, (2,8 %) gracias a la evaluación alergológica (2 con pruebas positivas y 1 con provocación controlada escalonada positiva, siendo una reacción leve), se evitó que sufrieran una reacción alérgica o que esta hubiese sido más grave, si el betalactámico se hubiera administrado directamente sin prueba cutánea.

Esto coincide con los datos de metaanálisis de Sacco en el que el 95,1 % de los pacientes evaluados durante la hospitalización, tuvieron pruebas cutáneas negativas con penicilina[15].

Por lo tanto, la valoración alergológica y la estratificación del riesgo por especialistas en alergología aumenta la seguridad de estos pacientes.

De la práctica habitual de la alergia a medicamentos, en diferentes realidades asistenciales, se puede extraer una explicación del uso de diferentes estrategias, más prudentes o por el contrario más resolutivas.

En nuestro entorno, en la Comunidad de Madrid tenemos una ratio de 2 alergólogos por 100.000 habitantes con una prevalencia estimada de alertas de alergia a penicilina de un 3 % de pacientes ingresados[18]. En EE. UU. se estima que hay unos 5000 alergólogos para una población 350 millones de habitantes, aunque no todos los alergólogos realizan estudios de medicamentos (sólo un tercio), por lo que calculamos una ratio de 0.5 alergólogos por 100.000 habitantes para realizar estudios de alergia a medicamentos en más sujetos afectados ya que la prevalencia de la alergia a penicilina, en pacientes ingresados, es el 10-20 % de la población[14].

Esta diferencia de recursos alergológicos puede condicionar el cómo se realice el estudio de desetiquetado de alergia a la penicilina. En nuestro medio, contamos con más recursos para dichos estudios lo que unido a tener un porcentaje menor de pacientes, con una etiqueta de alergia a medicamentos, facilitaría hacer de forma sistemática las pruebas cutáneas, según qué casos.

Territorio y recursos	Nº de alergólogos por 100.000 habitantes	Prevalencia de etiquetas de alergia a penicilinas en los hospitales	Nº de alérgicos a penicilinas por cada alergólogo
132 alergologos en la Sanidad Pública	2	2,5-3% 6.500.000 habitantes	=6,5*106*0.03/132= 1500 En HUFA 2300 pac > 65 años acumulados En 2016, se llevaron a cabo 500 estudios de alergia a la penicilina Significa que es trabajo para 4-5 años
5000 alergológos (2000 haciendo alergia a medicamentos) (40% de la población con acceso a estudios de alergia a penicilinas)	0,5	10-15% 350.000.000 habitantes	350*106*0.1/1500= 17500

Figura 15. Comparativa entre diferentes prevalencias de alergia a betalactámicos y diferentes recursos alergológicos por habitante entre EE. UU. y la Comunidad de Madrid.

Además, habría otras razones que recomendarían seguir utilizando las pruebas cutáneas antes de las provocaciones, como mejorar la seguridad por evitar, aunque sea en un porcentaje bajo, las reacciones alérgicas durante las provocaciones; ofrecer al paciente más tranquilidad y confianza e, incluso, que pudiera tener un componente pedagógico, pues el paciente se convence más fácilmente que el estudio ha sido negativo cuando no aparece reacción visible en las pruebas cutáneas. Si el paciente se convence de que su estudio ha sido realmente negativo redundará en evitar el miedo a tomar de nuevo la medicación y disminuir también futuros reetiquetados[54,69].

También se ha comprobado que una evaluación precoz después de una reacción adversa conlleva más posibilidades de que el paciente se convenza que no es alérgico y vuelva a tomar penicilinas. El estudio de Lachover-Roth[69] demuestra que cuando los pacientes son evaluados durante el primer año tras la reacción tienen significativamente más posibilidades de usar de nuevo penicilina que cuando son evaluados 3 o más años después de la reacción (72,4 % vs 62,9 %; P<0,05).

2.4. El desetiquetado

2.4.1. Realización del PROA y su consecuencia sobre el desetiquetado

Según la bibliografía estudiada, aproximadamente el 90 % de los pacientes con etiqueta de alergia a penicilina realmente no lo son[17,56,74]. Un objetivo más ambicioso del PROA-Alergia sería intentar desetiquetar a los pacientes o al menos actualizar la alerta que presentaban previamente.

Hasta el momento, con los datos de los 100 primeros pacientes estudiados en nuestro Hospital, la realización del PROA-Alergia en nuestro entorno no significa o no es equivalente a desetiquetar sin más a los pacientes. Esto es debido a que, en la historia clínica previa, con frecuencia están implicados amoxicilina o penicilina y los antibióticos más solicitados en el PROA son meropenem y piperacilina/tazobactam, con bajo grado de reactividad cutánea entre ellos.

Para lograr el desetiquetado de betalactámicos hay que realizar el estudio con el betalactámico implicado (frecuentemente amoxicilina) o con penicilina y en muchos casos, según la historia previa con reprovocación a los 15-30 días del primer estudio, para descartar la resensibilización ya que esta puede llegar a producirse hasta en el 14,7 %, en pacientes con reacciones inmediatas[80]. En nuestro centro, el realizar el estudio a los pacientes ingresados ha permitido que posteriormente se pudiesen derivar a las consultas de alergia, con el objeto de completar el estudio.

Cuando este se completó, se logró el desetiquetado en el 53 % de los pacientes, aunque en el 17,5 % el desetiquetado fue parcial: Esto es, se corroboró o se mantuvo el diagnóstico de alergia a algún fármaco betalactámico, pero se confirmó tolerancia con otros betalactámicos de reactividad cruzada baja (cefalosporinas o carbapenems).

No obstante, de los 103 pacientes que toleraron el betalactámico durante el ingreso, 46 (44,6 %) no fueron desetiquetados, en muchos casos por inasistencia al estudio de alergia a medicamentos. Los motivos, cuando pudimos conocer la razón de no acudir a la consulta de Alergia (76 %) para el estudio programado, fueron la mala situación basal de los pacientes (edad avanzada, edad media de los sujetos de casi 75 años, comorbilidades- la media del índice de Charlson fue mayor de 5). El 23 % (11 pacientes) fallecieron durante el ingreso o en las semanas posteriores a la intervención del PROA-Alergia. También hubo pacientes que no acudieron por causas desconocidas. A otros pacientes, directamente, no se les programó el estudio ya que se consideró que su situación basal médica o social no permitiría el desplazamiento desde el domicilio a la consulta de Alergia. Estos porcentajes tanto de desetiquetado como no desetiquetado fueron similares al del estudio de Bodega-Azuara[62] realizado en el hospital de Castellón.

Otras estrategias de desetiquetado están basadas en la provocación con dosis únicas de amoxicilina o penicilina, sin pruebas cutáneas previas, que pueden ser útiles en casos de bajo riesgo; aunque se pueden encontrar hasta un 3,43 % de casos positivos, pero casi siempre sin reacciones graves[128]. Debido al bajo porcentaje de desetiquetado en nuestra serie, además de un alto porcentaje de no asistencia a las consultas programadas, nos hace plantearnos para el futuro estrategias más sencillas con las que logremos el

desetiquetado más rápidamente y con menos visitas, sobre todo en los pacientes de bajo riesgo.

Por otra parte, hay otras dificultades adicionales para conseguir el desetiquetado. Según diferentes estudios, de un 12 % a un 37 % de los pacientes una vez realizado el estudio alergológico mantienen la alerta activada a pesar de que el resultado del estudio sea negativo[20,69,74]. La reactivación o persistencia de la alerta debida a errores de interpretación del estudio alergológico por parte de pacientes y médicos y la falta de sincronización entre diferentes sistemas de historia clínica electrónica son aspectos que pueden ser mejorables en el futuro.

Creemos que el desetiquetado definitivo es la parte más difícil de todo el proceso y que la tolerancia a un ciclo completo de un antibiótico, durante un ingreso hospitalario u otras modalidades de comprobación de tolerancia a betalactámicos, en pacientes ingresados con etiqueta de alergia a betalactámicos, no hacen desaparecer el problema del desetiquetado definitivo de una alergia no real a los mismos. No es igual comprobar la tolerancia a un antibiótico betalactámico con baja reactividad cruzada con penicilina o amoxicilina (muchas veces los más implicados en la reacción inicial) que comprobar la tolerancia directamente con o sin pruebas cutáneas (según el riesgo de reacción) con el antibiótico implicado en la reacción inicial (si no se conoce, se provoca con penicilina).

Realizar un estudio de tolerancia con penicilina o con amoxicilina, con el paciente hospitalizado, en vez de probar el medicamento que necesita el paciente para el proceso infeccioso por el que ingresa, pudiera suponer en un alto porcentaje de casos el desetiquetado durante la hospitalización.

Sin embargo, esta opción sólo será segura para los pacientes con riesgo bajo, como ocurrió en el 70 % de nuestros pacientes en los que el PEN-FAST era de “0” ó “1”, lo que indica menos de un 5 % de riesgo de tener reacción.

2.4.2. Estrategias utilizadas para el desetiquetado

En los últimos 20 años se ha evidenciado el beneficio que supone la eliminación del etiquetado de la alergia a la penicilina en los pacientes que realmente no lo son, tanto para los pacientes como para la salud pública[16,22,70,71,73,74,144,145].

Los resultados obtenidos para medir estos beneficios no han sido finalistas (menos mortalidad, menos resistencias bacterianas, menos comorbilidades, menor incremento de enterococo resistentes a los antibióticos y también resistentes a la vancomicina, *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina [MRSA]* o menos incidencia de infecciones por *Clostridioides difficile*), pero los resultados observados, como el aumento del uso de antibióticos betalactámicos o el menor uso de antibióticos de amplio espectro, sí se correlacionan con estos resultados finalistas.

Sin embargo, el quién y el cómo se debe realizar el desetiquetado están menos resueltos. Probablemente no habrá respuestas o estrategias únicas que resuelvan estas cuestiones, y se deban dar diferentes soluciones según las distinta epidemiología de la alergia a los antibióticos betalactámicos, los diferentes recursos alergológicos (número de alergólogos y servicios de alergia) y las diversas prácticas clínicas habituales en las distintas zonas o países.

Según nuestra propia experiencia, en un hospital de 250 camas, calculamos entre 450 y 500 pacientes anuales ingresados etiquetados de alergia a la penicilina con necesidad de uso de antibióticos y por lo tanto necesitarían valoración de alergia sobre si es posible recibir algún antibiótico betalactámico como primera elección para su proceso

infeccioso. Son necesarias dos horas para completar el estudio alergológico inicial (historia clínica al paciente o familiares, obtención del consentimiento, realización de las pruebas cutáneas si estuvieran indicadas y programación de la provocación). Este tiempo es inferior a la mitad de la duración de una jornada completa de trabajo de un alergólogo. Para servicios de alergia de tamaño intermedio (5-6 alergólogos), el aumento de personal no parece excesivo, y este gasto puede compensarse con ahorro en estancia, menor comorbilidad y menor coste económico al usar antibióticos más baratos. Por otra parte, nos podemos preguntar si el tiempo que se dedica habitualmente, en las consultas externas de alergia a revisiones rutinarias anuales, es realmente efectivo si lo valoramos por resultados de salud. Por ejemplo, en nuestra experiencia con dos revisiones anuales no se consiguió que los pacientes aumentasen su adherencia al tratamiento antiasmático. Se ha publicado que el control del asma en pacientes que toman esteroides inhalados (marcador de asistencia a una consulta médica) está sólo en un 50 %[146].

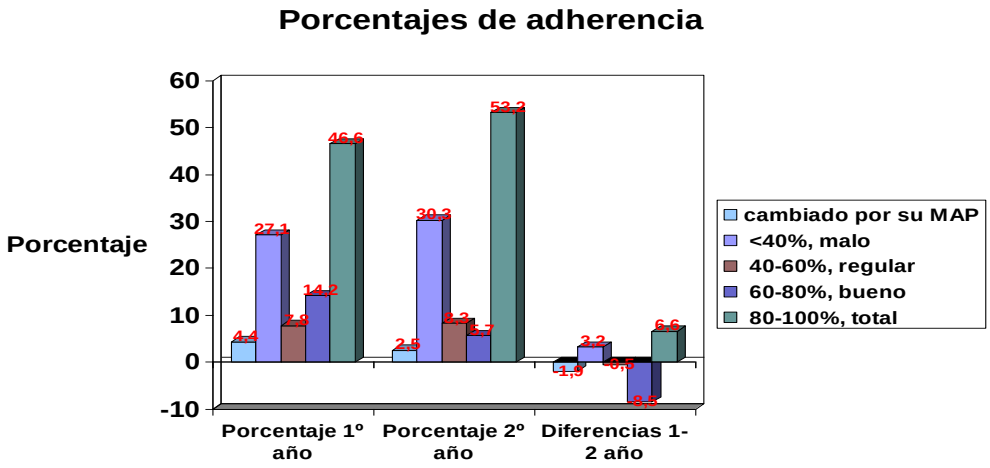


Figura 16. Porcentajes de adherencia al tratamiento antiasmático sin diferencias a lo largo de años de revisiones sucesivas.

La intervención PROA-Alergia supone destinar recursos humanos y materiales que hay que adaptar a la demanda real, de los pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos, para cada centro. En el caso de los pacientes ingresados, debido a que la actividad se produce bajo demanda y no es programada, es difícil reservar recursos y por tanto sólo algunos centros cuentan con una experiencia similar.

Por las razones anteriores, si fuera necesario un aumento del personal para apoyar el desetiquetado de penicilina, los autores de una revisión sobre el desetiquetado de alergia a la penicilina prefieren que el desetiquetado sea realizado por especialistas en alergia[22,144]. Los alergólogos tienen los conocimientos sobre la valoración del riesgo de alergia, lo que les permite evaluar la gravedad de la reacción que activó la alerta, cómo hacer el diagnóstico y el significado clínico de los resultados. En otros lugares donde el acceso a los alergólogos no es posible o sea muy limitado, se recomiendan otras estrategias[16,70,73,74].

En EE. UU. hay muchos estudios realizados por farmacéuticos con buenos resultados para desetiquetar a los pacientes y con pocas reacciones adversas (1.5 %) y ninguna grave. Estos estudios se han hecho sobre poblaciones de bajo riesgo[76].

Debido al bajo número de alergólogos por habitante que hay en EE. UU. se han desarrollado estrategias para desetiquetar por parte de médicos de otras especialidades como oncólogos, especialistas en medicina interna, cuidados intensivos y cirujanos generales[76]. En estos casos es de utilidad el uso de cuestionarios como el PEN-FAST[79] el que está validado para la población con bajo riesgo.

En nuestra serie el uso del PEN-FAST ha incrementado la seguridad pronóstica y legal a la hora de decidir las provocaciones, ya que el 75 % de los pacientes tenían un resultado menor que “2”, indicando un riesgo menor al 5 % de tener reacciones. Curiosamente los pacientes que tuvieron un resultado positivo en nuestra serie tenían una puntuación de “0”, probablemente por ser reacciones antiguas, de las que los pacientes recordaban pocos datos. En el futuro creemos que se puede aplicar, más frecuentemente esta herramienta para corroborar la impresión clínica que ya extrae el alergólogo con la propia historia clínica, y así, decidir de manera segura en qué caso el riesgo es bajo y por tanto no habría necesidad de realizar ni siquiera una prueba cutánea, lo que ahorraría tiempo de estudio. Por otro lado, su uso por parte de no alergólogos, en días en los que no sea posible su participación (noches o fines de semana) puede aumentar el desetiquetado que realicen los médicos no alergólogos y por tanto incrementar el uso de betalactámicos en pacientes que lo precisen. Así, evitaríamos que los médicos responsables del proceso infeccioso no prescriban betalactámicos tan sólo por una etiqueta de alergia a penicilinas.

Sin embargo, por lo que conocemos, no se ha comprobado si la valoración clínica de un alergólogo experimentado es superior al PEN-FAST para determinar el riesgo de una reacción alérgica por penicilina en pacientes con alertas de alergia a betalactámicos.

Curiosamente, según la experiencia publicada, las estrategias de desetiquetado rápido sin prueba cutánea tienen menos riesgo de reacción adversa que aquellas en las que se hace la prueba cutánea, probablemente, porque se realizan sobre pacientes con riesgo más bajo de ser realmente alérgicos, ya que se seleccionan los pacientes con más

probabilidad de una reacción alérgica para ser estudiados con pruebas cutáneas previas. En esta revisión sistemática sobre 1.202 pacientes, desetiquetados con provocación, el porcentaje de reacciones fue del 3,4 % y ninguna reacción fue anafiláctica [54].

En nuestro medio, se han probado estrategias de desetiquetado no tan rápidas. En una intervención llevada a cabo por farmacéuticos y alergólogos en el Hospital de Castellón, los primeros identificaron a los pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos que luego remitieron a la Unidad de Alergia, del mismo hospital, para el estudio alergológico convencional (prueba cutánea y provocación)[62].

En nuestro hospital, hasta el momento actual, la estrategia ha sido intermedia entre los desetiquetados rápidos sin pruebas cutáneas y los estudios convencionales de alergia. Nuestra intervención se basó sobre todo en probar el antibiótico que precisaban los pacientes durante el ingreso, para posterior remisión a la consulta de alergia donde se completaba el desetiquetado final.

Los resultados son comparables en cuanto a eficacia y seguridad con otras estrategias más rápidas, tanto para la experiencia del Hospital de Castellón[62] como en nuestro hospital[147].

Sin bien, nuestra estrategia se ha demostrado no excesivamente efectiva, dado el bajo porcentaje de desetiquetado final (46 %) y al alto porcentaje de pacientes que no acudieron al estudio alergológico convencional, a pesar de las citas dadas en la Unidad y los recordatorios previos que se hacían a los pacientes para que acudiesen a su cita. Trataremos este punto más adelante.

2.4.3. Otras estrategias usadas para el desetiquetado.

Hay diferentes estrategias publicadas para abordar el desetiquetado [16,22,70,71,73,74,144,145].

La estratificación del riesgo para realizar el desetiquetado ha demostrado que la administración directa de amoxicilina, sin pruebas cutáneas previas, es segura en pacientes con bajo riesgo de alergia a la penicilina. Para otros pacientes, considerados de alto riesgo, se recomienda un estudio completo de alergia realizado por alergólogos[14,16,22,70,71,73,74,116,144,145,148]. Los pacientes o los médicos que solicitan la valoración de una reacción alérgica previa, a pesar de tener un riesgo bajo de presentar una reacción alérgica, ponen objeciones a esta estrategia, prefieren un estudio convencional de alergia para poder desetiquetar de forma segura una alergia a la penicilina. Esta preferencia por los estudios convencionales por parte de los pacientes puede dar más confianza a ellos y a los médicos en el desetiquetado, tal y como se observa en algún estudio donde los porcentajes de prescripciones de betalactámicos tras el desetiquetado fueron mayores cuando se realizaron pruebas cutáneas antes de las provocaciones que cuando sólo se realizaron provocaciones.

Otros objetivos a cumplir, serán los de utilizar estrategias que claramente consigan mantener el desetiquetado y evitar el reetiquetado de la alergia a la penicilina que lamentablemente todavía se presenta en porcentajes demasiado altos.

Hay diferentes publicaciones sobre la participación de farmacéuticos en el desetiquetado, por ejemplo, para optimizar el tratamiento antibiótico antes de la cirugía

sin precisar asistencia de alergólogos. En un estudio con 87 pacientes se utilizó la estrategia de valorar a los pacientes basándose en los antecedentes de la reacción alérgica y un algoritmo de decisión. Se recomendaron antibióticos preoperatorios de primera línea, antibióticos alternativos o la derivación de los pacientes para realizar pruebas de alergia. En el grupo de intervención farmacéutica se actualizaron todas las etiquetas de alergia a betalactámicos. Veintitrés pacientes fueron remitidos para pruebas de alergia, en nueve se retiró también la alerta. Tras la intervención farmacéutica, de forma global, aumentó el uso de cefazolina significativamente del 28 % al 65 % (P = 0,001). No se produjeron reacciones alérgicas en ninguno de los grupos[149].

En el estudio de Song[150] se pudo desetiquetar al 18 % de los pacientes, revisados directamente, que tenían antecedentes de reacciones adversas en la infancia usando un "check-list" estandarizado y basado en la evidencia. Como consecuencia, estos pacientes pudieron tolerar un betalactámico sin presentar reacción adversa.

En nuestro país, no es muy habitual que los farmacéuticos tengan los conocimientos suficientes para poder hacer este tipo de evaluaciones y conseguir desetiquetar a los pacientes. Para resolver el problema se han revisado a pacientes ingresados portadores de alertas y se han seleccionado para ser posteriormente estudiados en unidades de alergia[62].

Los pacientes que deberían ser valorados prioritariamente para el desetiquetado son los

tratados con aztreonam, los pendientes de cirugía y los pacientes inmunodeprimidos [74].

Para aplicar las diferentes estrategias de desetiquetado es importante clasificar a los pacientes según el riesgo de presentar una reacción alérgica. No hay un acuerdo completo sobre las características de los distintos niveles de riesgo. Recientemente se ha llegado a un consenso por varias sociedades científicas españolas sobre el tema[65].

De forma general podemos considerar un paciente de bajo riesgo si la reacción ocurrió hace más de 5 años, si presentó efectos secundarios o colaterales, si el paciente no recuerda qué reacción sufrió o si no recibió ningún tratamiento para la reacción. En estos casos podríamos valorar la realización de provocación directa sin necesidad de pruebas cutáneas. Se considera de riesgo medio si apareció una reacción cutánea aislada en el año previo a la valoración, recomendándose para estos casos pruebas cutáneas y una prueba de provocación oral. Y finalmente, se consideraría una reacción de alto riesgo si hubo una anafilaxia o alguna reacción cutánea muy sugestiva de reacción alérgica. En este caso, si se conocen los implicados, se realizarán pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral con betalactámicos alternativos. Si no se conocen, se harán las pruebas cutáneas y provocación con carbapenémicos o cefalosporinas de 3ª-5ª generación.

En el caso de reacciones cutáneas graves, como síndrome de Steven-Johnson, pustulosis exantemática aguda, o reacciones sistémicas como el DRESS o la anemia hemolítica, se recomienda evitar todos los betalactámicos y no estaría indicado realizar pruebas de provocación.

Con todo lo anteriormente expuesto, debido a la demanda creciente de este tipo de intervenciones dentro de los programas de optimización del uso de antibióticos, la dificultad actual para poder prescribir aztreonam y la cada vez mayor evidencia que el desetiquetado se puede hacer de una forma segura. En mi opinión y en la del resto de los alergólogos de nuestro hospital, que han sido coinvestigadores del estudio, el número de unidades de alergia de nuestro país que participen en este tipo de iniciativas debería aumentar.

2.4.4. Repercusión económica del desetiquetado

El desetiquetado también se ha relacionado con menores costes sanitarios. Hay datos sobre la rentabilidad económica de desetiquetar a diferentes grupos de pacientes, que están relacionados con el aumento de la prescripción de penicilinas y cefalosporinas: Chen y cols. calcularon una reducción de la estancia media hospitalaria de 2 días y un ahorro de 137,31 a 330,67 dólares por día de ingreso[73]. Macy calculó que retirar la alerta a penicilina podía generar un ahorro de 2.000 dólares por paciente y año[17]. En nuestro medio en el estudio de Sastre y cols.[151] los diagnósticos no confirmados de alergia a medicamentos, que incluyeron un gran porcentaje de antibióticos betalactámicos, supusieron un aumento de costes en fármacos de hasta 4 veces más (273,47 euros por paciente y día) con respecto a pacientes sin estas alertas. En el estudio de Pérez Encinas realizado sobre los pacientes hospitalizados en España, de 2006 a 2015, se evidenció un aumento de la estancia media hospitalaria en los alérgicos a betalactámicos, de 5 días vs 4 días, respecto a los no alérgicos, lo que suponía un coste acumulado en los 10 años del estudio de 67 millones de euros[18].

Otro estudio más reciente[152] en pacientes, hospitalizados en el Hospital Universitario de Salamanca, calculó que el gasto medio en antibióticos pasó de 188,91 euros antes del desetiquetado a 91,31 euros posteriormente al mismo. En nuestro hospital, según los datos analizados por el Área de Farmacia, el gasto medio en antibióticos se redujo a la mitad, de 16,76 euros por día de ingreso a 7,96 euros y bajando la media de 1,72 a 1,15 antibióticos por paciente y día. Este dato apoya el estudio publicado por Charnesky que refleja que los pacientes ingresados con etiqueta de betalactámicos tienen un mayor riesgo de recibir más de un antibiótico comparados con los no alérgicos (OR ajustado de 1,51)[153]. En el estudio de West los pacientes alérgicos seguidos durante un año recibieron un 5 % más de antibióticos que los que no lo eran[64].

El gasto farmacéutico y la disponibilidad de recursos alergológicos son diferentes según los países. La mayoría de los estudios están realizados en países del entorno anglosajón con diferente práctica clínica, diferente epidemiología de la alergia a la penicilina (mayor prevalencia) y menor número de alergólogos capaces de manejar la alergia a antibióticos que en nuestro país o al menos en la CAM. Por ello, son necesarios más estudios en otras regiones sanitarias de nuestro entorno, con distintos recursos alergológicos, para evaluar el impacto económico del desetiquetado de la alergia a penicilina en nuestro país. La presencia de estudios multicéntricos, incrementando el número de casos, sería capaz de aumentar la potencia de los estudios para conocer el impacto de las etiquetas de alergia a penicilinas y su desetiquetado sobre marcadores finalistas (menor comorbilidad, menor resistencia bacteriana…), en los ingresos hospitalarios de pacientes con etiqueta de alergia a penicilina.

2.5. Después del desetiquetado

2.5.1. Uso de penicilinas después del desetiquetado

Algunos estudios, a largo plazo, han demostrado la reticencia de los pacientes a usar penicilinas después de descartar alergia a la misma.

En una encuesta de seguimiento a 10 años, Warrington[33] describió que los pacientes, a los que se les realizaba estudio alergológico con una prueba cutánea negativa sin provocación, evitaban la penicilina en más del 50 % de los casos. Así mismo, Bourke y cols.[31] informaron del uso de betalactámicos en sólo el 35,16 % de los 182 pacientes que completaron la evaluación alergológica, incluyendo pruebas cutáneas y provocaciones.

En el estudio de Lachover-Roth[69], en Israel, se realizó un seguimiento telefónico a pacientes desetiquetados de alergia a penicilinas encontrando que el 70 % del total utilizaron penicilina al menos una vez. Un hallazgo interesante fue, que los pacientes, estudiados durante el primer año después de la reacción, usaron de nuevo penicilinas significativamente más que aquellos que fueron evaluados después de 3 o más años (72,4 % frente a 62,9 %; P <0,05). Los autores del mismo estudio reflejan que un 30 % no utilizaban penicilinas por no existir indicación para su uso. En el 30 % de pacientes que no usaron penicilinas, a pesar de estar indicada, las razones alegadas fueron falta de convicción de que el uso fuera seguro (17 %), la no comprensión por parte de los pacientes de las consecuencias del estudio realizado e, incluso, que los médicos

prescriptores tampoco comprendían el resultado del estudio (10 %).

Nuestro grupo hizo un seguimiento de si el desetiquetado realizado en el hospital se reflejaba posteriormente en la historia clínica de atención primaria, encontrando que sólo un 34 % de los pacientes desetiquetados totalmente no mantenían una alerta activa en la historia clínica de Atención Primaria, tanto en HORUS como en el MUP. Esta falta de sincronía es un problema que limita los fármacos que podría usar el paciente y conlleva, además, el riesgo de reactivar las alertas en atención hospitalaria; cuando el paciente recibe de nuevo atención en el hospital, los facultativos pueden consultar en el HORUS o en el MUP el tratamiento de base que recibe el paciente. Si la alerta todavía está activada, se valida independientemente de si se realizó estudio alergológico o no.

2.5.2. Actualización de las alertas a betalactámicos

Un problema aún sin resolver es que después de realizar el estudio alergológico las alertas con frecuencia no se actualizan, hecho que oscila entre el 33-85 %[46]. En el Hospital General de Massachusetts, mediante procesamiento del lenguaje natural se ha intentado identificar la falta de concordancia entre la alerta y el estudio realizado en la Unidad de Alergia, mediante algoritmos desarrollados a partir de los registros de las provocaciones a medicamentos, notas de los alergólogos que valoraban los estudios y las propias alertas de alergia a penicilinas. Con estos algoritmos se detectó un 2,9 % de divergencias o no concordancias[154]. Nuestra experiencia en el estudio de las alertas indica una reactivación del 15 %[155] para los betalactámicos, aunque no hemos analizado el porcentaje de alertas que se mantienen o se reactivan tras nuestro estudio

alergológico, probablemente sean pocas por la concienciación de la Unidad de Alergia de nuestro hospital sobre el bajo valor predictivo positivo de las alertas y la política activa de la Unidad en actualizar las alertas tras el estudio alergológico.

2.5.3. Barreras identificadas que dificultan el desetiquetado

Nuestro grupo ha identificado varias dificultades para conseguir un sistema de alertas fiable[46]:

- El permiso para activar alertas se extiende a un grupo heterogéneo de personal sanitario con diferentes conocimientos, y muchas veces erróneos, sobre la alergia a medicamentos.

- Las alertas a medicamentos, al igual que otras alertas sanitarias, no se actualizan y más raramente se eliminan. Hay controversias sobre qué personal sanitario es el responsable de hacerlo.

- A la hora de realizar notas clínicas con el fenómeno “copiar y pegar” se arrastran anotaciones de informes anteriores. Si la fecha del estudio, de alergia a medicamentos que ha permitido el desetiquetado, es posterior a otros informes que se consultan para ver los antecedentes del paciente, el resultado del estudio alergológico no siempre se recoge, con el consiguiente peligro de reactivar de nuevo las alertas y el etiquetado.

- La existencia de diferentes plataformas de historia clínica electrónica, en el mismo sistema de salud, de la misma comunidad autónoma, según los diferentes niveles de atención sanitaria, ya sean hospitales o redes asistenciales públicas o de diferentes

compañías de seguros sanitarios, no tienen sincronizada la actualización de informes.

- Muchos pacientes son resistentes a perder la alerta de fármacos después de ser portadores de esa etiqueta durante décadas.

- Hay pacientes con condiciones basales de salud que no permiten realizar el estudio alergológico apropiado de forma ambulatoria en las unidades de alergia.

- La magnitud del problema es muy grande, incluso, en países o regiones sanitarias con menor prevalencia de alertas de alergia a medicamentos y mayor número de alergólogos.

- El desetiquetado de la alergia a betalactámicos en las unidades de alergia puede ser menos prioritario que otras enfermedades o situaciones clínicas, dado los costes de oportunidad para elegir las necesidades de cada servicio.

3. FUTURAS NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN NUESTRO GRUPO Y POSIBLES CAMBIOS EN LA ESTRATEGIA DEL HUFA CON LOS DATOS ANALIZADOS

A pesar de nuestro esfuerzo por ser eficientes con nuestra estrategia, los datos hallados han demostrado que no es excesivamente efectiva, dado el bajo porcentaje de desetiquetado final (46 %) y el alto porcentaje de pacientes que no acudieron al estudio alergológico convencional a pesar de las citas dadas en la Unidad y los recordatorios previos que se les hacían para que acudiesen a su cita. Por ello, en nuestra Unidad se ha abierto un debate sobre la conveniencia de realizar el desetiquetado, si se puede, cuando el paciente está hospitalizado, y todo ello, sin aumentar el número de intervenciones o el tiempo empleado por la Unidad de Alergia.

En los ámbitos de los sistemas de salud el abordaje del problema del desetiquetado tiene que ser más realista. En España tenemos una prevalencia menor de alérgicos a betalactámicos en pacientes ingresados (3 %) que en países anglosajones o Australia (11-15 %) y los recursos son insuficientes para dar una respuesta razonablemente rápida a este problema.

En nuestro hospital, de tamaño medio, con 7 alergólogos se realizan unos 500 estudios de alergia a penicilinas por año y paciente. Considerando que según nuestro estudio de alertas tendríamos unos 2.300 pacientes mayores de 65 años etiquetados de alérgicos a betalactámicos, tardaríamos 4-5 años en poder realizar el estudio a toda esta

población, sin contar los casos nuevos que aparecerían en esos años. Por este motivo se deberían diseñar otras estrategias más eficaces para solucionar el problema, adaptando la experiencia de los países anglosajones a nuestra realidad asistencial[46].

Por otra parte, en nuestro grupo de investigación creemos que es necesario dar difusión al problema del sobreetiquetado de los pacientes y a las posibles soluciones tanto dentro del ámbito hospitalario como fuera de él. La sincronización de las historias clínicas en el ámbito de atención primaria con la atención especializada y la mejora de los sistemas de alerta en el MUP son también parte importante de la solución.

Contando con la jefa del Área de Farmacia, de nuestro hospital, hemos contactado con la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la CAM responsable de todo lo relativo a la gestión y uso de los medicamentos y productos sanitarios, con la Gerencia de Atención Primaria de la Dirección Asistencial Oeste de la CAM, con el jefe de Área de Sistemas de Información Farmacéutica y con la Plataforma de Soluciones Informáticas de la historia clínica electrónica (CGM®), para presentar nuestros datos con el fin de dar visibilidad a este problema. También hemos participado en jornadas formativas y reuniones con farmacéuticos con responsabilidades en este ámbito, así como con farmacéuticos de Atención Primaria y de hospitales con parecidos objetivos. Otro ámbito interesante es el proyecto de la historia clínica europea digital, con la problemática de las alertas de alergia a medicamentos. De estas gestiones no hemos conseguido compromisos para elaborar proyectos que encaren todas las cuestiones presentadas.

A la vista de las conclusiones de este estudio, pensamos que es importante contar con la participación de alergólogos expertos o conocedores de los problemas de las alertas a fármacos. Por la experiencia propia, y de la literatura revisada esta participación es escasa o ausente. La colaboración de los alergólogos con las instituciones redundará en una mejora del sistema de las alertas y en el beneficio clínico futuro para los pacientes.

Otra línea de intervención que ya estamos desarrollando, de forma rutinaria, consiste en realizar el estudio alergológico lo antes posible a pacientes que están pendientes de intervención quirúrgica y son alérgicos a betalactámicos. El plan de actuación diseñado para esta prestación es el siguiente: Cuando los pacientes pasan por la Unidad de Anestesia para realizar el estudio preoperatorio, si son o dicen ser alérgicos a betalactámicos, son remitidos a la Unidad de Alergia de forma muy preferente. En muchas ocasiones, en la primera semana tras la petición, estos pacientes son valorados por un alergólogo que indica la pertinencia de realizar estudio. Si la cirugía no es preferente se programa el estudio completo para intentar desetiquetar al paciente con la elaboración final de un informe con todo el estudio alergológico realizado. Si la cirugía es preferente (por ejemplo, pacientes oncológicos) se realiza un estudio con cefazolina que es el antibiótico que más frecuentemente se usa como profilaxis de infección quirúrgica y, posteriormente, en una segunda fase se cita al paciente para completar el estudio y realizar el desetiquetado final.

Para este circuito también contamos con recursos de enfermería, con una cita disponible diariamente en las agendas de pruebas de medicamentos. Hasta el momento actual hemos realizado unas 30 intervenciones y estamos desarrollando un protocolo de

recogida de datos para ver la utilidad de esta medida.

Nos gustaría intervenir de forma similar en otras poblaciones diana como son pacientes obstétricas, alérgicas a betalactámicos, que sean portadoras del *Estreptococo del grupo B* y que necesitan tratamiento, habitualmente penicilina, antes del parto. Otra población a estudiar serían los pacientes alérgicos a betalactámicos que estén inmunodeprimidos y pacientes oncohematológicos que son susceptibles de necesitar un betalactámico ante cualquier proceso infeccioso interrecurrente.

En el futuro, queremos validar la herramienta PEN-FAST en nuestra población y compararla con la valoración clínica que hacen los alergólogos cuando estudian pacientes con sospecha de alergia a fármacos. Esta herramienta ha demostrado ser de ayuda en los países anglosajones y Australia[46] para conseguir el desetiquetado cuando no hay recursos alergológicos suficientes, pero no hay mucha experiencia de cómo se comportaría esta herramienta en nuestra población.

Para finalizar el proyecto, nos gustaría encontrar una forma más rápida y fiable de distinguir a los pacientes que verdaderamente son alérgicos de los que no lo son. Con ese objetivo, en colaboración con la Facultad de Informática de la Universidad Rey Juan Carlos, se está desarrollando un algoritmo de procesamiento de lenguaje natural a partir de las notas clínicas, informes de alta o informes de seguimiento de los pacientes que han pasado por las consultas de alergia. Este proyecto cuenta con el soporte económico de una beca de la Fundación de la Sociedad Española de Alergia (SEAIC) (convocatoria 2020).

De este proyecto ya se han descargado y anonimizado notas clínicas e informes de pacientes a los que se les hizo un estudio alergológico en 2016. Con el resultado de los estudios, tanto negativos como positivos, se está diseñando el algoritmo que luego se aplicará a las notas o informes de estos mismos pacientes. En una fase posterior, el algoritmo tendrá que ser validado con otro grupo de pacientes en los que ya se sepa el diagnóstico con certeza. Esperamos que esta herramienta sea de utilidad y con ella podamos mejorar la prescripción de los pacientes que son atendidos en el sistema sanitario.

En el futuro, enfoques como la inteligencia artificial podrían facilitar la aparición automática de alertas de alergia a medicamentos, en los sistemas de historia clínica electrónica con excelentes valores predictivos positivos y negativos. Así se evitaría la intervención manual del personal sanitario en las alertas, se producirían menos errores y aumentaría la precisión de las mismas.

4. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS QUE COMPONEN ESTA TESIS

Una debilidad del estudio de alertas a medicamentos reside en que los datos provienen de un único centro médico, por lo que es difícil conocer su validez externa. Sin embargo, algunos hallazgos del estudio, se han publicado previamente con pacientes de otros centros; la mayoría de las alertas se deben a betalactámicos y AINEs y existe un bajo porcentaje de anulaciones.

En cuanto al estudio del PROA-Alergia tiene limitaciones propias al estar realizado en un único hospital. Debido a esto, no se pueden recoger las variaciones regionales y no hay la suficiente potencia estadística para comprobar si se han producido beneficios en la duración de la estancia, la mortalidad o el porcentaje de reingresos en los pacientes con etiqueta de alergia a betalactámicos y que, a su vez, recibieron este grupo de antibióticos gracias a la intervención del PROA-Alergia.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES PRINCIPALES

1. Concluimos que el sistema de alertas de alergia a medicamentos de nuestra institución refleja ampliamente la distribución de los principales fármacos causantes de alergia a medicamentos, el consumo de diferentes fármacos en la población general, pero con una gran falta de especificidad y por tanto de muchos falsos positivos.
2. Respecto al programa de optimización del uso de antibióticos (PROA), nuestro estudio demuestra que la integración de Alergia en el grupo PROA permite, de forma segura, una mayor prescripción de antibióticos betalactámicos de primera elección (95 %) en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección; pudiéndose retirar la etiqueta de alergia a betalactámicos en un 46 % de los mismos.

CONCLUSIONES SECUNDARIAS

1. En pacientes susceptibles de precisar un antibiótico, tales como ancianos, los que estén pendientes de intervención quirúrgica y los inmunosuprimidos, es importante priorizar el desetiquetado de alergia a betalactámicos.
2. El uso de herramientas como el PEN-FAST podría ayudar a lograr el desetiquetado completo más eficientemente que con los protocolos habituales.

3. Existen barreras para el desetiquetado completo de la alergia a medicamentos, pero iniciativas como la descrita en este estudio permitirían mejorar la prescripción antibiótica, al menos durante los ingresos hospitalarios por infecciones agudas.
4. La implicación de los alergólogos en este tipo de iniciativas es fundamental para dar apoyo a otras especialidades que necesitan optimizar el uso de antibióticos.
5. Para mejorar la situación actual de las alertas habría que sincronizar las historias clínicas digitales de los diferentes niveles y redes asistenciales y, las diferentes historias digitales del paciente, que inevitablemente supone contar con apoyo de las instituciones sanitarias.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. López San Martín M., Martín Lázaro J., Ortega Rodríguez N.R., Moreno Rodilla E., Mayorga Mayorga C. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. En: Tratado de Alergología. 2ª ed. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), Madrid: Ergon; 2015. p. 1395–415.

2. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. White book on allergy 2011-2012: Executive summary. Wisconsin: World Allergy Organization;2011.

3. Alergológica 2015. Editor: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; Madrid: Draft Grupo de Comunicación Healthcare; 2017

4. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Del-Pozo E, Gómez-Jiménez FJ, Luna-Del Castillo JD, Puche-Cañas E. Drug-related mortality among inpatients admitted in Internal Medicine. An Sist Sanit Navar. 2018;41(3):339-346. doi: 10.23938/ASSN.0381. PMID: 30425384.

5. Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, Wallace ZS, Wickner PG, Zhou L. Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):737-743.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.006. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28110055; PMCID: PMC5423842.

6. Fernando B, Morrison Z, Kalra D, Cresswell K, Sheikh A. Approaches to recording drug allergies in electronic health records: qualitative study. PLoS One. 2014;9(4): e93047. doi: 10.1371/journal.pone.0093047. PMID: 24740090; PMCID: PMC3989180.

7. Topaz M, Seger DL, Lai K, Wickner PG, Goss F, Dhopeshwarkar N, et al. High Override Rate for Opioid Drug-allergy Interaction Alerts: Current Trends and Recommendations for Future. Stud Health Technol Inform. 2015;216:242-6. PMID: 26262047; PMCID: PMC6989033.

8. Park CS, Kim TB, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae YJ, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 ;17(9):919-25. doi: 10.1002/pds.1612. PMID: 18470952.

9. Abookire SA, Teich JM, Sandige H, Paterno MD, Martin MT, Kuperman GJ, et al. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. Proc AMIA Symp. 2000:2-6. PMID: 11080034; PMCID: PMC2243998.

10. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. J Am Med Inform Assoc. 2007;14(1):29-40. doi: 10.1197/jamia.M2170. Epub 2006 Oct 26. PMID: 17068355; PMCID: PMC2215064.

11. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA. 1998 ;280(15):1311-6. doi: 10.1001/jama.280.15.1311. PMID: 9794308.

12. Ariosto D. Factors Contributing to CPOE Opiate Allergy Alert Overrides. AMIA Annu Symp Proc. 2014 ;2014:256-65. PMID: 25954327; PMCID: PMC4419937.

13. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. Clin Exp Allergy. 2012; 42(1):123-30. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03887.x. Epub 2011 Oct 13. PMID: 22092779.

14. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019;393(10167):183-198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30558872; PMCID: PMC6563335.

15. 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):1288-1296. doi: 10.1111/all.13168. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28370003.

16. Anstey KM, Tsao L, Otani IM. Drug Allergy Delabeling Programs: Recent Strategies and Targeted Populations. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;62(3):484-504. doi: 10.1007/s12016-021-08913-x. Epub 2022 Jan 15. PMID: 35031956.

17. Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic "allergy" over-diagnosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 ;124(6):550-557. doi: 10.1016/j.anai.2019.12.016. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31881269.

18. 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(5):498-506. doi: 10.1159/000520644. Epub 2021 Dec 17. Erratum in: Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(5):578. PMID: 34923488.

19. 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):924-938. doi: 10.1093/cid/ciaa194. PMID: 32107530; PMCID: PMC7958749.

20. Rosado A., Nieto-Nieto A.M., González-Moreno A., Alonso-Diaz-de-Durana M.D. Tejedor-Alberti A. Tejedor-Alonso M. A. De-labeling Beta-lactam in Adult Population. Curr Treat Options Allergy 9, (3) 219–233. doi.org/10.1007/s40521-022-00316-3.

21. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Li YJ. Appropriateness of Overridden Alerts in Computerized Physician Order Entry: Systematic Review. JMIR Med Inform. 2020;8(7):e15653. doi: 10.2196/15653. PMID: 32706721; PMCID: PMC7400042.

22. Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, Stone CA, Banks T, Alvarez KS, et al. Penicillin Allergy Delabeling: A Multidisciplinary Opportunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):2858-2868.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.059. PMID: 33039010; PMCID: PMC8019188.

23. Légat L, Van Laere S, Nyssen M, Steurbaut S, Dupont AG, Cornu P. Clinical Decision Support Systems for Drug Allergy Checking: Systematic Review. J Med Internet Res. 2018;20(9):e258. doi: 10.2196/jmir.8206. PMID: 30194058; PMCID: PMC6231757.

24. Goss FR, Zhou L, Plasek JM, Broverman C, Robinson G, Middleton B, et al. Evaluating standard terminologies for encoding allergy information. J Am Med Inform Assoc. 2013;20(5):969-79. doi: 10.1136/amiajnl-2012-000816. Epub 2013 Feb 9. PMID: 23396542; PMCID: PMC3756252.

25. Bernstein K. Reporting of drug allergies for use in a national decision support system. Stud Health Technol Inform. 2014;205:68-72. PMID: 25160147.

26. Goss FR, Lai KH, Topaz M, Acker WW, Kowalski L, Plasek JM, et al. A value set for documenting adverse reactions in electronic health records. J Am Med Inform Assoc. 2018;25(6):661-669. doi: 10.1093/jamia/ocx139. PMID: 29253169; PMCID: PMC6251510.

27. Hsieh TC, Kuperman GJ, Jaggi T, Hojnowski-Diaz P, Fiskio J, Williams DH, et al. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. J Am Med Inform Assoc. 2004 ;11(6):482-91. doi: 10.1197/jamia.M1556. Epub 2004 Aug 6. PMID: 15298998; PMCID: PMC524628.

28. Kuperman GJ, Gandhi TK, Bates DW. Effective drug-allergy checking: methodological and operational issues. J Biomed Inform. 2003;36(1-2):70-9. doi: 10.1016/s1532-0464(03)00063-7. PMID: 14552848.

29. Brodowy B, Nguyen D. Optimization of clinical decision support through minimization of excessive drug allergy alerts. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(8):526-8. doi: 10.2146/ajhp150252. PMID: 27045062.

30. Rimawi RH, Shah KB, Cook PP. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. J Hosp Med. 2013 ;8(11):615-8. doi: 10.1002/jhm.2083. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24106225.

31. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(3):365-34.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.11.002. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25609352.

32. Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. Allergy Asthma Proc. 2012;33(2):160-4. doi: 10.2500/aap.2012.33.3510. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22450448.

33. Warrington RJ, Burton R, Tsai E. The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population. Allergy Asthma Proc. 2003;24(3):199-202. PMID: 12866324.

34. Genco EK, Forster JE, Flaten H, Goss F, Heard KJ, Hoppe J, et al. Clinically Inconsequential Alerts: The Characteristics of Opioid Drug Alerts and Their Utility in Preventing Adverse Drug Events in the Emergency Department. Ann Emerg Med. 2016;67(2):240-248.e3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.09.020. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26553282; PMCID: PMC4955849.

35. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. Pediatrics. 2018;141(5): e20172497. doi: 10.1542/peds.2017-2497. PMID: 29700201; PMCID: PMC5914499.

36. Benkhaial A, Kaltschmidt J, Weisshaar E, Diepgen TL, Haefeli WE. Prescribing errors in patients with documented drug allergies: comparison of ICD-10 coding and written patient notes. Pharm World Sci. 2009 ;31(4):464-472. doi: 10.1007/s11096-009-9300-5. Epub 2009 May 3. PMID: 19412703.

37. Hunteman L, Ward L, Read D, Jolly M, Heckman M. Analysis of allergy alerts within a computerized prescriber-order-entry system. Am J Health Syst Pharm. 2009 ;66(4):373-7. doi: 10.2146/ajhp080328. PMID: 19202047.

38. Dhopeshwarkar 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):103-111. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.010. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29969686; PMCID: PMC6311439.

39. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(7):481-487. doi: 10.1159/000507445. Epub 2020 May 12. PMID: 32396909.

40. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, Cuello MN, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Sep-Oct;3(5):780-8. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.012. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26143020.

41. Slight SP, Beeler PE, Seger DL, Amato MG, Her QL, Swerdloff M et al. A cross-sectional observational study of high override rates of drug allergy alerts in inpatient and outpatient settings, and opportunities for improvement. BMJ Qual Saf. 2017;26(3):217-225. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004851. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26993641; PMCID: PMC6823083.

42. Gay KJ, Hill C, Bell T. Accuracy of drug-allergy recording in a district general hospital. Int J Pharm Pract. 2009 ;17(4):253-5. PMID: 20217951.

43. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016 ;71(2):149-61. doi: 10.1111/all.12774. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26416157.

44. 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 9;160(18):2819-22. doi: 10.1001/archinte.160.18.2819. PMID: 11025792.

45. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mosquera González M, Rodriguez-Alvarez M, Pérez Fernández E, Latasa Zamalloa P, et al. Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011. Allergy. 2015 Jul;70(7):880-3. doi: 10.1111/all.12613. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25808198.

46. Tejedor-Alonso MA, Perez-Encinas M, Sanz Márquez S, Martinez Simon JJ, Moreno-Nuñez L, Gonzalez-Moreno A, et al. How Far Are We From Achieving Delabeling of False Penicillin/ß-Lactam Allergy Alerts? A Population Problem. J Investig Allergol Clin Immunol. 2024. doi: 10.18176/jiaci.1004. Epub ahead of print. PMID: 38725322.

47. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA. 1986;256(24):3358-63. doi: 10.1001/jama.256.24.3358. PMID: 2946876.

48. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997;277(4):301-6. PMID: 9002492.

49. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.021. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24188976.

50. Lee RU, Banks TA, Waibel KH, Rodriguez RG. Penicillin Allergy…Maybe Not? The Military Relevance for Penicillin Testing and De-labeling. Mil Med. 2019;184(3-4):e163-e168. doi: 10.1093/milmed/usy194. PMID: 30137597.

51. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003 ;90(3):342-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61804-2. PMID: 12669899.

52. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. Am J Health Syst Pharm. 2001 15;58(12):1126-32. doi: 10.1093/ajhp/58.12.1126. PMID: 11449856.

53. 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. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.009. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779998.

54. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. JAC Antimicrob Resist. 2021;3(1):dlaa123. doi: 10.1093/jacamr/dlaa123. PMID: 34223072; PMCID: PMC8210118.

55. Sociedad Española de Preventiva SP y GS. EPINE informe España. [Internet]. 2024 [acceso el 1 de junio de 2024]. Disponible en: https://epine.es/resultados/espania

56. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381(24):2338-2351. doi: 10.1056/NEJMra1807761. PMID: 31826341.

57. Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 ;7(1):40-45. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.051. Epub 2018 Sep 20. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Mar;7(3):1096. PMID: 30245291.

58. Chiriac AM, Macy E. Large Health System Databases and Drug Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(7):2125-2131. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.014. PMID: 31495422.

59. Macy E, Adkinson NF Jr. The Evolution of Our Understanding of Penicillin Allergy: 1942-2022. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(2):405-413. doi: 10.1016/j.jaip.2022.09.006. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36116763.

60. Fransson S, Boel JB, Holm A, Kahlhofen N, Hjortlund J, Mosbech HF, et al. Inconsistencies in penicillin allergy labels in hospital and primary care after allergy investigation. Clin Exp Allergy. 2023;53(9):969-973. doi: 10.1111/cea.14347. Epub 2023 May 29. PMID: 37246612.

61. Zhou L, Dhopeshwarkar 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. doi: 10.1111/all.12881. Epub 2016 Apr 6. PMID: 26970431.

62. Bodega-Azuara J, Belles Medall MD, Edo-Peñarrocha J, Puplá-Bartoll A, Ferrando Piqueres R, Torres-Górriz MC, et al. Beta-lactam allergy in patients: an antibiotic stewardship challenge. Eur J Hosp Pharm. 2022 :ejhpharm-2022-003304. doi: 10.1136/ejhpharm-2022-003304. Epub ahead of print. PMID: 36564160.

63. 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):190-194.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.022. PMID: 29413343.

64. West RM, Smith CJ, Pavitt SH, Butler CC, Howard P, Bates C, et al. 'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes. J Antimicrob Chemother. 2019 ;74(7):2075-2082. doi: 10.1093/jac/dkz127. PMID: 31225607.

65. Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, Cubero Saldaña JL, Periañez Párraga L, Del Pozo León JL, et al. Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy: Executive Summary of Guidelines from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). J Investig Allergol Clin Immunol. 2023 18;33(2):95-101. doi: 10.18176/jiaci.0859. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36069440.

66. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. Pharmacotherapy. 2013 ;33(8):856-67. doi: 10.1002/phar.1288. Epub 2013 May 26. PMID: 23712569.

67. 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. BMJ. 2018 ;361:k2400. doi: 10.1136/bmj.k2400. PMID: 29950489; PMCID: PMC6019853.

68. Macy E, Shu YH. The Effect of Penicillin Allergy Testing on Future Health Care Utilization: A Matched Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):705-710. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.012. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28366717.

69. Lachover-Roth I, Sharon S, Rosman Y, Meir-Shafrir K, Confino-Cohen R. Long-Term Follow-Up After Penicillin Allergy Delabeling in Ambulatory Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 ;7(1):231-235.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.042. Epub 2018 May 22. PMID: 29800754.

70. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. 2020 ;75(2):273-288. doi: 10.1111/all.13848. Epub 2019 May 26. PMID: 31049971; PMCID: PMC6824919.

71. Shaker M, McWilliams S, Greenhawt M. Update on penicillin allergy delabeling. Curr Opin Pediatr. 2020 ;32(2):321-327. doi: 10.1097/MOP.0000000000000879. PMID: 32068593.

72. Rose MT, Slavin M, Trubiano J. The democratization of de-labeling: a review of direct oral challenge in adults with low-risk penicillin allergy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 ;18(11):1143-1153. doi: 10.1080/14787210.2020.1792775. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32662696.

73. Chen JR, Khan DA. Evaluation of Penicillin Allergy in the Hospitalized Patient: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. Curr Allergy Asthma Rep. 2017 Jun;17(6):40. doi: 10.1007/s11882-017-0706-1. PMID: 28540641.

74. Khan DA. Proactive management of penicillin and other antibiotic allergies. Allergy Asthma Proc. 2020;41(2):82-89. doi: 10.2500/aap.2020.41.190024. PMID: 32122444.

75. Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2023 ;183(9):944-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.2986. PMID: 37459086; PMCID: PMC10352926.

76. Powell N, Stephens J, Kohl D, Owens R, Ahmed S, Musicha C, et al. The effectiveness of interventions that support penicillin allergy assessment and delabeling of adult and pediatric patients by nonallergy specialists: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2023 ;129:152-161. doi: 10.1016/j.ijid.2022.11.026. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36450321; PMCID: PMC10017351.

77. Jani YH, Williams I, Krishna MT. Sustaining and spreading penicillin allergy delabelling: A narrative review of the challenges for service delivery and patient safety. Br J Clin Pharmacol. 2020 ;86(3):548-559. doi: 10.1111/bcp.14190. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31823385; PMCID: PMC7080618.

78. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. Allergy. 2020 ;75(6):1300-1315. doi: 10.1111/all.14122. PMID: 31749148.

79. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. JAMA Intern Med. 2020;180(5):745-752. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0403. PMID: 32176248; PMCID: PMC7076536.

80. Doña I, Guidolin L, Bogas G, Olivieri E, Labella M, Schiappoli M, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. Allergy. 2023;78(1):214-224. doi: 10.1111/all.15508. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36067012; PMCID: PMC10087608.

81. Gray, Matthew P. Analysis of the Long-Term Outcomes of β-Lactam Allergies with Recommendations for Improving Erroneous β-Lactam Allergy Management using Mixed Methods. 2023. Tesis Doctoral. University of Pittsburgh.

82. Chandrasekar PH. Bad news to worse news: 2015 infectious diseases fellowship match results. Clin Infect Dis. 2015 ;60(9):1438. doi: 10.1093/cid/civ037. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25632009.

83. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 ;5(3):686-693. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.045. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27888034.

84. Wall GC, Peters L, Leaders CB, Wille JA. Pharmacist-managed service providing penicillin allergy skin tests. Am J Health Syst Pharm. 2004 ;61(12):1271-5. doi: 10.1093/ajhp/61.12.1271. PMID: 15259758.

85. Anstey KM, Lee M, Dawson D, Jue V, Budzik JM, Yu M, et al. Antibiotic adverse reactions in adult cystic fibrosis patients. J Allergy Clin Immunol Pract.;8(10):3631-3633.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.060. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32673878.

86. Chow TG, Khan DA. Sulfonamide Hypersensitivity. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;62(3):400-412. doi: 10.1007/s12016-021-08872-3. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34212341.

87. Anstey KM, Choi L, Dawson D, Kleinhenz ME, Otani IM. Enabling antibiotic allergy evaluations and reintroduction of first-line antibiotics for patients with cystic fibrosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(4):456-461. doi: 10.1016/j.anai.2021.05.022. Epub 2021 May 25. PMID: 34048884.

88. Modi AR, Majhail NS, Rybicki L, Athans V, Carlstrom K, Srinivas P, et al. Penicillin allergy skin testing as an antibiotic stewardship intervention reduces alternative antibiotic exposures in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2019 ;21(6):e13175. doi: 10.1111/tid.13175. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31539459.

89. Taremi M, Artau A, Foolad F, Berlin S, White C, Jiang Y, et al. Safety, Efficacy, and Clinical Impact of Penicillin Skin Testing in Immunocompromised Cancer Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 ;7(7):2185-2191.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.025. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30928660.

90. Padmanabhan Menon D, Sacco K, Shalev JA, Narula T, Gonzalez-Estrada A. Safety of penicillin allergy skin testing in patients with low lung volumes before lung transplant. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(1):122-123. doi: 10.1016/j.anai.2018.09.449. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30213612.

91. Gutta R, Radojicic C. Safety and effectiveness of penicillin allergy evaluation in the pre-lung transplant patient population. J Allergy Clin Immunol. 2012 (2);129:AB102,S1A-4A.

92. Cook DJ, Barbara DW, Singh KE, Dearani JA. Penicillin skin testing in cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(6):1931-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.019. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24530197.

93. Plager JH, Mancini CM, Fu X, Melnitchouk S, Shenoy ES, Banerji A, Collier L, Chaudhary N, Yerneni S, Zhang Y, Blumenthal KG. Preoperative penicillin allergy testing in patients undergoing cardiac surgery. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(6):583-588. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.013. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217188; PMCID: PMC7250712.

94. Li J, Cvetanovski V, Fernando S. Single-step direct drug provocation testing is safe for delabelling selected non-low-risk penicillin allergy labels. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(2):232-235. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.008. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33865989.

95. Frigas E, Park MA, Narr BJ, Volcheck GW, Danielson DR, Markus PJ, Olson KE, Schroeder DR, Kita H. Preoperative evaluation of patients with history of allergy to penicillin: comparison of 2 models of practice. Mayo Clin Proc. 2008;83(6):651-62. doi: 10.4065/83.6.651. PMID: 18533082.

96. Macy E. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(2):164-8. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60007-5. PMID: 16937745.

97. Philipson EH, Lang DM, Gordon SJ, Burlingame JM, Emery SP, Arroliga ME. Management of group B Streptococcus in pregnant women with penicillin allergy. J Reprod Med. 2007;52(6):480-4. PMID: 17694964.

98. Zhang BY, Paquette V, McClymont E, Barlas A, Wong T, Watt M, Mak R, Elwood C. Implementing a penicillin allergy delabeling service for the obstetric population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2501-2502.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.023. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545395.

99. Wolfson AR, Mancini CM, Banerji A, Fu X, Bryant AS, Phadke NA, Shenoy ES, Arman W, Zhang Y, Blumenthal KG. Penicillin Allergy Assessment in Pregnancy: Safety and Impact on Antibiotic Use. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1338-1346. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.063. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212237; PMCID: PMC7946747.

100. 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000004213. PMID: 33278285; PMCID: PMC7737873.

101. Kuder MM, Lennox MG, Li M, Lang DM, Pien L. Skin testing and oral amoxicillin challenge in the outpatient allergy and clinical immunology clinic in pregnant women with penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(6):646-651. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.012. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798617.

102. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. Obstet Gynecol. 2020;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668. Erratum in: Obstet Gynecol. 2020;135(4):978-979. doi: 10.1097/AOG.0000000000003824. PMID: 31977795.

103. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA, Kleinberg M, Kewalramani A, Gilliam BL, Buchwald UK. Implementation of an Infectious Disease Fellow-Managed Penicillin Allergy Skin Testing Service. Open Forum Infect Dis. 2016;3(3):ofw155. doi: 10.1093/ofid/ofw155. PMID: 27704011; PMCID: PMC5047432.

104. Lin L, Nagtegaal JE, Buijtels PCAM, Jong E. Antimicrobial stewardship intervention: optimizing antibiotic treatment in hospitalized patients with reported antibiotic allergy. J Hosp Infect. 2020;104(2):137-143. doi: 10.1016/j.jhin.2019.10.007. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31618608.

105. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. Allergol Select. 2022;6:33-41. doi: 10.5414/ALX02310E. PMID: 35141465; PMCID: PMC8822521.

106. Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β-Lactam Allergy Delabeling. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(10):3697-3704. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.037. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34146749.

107. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(1):37-43. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60402-4. PMID: 18254480.

108. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, Vega JM, Miranda A, Juarez C. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(5 Pt 1):918-24. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70439-2. PMID: 10329829.

109. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. Allergy. 2014;69(6):806-9. doi: 10.1111/all.12390. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24673580.

110. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, Scheinmann P. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy. 2007;62(1):42-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01246.x. PMID: 17156340.

111. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. Arch Intern Med. 2002;162(7):822-6. doi: 10.1001/archinte.162.7.822. PMID: 11926858.

112. Joerg L, Hasler S, Gschwend A, Meincke C, Nordmann TM, Glatz M, et al. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results. World Allergy Organ J. 2021;14(11):100602. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100602. PMID: 34820050; PMCID: PMC8585645.

113. Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ, Urbancic K, Worth LJ, Jackson C, et al. Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. Clin Infect Dis. 2017 1;65(1):166-174. doi: 10.1093/cid/cix244. PMID: 28520865; PMCID: PMC5849110.

114. Blumenthal KG, Shenoy ES, Hurwitz S, Varughese CA, Hooper DC, Banerji A. Effect of a drug allergy educational program and antibiotic prescribing guideline on inpatient clinical providers' antibiotic prescribing knowledge. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(4):407-13. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.003. Epub 2014 Apr 24. PMID: 25017528; PMCID: PMC4309264.

115. Blumenthal KG, Parker RA, Shenoy ES, Walensky RP. Improving Clinical Outcomes in Patients With Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Bacteremia and Reported Penicillin Allergy. Clin Infect Dis. 2015;61(5):741-9. doi: 10.1093/cid/civ394. Epub 2015 May 19. PMID: 25991471; PMCID: PMC4542891.

116. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(4):294-300.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.011. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26070805; PMCID: PMC4593731.

117. Vyles D, Chiu A, Routes J, Castells M, Phillips EJ, Visotcky A, et al. Oral amoxicillin challenges in low-risk children during a pediatric emergency department visit. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 ;8(3):1126-1128.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.022. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31586667; PMCID: PMC7332348.

118. Trubiano JA, Smibert O, Douglas A, Devchand M, Lambros B, Holmes NE, et al. The Safety and Efficacy of an Oral Penicillin Challenge Program in Cancer Patients: A Multicenter Pilot Study. Open Forum Infect Dis. 2018;5(12):ofy306. doi: 10.1093/ofid/ofy306. PMID: 30547046; PMCID: PMC6287673.

119. Kuruvilla M, Sexton M, Wiley Z, Langfitt T, Lynde GC, Wolf F. A Streamlined Approach to Optimize Perioperative Antibiotic Prophylaxis in the Setting of Penicillin Allergy Labels. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1316-1322. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.016. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891825.

120. Savic LC, Khan DA, Kopac P, Clarke RC, Cooke PJ, Dewachter P, et al. Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. Br J Anaesth. 2019 ;123(1):e82-e94. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.026. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30916014.

121. Torda A, Chan V. Antibiotic allergy labels-the impact of taking a clinical history. Int J Clin Pract. 2018 ;72(3):e13058. doi: 10.1111/ijcp.13058. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341373.

122. 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):1438-1446. doi: 10.1093/jac/dky575. PMID: 30753497.

123. Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, Douglas AP, Smibert O, Cohen E, et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: The validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 ;7(3):1063-1065.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.048. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30172019; PMCID: PMC6395557.

124. Chua KYL, Vogrin S, Bury S, Douglas A, Holmes NE, Tan N, et al. The Penicillin Allergy Delabeling Program: A Multicenter Whole-of-Hospital Health Services Intervention and Comparative Effectiveness Study. Clin Infect Dis. 2021;73(3):487-496. doi: 10.1093/cid/ciaa653. PMID: 32756983; PMCID: PMC8326579.

125. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, Bousquet PJ, Mura T, Molinari N, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):139-148.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.045. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28739365.

126. Moreno EM, Moreno V, Laffond E, Gracia-Bara MT, Muñoz-Bellido FJ, Macías EM, et al. Usefulness of an Artificial Neural Network in the Prediction of β-Lactam Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):2974-2982.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.010. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32702519.

127. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):813-815. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.023. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28341170.

128. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee AY, Cohen HW, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):236-243. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.008. Epub 2018 May 23. PMID: 29802906.

129. Ramsey A, Mustafa SS, Holly AM, Staicu ML. Direct Challenges to Penicillin-Based Antibiotics in the Inpatient Setting. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2294-2301. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.033. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32156611.

130. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, Glick A, Newton H, Erinne O, et al. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. Am J Med. 2020;133(4):452-462.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.09.017. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31647915.

131. Schrüfer P, Stoevesandt J, Trautmann A. Outcome of a de-labelling algorithm compared with results of penicillin (β-lactam) allergy testing. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022;18(1):26. doi: 10.1186/s13223-022-00659-1. PMID: 35317861; PMCID: PMC8941741.

132. Macy E. Why Was There Ever a Warning Not to Use Cephalosporins in the Setting of a Penicillin "Allergy"? J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(11):3929-3933. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.059. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303019.

133. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC: Structure and principles". [Internet]. Archived from the original on 2010-01-14. Consultado 13-Abr-2024. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/

134. Peña-Acevedo Y, Rosado-Ingelmo A, Vargas Porras W, Brandoni-Petrone M, Tejedor-Alonso MA. Analysis of the Safety of Drug Allergy Workups in a Spanish University Hospital: Drug Characteristics, Type of Reaction, and Patients' Age at the Initial Assessment. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(4):353-365. doi: 10.1159/000528197. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36634625

135. 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. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.

136. Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Toledo-Atucha E, Faulin J. Bioestadística amigable. 4ª Ed. Madrid: Elsevier, 2020.

137. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. J Hosp Med. 2013 ;8(6):341-5. doi: 10.1002/jhm.2036. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23553999.

138. Boesch TS, Eischen E, Ries AM, Quinn A, Dave A, Beezhold DW. Promoting β-lactam utilization through suppression of electronic medical record cross-allergy alerts. Am J Health Syst Pharm. 2022 24;79(Suppl 2):S43-S52. doi: 10.1093/ajhp/zxac040. PMID: 35136927.

139. 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;12:217-233. doi: 10.2147/JAA.S164806. PMID: 31496752; PMCID: PMC6690438.

140. Macy E, McCormick TA, Adams JL, Crawford WW, Nguyen MT, Hoang L, et al. Association Between Removal of a Warning Against Cephalosporin Use in Patients With Penicillin Allergy and Antibiotic Prescribing. JAMA Netw Open. 2021 ;4(4):e218367. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8367. PMID: 33914051; PMCID: PMC8085727.

141. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Farm Hosp. 2012;36(1):33.e1-30. Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.001. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22137161.

142. Agencia Española del Medicamento. La AEMPS informa del problema de suministro de Azactam 1g polvo para solución inyectable y de su distribución controlada [Internet]. 2024 [Acceso 1 de junio de 2024]. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-problema-de-suministro-de-azactam-1g-polvo-para-solucion-inyectable-y-de-su-distribucion-controlada/

143. Ramsey A, Rozario C, Stern J. Direct challenges are the gold standard for most antibiotic allergy evaluations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 ;131(4):427-433. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.033. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37031773.

144. Rose M, Trubiano J. Assessing Low-Risk Penicillin Allergies in Critical COVID-19, A Novel Perspective on an Emerging Antibiotic Allergy Opportunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(2):636-637. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.048. PMID: 36759082; PMCID: PMC9902673.

145. Lee RU. Penicillin Allergy Delabeling Can Decrease Antibiotic Resistance, Reduce Costs, and Optimize Patient Outcomes. Fed Pract. 2020 ;37(10):460-465. doi: 10.12788/fp.0040. PMID: 33132684; PMCID: PMC7592897.

146. M.A. Tejedor, A. Rosado, C. Vila, M Moro, V. Mugica, T. Verdura. Long-term Adherence in a Specialized Asthma Attendance in a Spanish Public Hospital. American Thoracic Society Internacional Conference, May 2007. San Francisco, CA.

147. Moreno-Nuñez L, Rosado-Ingelmo A, González-Moreno A, Martín-Segarra O, Hervás-Gómez R, Sanz-Márquez S, et al Integration of beta-lactam allergy evaluation in a Spanish antibiotic stewardship programme. Clin Exp Allergy. 2023;53(12):1314-1317. doi: 10.1111/cea.14388. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37669809.

148. Blumenthal KG, Chiriac AM, Khan DA. Drug Allergy: Then, Now, and Next. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(2):429-430. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.013. PMID: 36759079.

149. Kwiatkowski S, Mulugeta S, Davis S, Kenney R, Kalus J, Walton L, et al. Optimizing preoperative antibiotics in patients with β-lactam allergies: A role for pharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2021 ;78(Supplement_3):S76-S82. doi: 10.1093/ajhp/zxab218. PMID: 34037708; PMCID: PMC8241474.

150. Song YC, Nelson ZJ, Wankum MA, Gens KD. Effectiveness and Feasibility of Pharmacist-Driven Penicillin Allergy De-Labeling Pilot Program without Skin Testing or Oral Challenges. Pharmacy (Basel). 2021;9(3):127. doi: 10.3390/pharmacy9030127. PMID: 34287342; PMCID: PMC8293328.

151. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.028. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22035657.

152. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno-Rodilla E, Martín-Muñoz R, García-Iglesias A, Dávila I. Delabeling of allergy to beta-lactam antibiotics in hospitalized patients: a prospective study evaluating cost savings. Int J Clin Pharm. 2024. doi: 10.1007/s11096-024-01737-7. Epub ahead of print. PMID: 38642250.

153. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. Pharmacotherapy. 2011;31(8):742-7. doi: 10.1592/phco.31.8.742. PMID: 21923600.

154. Lo YC, Varghese S, Blackley S, Seger DL, Blumenthal KG, Goss FR, et al. Reconciling Allergy Information in the Electronic Health Record After a Drug Challenge Using Natural Language Processing. Front Allergy. 2022 10;3:904923. doi: 10.3389/falgy.2022.904923. PMID: 35769562; PMCID: PMC9234873.

155. Rosado-Ingelmo A, Pastor Magro AB, Pizarro-Jaraiz MA, Sanz-Marquez S, Silva Riádigos GM, Peña Acevedo Y, et al. Drug Allergy Alert System in a Spanish University Hospital: Description and Dynamics of Use. Int Arch Allergy Immunol2023;184(11):1079-1089. doi: 10.1159/000531170. Epub 2023 Aug 18 PMID: 37598675.

ANEXOS

ARTICULOS EN LOS QUE ESTÁ BASADA LA TESIS

ARTÍCULO 1

Rosado-Ingelmo A, Pastor Magro AB, Pizarro-Jaraiz MA, Sanz-Marquez S, Silva Riádigos GM, Peña Acevedo Y, Tejedor-Alberti A, Tejedor-Alonso MA. Drug Allergy Alert System in a Spanish University Hospital: Description and Dynamics of Use. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1079-1089. doi: 10.1159/000531170. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37598675.

International Archives of Allergy and Immunology

Clinical Allergy – Research Article

Int Arch Allergy Immunol
DOI: 10.1159/000531170

Received: February 28, 2023
Accepted: May 17, 2023
Published online: June ▪▪▪, 2023

Drug Allergy Alert System in a Spanish University Hospital: Description and Dynamics of Use

Ana Rosado-Ingelmo[a, b] Ana Belen Pastor-Magro[c]
Maria Angeles Pizarro-Jaraiz[c] Sira Sanz Márquez[d] Genma Silva Riádigos[e]
Yesenia Peña-Acevedo[f] Anna Tejedor-Alberti[a]
Miguel Angel Tejedor-Alonso[a, g]

[a]Allergy Unit, University Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón, Spain; [b]International Doctoral School, Faculty of Health Sciences (Ciencias de la Salud), University Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain; [c]Systems and Information Technologies, University Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón, Spain; [d]Pharmacy Area, University Hospital Fundacion Alcorcón, Alcorcón, Spain; [e]Pharmacy Department, Primary Care Management, Madrid Health Service (SERMAS). Móstoles, Spain; [f]Allergy Section, University Hospital General de Lanzarote, Doctor José Molina Orosa, Arrecife, Spain; [g]Department of Public Health and Medical Specialties, Faculty of Health Sciencies (Facultad Ciencias de la Salud), University Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain

Keywords
Drug · Allergy · Alert · System · Overriding · Penicillins · NSAID

Abstract

Introduction: The drug allergy alert system reduces the frequency of adverse drug events, although it is subjected to collateral effects, since 80–90% of alerts are not real, and a large percentage of alerts are overridden (46.2–96.2%). We reviewed how the alert system is used at University Hospital Fundación Alcorcon (HUFA). ***Methods:*** Data were obtained from the drug allergy alert and the alert overriding notification forms (both in the period 2011–20). We also recorded drug allergy diagnoses at HUFA, drug consumption in primary care in 2016. We calculated the incidence of drug allergy alert activation, temporal trends in use, and correlations between the number of drugs in several datasets. ***Results:*** We collected 15,535 alerts. NSAIDs and penicillins were the drugs with the highest number of drug allergy alerts (36.55% and 26.91%, respectively). A correlation was found between the number of drug alerts and the type of drug allergy in HUFA in 2016. Only 6.83% of the alerts were removed, and, of these, 21.77% were reactivated. Approximately 100 overrides were recorded per year from 2016 (6.8% of 8,434 activated alerts during 2014–2020). ***Conclusions:*** The number of drug allergy alerts recorded via the drug allergy alert system of HUFA correlates with the distribution of drug allergy diagnoses in the hospital, although many of the alerts could be false positives (as per current published evidence). We detected a very low frequency of removed alerts (6.83%), a relevant frequency of reactivations (one quarter), and a very low frequency of overrides (6.8%).

© 2023 S. Karger AG, Basel

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

karger@karger.com
www.karger.com/iaa

© 2023 S. Karger AG, Basel

Correspondence to:
Miguel Angel Tejedor-Alonso, M914674227@telefonica.net
miguelangel.tejedor@salud.madrid.org

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

Introduction

The drug allergy alert system in electronical clinical records sends warnings to physicians about a suspected allergy to a drug or group of drugs in response to a potentially dangerous prescription. The alert should at least urge the physician to reconsider using this drug. Alert systems have improved patient safety. Bates et al [1] reported that when these systems are used, the number of events decreases from 10.7 to 1.1 per 1,000 patient-days.

However, generalized use of electronical clinical records has been associated with various problems, the main one being the low proportion of alerts confirmed as positive (3–20%) after an allergy work-up [2–5]. False labelling can have undesirable effects, as has frequently been reported for penicillin allergy. The use of alternative antibiotics leads to higher morbidity, more serious toxicity, and increased public health costs [6–13].

Also problematic is physician fatigue with respect to alerts. Physicians are aware that many drug allergy alerts are almost always false, and, given the frequent repetition of these alerts, they override them. One systematic review found that between 46.2% and 96.2% of alerts were overridden [14–18]. However, this overriding was accompanied by 11.5% increase in adverse reactions compared with 0.6% when the alert is not overridden [14].

Many alerts are not properly updated, even though they may have changed or were not confirmed. Alerts were only updated in 2–17% of cases after the drug allergy label was seen to be incorrect [19]. Furthermore, removed alerts are reactivated in 36–49% of cases [20, 21]. Most studies on the misuse of electronic drug allergy alert systems in hospitals and alert fatigue are from the USA, with few studies assessing this problem in European hospitals.

Our objectives were as follows: (1) to analyze how the drug allergy alert system works in our hospital (University Hospital Fundación Alcorcón [HUFA]) in terms of the characteristics of affected patients (age groups, sex), specialties that activate drug allergy alerts, relationships with true drug allergy and consumption of drugs in the general population, and use by different groups of health workers; (2) to assess the magnitude of physician fatigue in cases of very probable false alerts; and (3) to describe changes in drug allergy alerts during the period 2011–2020. In summary, our main objective was to identify the real information provided by the drug allergy alert system in our hospital and to determine to what extent it differs from the initial objective of an alert, which it is to warn physicians and nurses in cases of high risk of allergy to a potentially dangerous prescribed drug.

Methods

The electronic clinical records system of HUFA (SELENE®™) has an integrated alert system associated with a knowledge system that gives support to prescribers. The system comprises the alert system, the computerized provider order entry system for prescription and the clinical decision support system (CDSS), which assesses prescriptions made by physicians and sends warnings about drug interactions, redundant orders, or possible allergy to the drug ordered. The information collected in the electronic records and the 3 systems is combined to generate warnings or make recommendations to prescribers.

We analyzed several types of data. The drug allergy alert forms were downloaded for the period 2011–2020, when the data were coded. These forms contain the following data: causative drugs; activation, removal, and reactivation dates; clinical units that edit the alerts; and the reasons for removal of alerts. We also used metadata such as sex and patients' age in intervals of 5 years.

The reasons for overriding the alerts were extracted from the dataset that contained the warnings of a possible and dangerous conflict between the prescription and the reported allergy to this drug. The dataset provides information about the drug orders, the drug allergy alert, whether the prescription is allowed despite the alert, and the reasons why the prescribers confirm the order and override the drug allergy alert.

In order to determine whether drugs reported in the drug allergy alert system were related to the consumption of drugs in primary care, we used the dataset of primary care prescriptions for the city of Alcorcon, where HUFA is the reference hospital. The outcome measure was the number of prescriptions filled. We used the datasets for the year 2016, which falls midway through the study period (2011–2020).

In order to determine whether the types of drugs contained in the HUFA alert system fitted the diagnostic profile for drug allergy in our allergy unit, we used the dataset of a previous study by our group [22] where we studied the drugs involved in reactions that patients considered a possible cause of their allergy. These patients were referred from primary care physicians and other medical specialists because of a suspected drug allergy.

In order to assess the importance of drug allergy alerts for different age groups and in both sexes, we calculated the incidence rates of drug allergy alerts for each drug or group of drugs among the population of the city of Alcorcón. To do so, we used the demographic data of the Spanish National Institute of Statistics, which provided aggregated information on sex and 5-year age intervals for all cities in Spain. Again, we used data from the year 2016.

Our drug allergy alert system works as follows. Drugs for admitted patients are ordered using an electronic application that contains all the drugs the hospital has available or that are authorized by the pharmacy department. The application also contains all the available pharmaceutic data (routes of administration, doses, etc.), the daily administration schedules, and the administration schedule.

The system of drug allergy alerts is used exclusively at University Hospital Fundacion Alcorcon, and the records are not shared with other hospitals or primary care settings. The minimal information recorded in the drug allergy alert system is the name of the causative drug. The forms offer the possibility of recording the date of the reaction and the use of free text about the reaction or any relevant data related to the drug allergy (tolerance of other drugs, results of allergy work-ups, etc.), although it is unusual for information other than the name of the drug to be added. This information can be checked in the records of the allergy department if patients have been seen in our department for this reason.

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

Data on drug allergy alerts can be entered or edited or removed by physicians and nurses at the hospital. As good practice, allergy-causing drugs should be recorded by all physicians, although this recommendation is followed heterogeneously in the various medical and surgical departments and by very few nurses. The primary care settings affiliated with HUFA can see the alerts but cannot enter or remove them. The drug allergy alert system at our hospital is not synchronized with the drug allergy alert system of primary care, which has its own drug allergy alert system.

Data on the clinical history/skin allergy testing/in vitro diagnostics, and/or certainty/suspicion of allergy are usually missing. The certainty of drug allergy alerts can be estimated if the drug allergy label is activated by an allergist from the hospital or based on the allergist's recommendations on the tolerance of drugs that cross-react with another drug for which a drug allergy alert has been activated.

When a drug is entered into the allergy alert system, the physician must choose between a normalized list of drugs and a pharmacologic group. This choice loads the system with either the name of drug or its anatomical therapeutic chemical code (composed of 7 numeric and alphabetic elements), which gives 5 levels of information. The system recognizes possible cross-reactivity or the same drug allergy between the ordered drug and the drug allergy alert if the coincidence reaches the fourth element of the code in the case of beta-lactams. For instance, if meropenem, which is coded as J01DH02, is ordered for a patient with allergy to amoxicillin (J01CA04), this order will not activate an alert to the prescriber about the risk of cross-reactivity, although it will activate an alert if the order is for piperacillin-tazobactam (code J01CA12).

In the case of NSAIDs, several options are possible. If the physician activates an alert for all NSAIDs (NSAID M01, 3 elements), the system will alert to a risk of cross-reactivity with all NSAIDs. However, in the case of allergy to specific NSAIDs (such as propionic acid derivatives), the system will send the message of risk for all propionic acid derivatives whose 5 first elements share the string M01AE.

Statistical Analysis

Qualitative variables are expressed as percentages with 95% confidence intervals (CIs) according to a binomial distribution. Quantitative variables are expressed using median and interquartile range. We calculated the incidence rates as the number of drug allergy alerts per 1,000 person-years with the 95% CI. Correlation was assessed using the Spearman coefficient. The probability of activation, removal, or reactivation of alerts was calculated using Poisson regression models.

The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of HUFA (code 20/173), which waived the obligation for patients to provide written consent because of the anonymization of records and the large number of drug allergy alerts recovered from the clinical records system of the hospital. The statistical analysis was performed using Stata 17.0 (Stata®™).

Results

Descriptive Analysis

During 2011–2020, a total of 15,535 drug allergy alerts corresponding to 11,723 individuals (1.33 alerts per patient) were activated in HUFA. More alerts were activated for women (64.49%).

When we analyzed the absolute frequencies across 5-year intervals and for both sexes, we observed 2 peaks in the curve: the first in the 36- to 40-year-old group and the second in the 71- to 76-year-old group (Table 1). These peaks applied to both sexes. However, frequency was higher in men up to 15 years of age, at which point it became higher in women (Table 1) (χ^2, $p < 0.001$).

This distribution could be biased by differences in the number of people in each age group. Therefore, we calculated the incidence rates by age group using the ages of the population of the city of Alcorcón as the denominator and the number of drug allergy alerts in each age group as the numerator. Figure 1a shows that the probability of activation of drug allergy alerts increases until age 85 years, when the 2 peaks described above disappear. The probability remains higher in women. Using a Poisson regression model, we calculated that the probability of activating an alert increased by 1.00868 (95% CI, 1.00865–1.00870; $p < 0.001$) compared with the probability of activating an allergy alert in the 0- to 5-year-old age group (Fig. 1).

NSAIDs were the drugs with the highest frequency of drug allergy alerts (36.55%), followed by penicillins (26.91%). The percentages were much lower (3–4%) for the next most frequent groups (iodinated contrast media, sulfamides, and fluoroquinolones). Among the subgroups of NSAIDs, the highest percentage of activation was for the pyrazolones (almost exclusively metamizole). The specific alert for all NSAIDs was recorded in 2.70% of patients (Table 2). The alert for opiate drugs was only activated in 2.25% of patients.

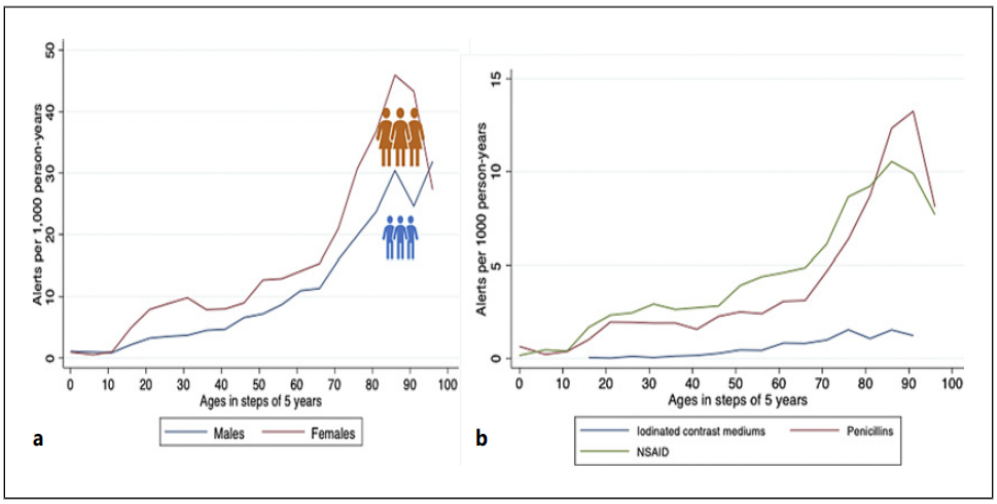
The incidence rate curves of the NSAID and penicillin groups for the different age groups were very similar to the total drug allergy alerts curve (Fig. 1b). The differences in the incidence rates and distribution curve were considerable between the NSAID and amino-penicillin groups and radiocontrast media, which was the third group in frequency of drug allergy alerts (Fig. 1b).

The distribution of frequencies of drug allergy alerts for NSAIDs and penicillins differed in the 0- to 5- and 6- to 15-year-old groups. In the 0- to 5-year-old group, penicillins accounted for 61.5% of activated drug allergy alerts and NSAIDs for 16.25%. However, these percentages were reversed in the 6- to 15-year-old group, with the alerts for the NSAID group (50%) being more frequent than for penicillins. The differences were significant (χ^2, $p < 0.001$).

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

Table 1. Distribution of the drug allergy alerts by age group (mainly in 5-year intervals) in A and the attending units that activated them in B

A: age ranges	Freq	Percent	Cum	**B**: specialty	Freq	Percent	Cum
0	4	0.03	0.03	Emergency	2.935	29.44	29.44
1	14	0.09	0.12	Allergy	2.143	21.50	50.94
2	13	0.08	0.20	Anesthesia	1.391	13.95	64.90
3	11	0.07	0.27	Internal medicine	774	7.76	72.66
4	20	0.13	0.40	Pediatrics	516	5.18	77.84
5	18	0.12	0.52	Gynecology	440	4.41	82.25
6–10	72	0.46	0.98	Neurology	253	2.54	84.79
11–15	78	0.50	1.48	Cardiology	216	2.17	86.96
16–20	233	1.50	2.98	Ear-nose-throat	138	1.38	88.34
21–25	385	2.48	5.46	Digestive	125	1.25	89.60
26–30	574	3.69	9.15	Oncology	124	1.24	90.84
31–35	884	5.69	14.84	Orthopedic surgery	117	1.17	92.01
36–40	1.078	6.94	21.78				
41–45	1.043	6.71	28.49				
46–50	1.012	6.51	35.00				
51–55	972	6.26	41.26				
56–60	891	5.74	47.00				
61–65	1.282	8.25	55.25				
66–70	1.644	10.58	65.83				
71–75	1.616	10.40	76.23				
76–80	1.409	9.07	85.30				
81–85	1.094	7.04	92.34				
86–90	770	4.96	97.30				
91–95	341	2.20	99.50				
96–100	66	0.42	99.92				
101–105	11	0.07	100.00				
Total	15.535	100.00					



Color version available online

Fig. 1. Incidence rates in number of drug allergy alerts per 1,000 person-years by age group, sex (**a**), and the 3 most frequent pharmacologic group allergy alerts (**b**).

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

Table 2. A shows the most frequent drug allergy alerts and B shows the most frequent NSAID allergy alerts

A: pharmacologic groups	Freq	Percent	Cum	**B**: NSAID groups	Freq	Percent	Cum
All NSAIDs	5.678	36.55	36.55	No hypersensitivity to any NSAID	9.857	63.45	63.45
Penicillins	4.180	26.91	63.46	Hypersensitivity to pyrazolones	2.261	14.55	78.00
Other	1.294	8.33	71.79	Rest of hypersensitivities	1.288	8.29	86.30
Radiocontrast media	610	3.93	75.71	Hypersensitivity to propionic acid NSAIDs	1.221	7.86	94.16
Sulfamides	546	3.51	79.23	Hypersensitivity to aryl-acetic acid NSAIDs	444	2.86	97.01
Fluoroquinolones	516	3.32	82.55	Cross-reactive hypersensitivity to all NSAIDs	420	2.70	99.72
Aminoglycosides	368	2.37	84.92	Hypersensitivity to COX inhibitors	44	0.28	100.00
Opiates	349	2.25	87.16				
Cephalosporins	337	2.17	89.33				
Tramadol	197	1.27	90.60				
Tetracyclines	140	0.90	91.50				
Macrolides	128	0.82	92.33				
Metoclopramides	110	0.71	93.04				
Local anesthetics	97	0.62	93.66				
Heparins	86	0.55	94.21				
Proton pump inhibitors	66	0.42	94.64				

The more general clinical departments of emergency, anesthesiology, internal medicine, and pediatrics activated drug allergy alerts more frequently than the specialized areas, except for the allergy department. These 4 departments accounted for up to 80% of activations of alerts (Table 1). The number of drug allergy alerts decreased during the study period (IRR = 0.9581; 95% CI, 0.9579–0.9583) (Fig. 2).

We observed a correlation between the number of allergy alerts for each drug or pharmacologic group, the number of prescriptions of each drug in primary care during 2016 (rho = 0.41; $p = 0.016$) and the number of confirmed drug allergy diagnoses after the allergy work-up in the Outpatient Allergy Clinic of HUFA during the same year (2016) (rho = 0.68; $p < 0.0001$) (Fig. 3a, b).

Regarding drug consumption in primary care, Figure 3a shows that large numbers of NSAIDs must be consumed to activate the corresponding drug allergy alerts. The consumption requirements were lower for activation of amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, and penicillin alerts. Regarding profiles for drug allergy studies performed in the allergy unit in 2016 (Fig. 3b), we found that a high number of drug allergy alerts were necessary for a true drug allergy to be diagnosed, as in the case of NSAIDs and amoxicillin. However, for iodinated contrast media, penicillin, and acetylsalicylic acid, the number of drug allergy alerts was lower for a true allergy diagnosis.

Changes in Drug Allergy Alerts and Overriding of Alerts

During the study period (2011–2020), 1,061 drug allergy alerts were removed (6.83% of 15,535 activated alerts). However, data on removed allergy drug alerts are only available from 2014 onward). During this period, the number of cancellations increased, with an incidence risk ratio of 1.108 (95% CI, 1.104–1.112) (Fig. 2). The median duration of removed alerts was 28.68 months (interquartile range, 8.63–91.60).

The clinical units with the highest number of removals were the allergy unit (61.4%), followed at some distance by the emergency, internal medicine, and anesthesia departments, all approximately 10% (Table 3). The reasons reported by physicians who deleted the alerts were drug allergy ruled out (45.56%), drug allergy ruled out in the allergy department (14%), re-edition of drug allergy alert to improve accuracy (8.3%), and correction of mistakes (9.6%).

Penicillins were the group with highest frequency of removals (26.91% of all drugs), followed by other NSAIDs (i.e., not pyrazolones, propionic acid, or acetic acid NSAIDs, 8.21%) and propionic acid NSAIDs (7.86%) (Table 3).

Out of 1,061 removed drug allergy alerts, 231 were reactivated (21.77%). The percentage of reactivations did not change during the study period (0.86 [0.72–1.02. $p = 0.08$]) (Fig. 2). More than half (57.1%) of the reactivations were for the same drug, mainly penicillins and NSAIDs (Table 4), with the median time between removal and reactivation being 3.3 months. In 27.62% of NSAIDs and 28.03% of drugs other than NSAIDs, the reason for reactivation was to improve the information given for a drug allergy alert. In these alerts, many of the removals and reactivations were made at the same time as an error correction (median 0 months). Finally, in only 7 cases (2.93%), the reactivation was to

Color version available online

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

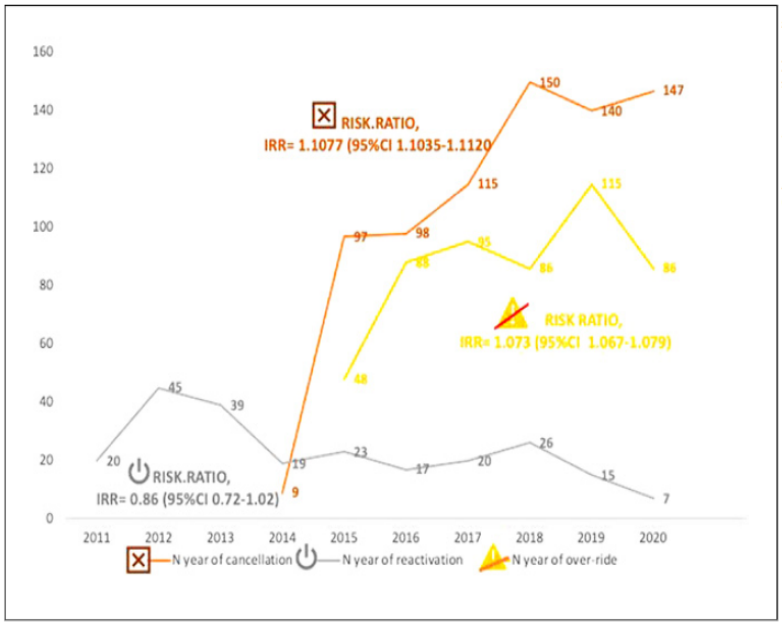


Fig. 2. Removals, reactivations, and overrides of drug allergy alerts from 2011 to 2020.

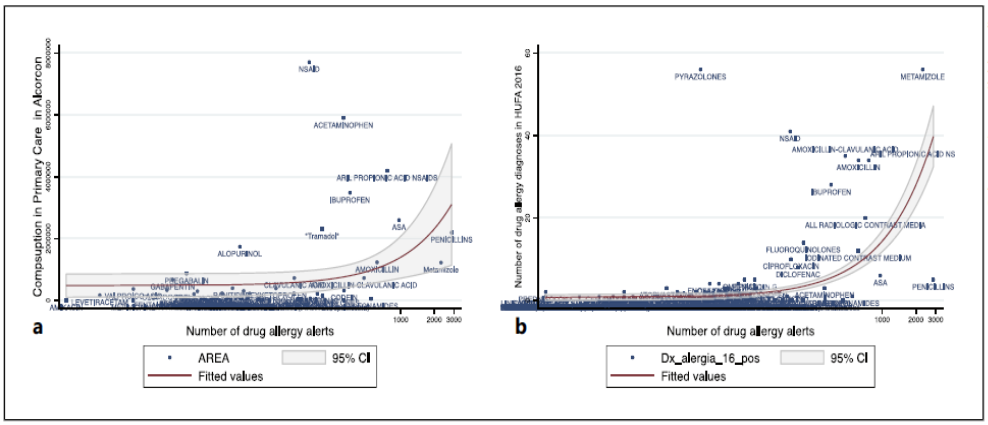


Fig. 3. Correlations for drugs or pharmacologic group between drug allergy alerts and consumption of drugs in primary care in the city of Alcorcon (**a**) and drug allergy diagnosis at University Hospital Fundacion Alcorcon (**b**). The number of drugs with a drug allergy alert was very high (330 drugs), although for many drugs, the number of alerts was under 10 (210 drugs). Consequently, it is difficult to see all the names clearly. Nevertheless, it is possible to read the names of the main drugs that activate alerts. Despite the low number of these drugs, the number of alerts they generate is high, in contrast with the drugs that generate a low number of alerts, whose number is high. The latter are seen as a large cloud in the figure.

provide more information on cross-reactivity, also at the same time. The differences in the median time for these groups were significant (Kruskal-Wallis p = 0.0001).

The drugs that were most frequently reactivated were penicillins (49.5%) and NSAIDs (36.3%). Other drugs, such as fluoroquinolones (22%), heparins (5.5%), and iodinated contrast media were reactivated less frequently (Table 4). Regarding NSAIDs, hypersensitivity to pyrazolones was responsible for 47.6% of reactivated drug allergy alerts; lower values were recorded for arylacetic acid NSAIDs (19.05%) and propionic acid NSAIDs (14.3%).

In the dataset of warnings sent to the physicians who report a possible override or conflict with a drug allergy alert, we identified 33,602 alert lines during the period

Color version available online
Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

Table 3. Distribution of drug allergy alerts according to year of cancellation (A), attending unit (B), and pharmacologic group (C)

A: year	Freq	B: specialty	Freq	%	C: pharmacologic group	Activation, *N*	Deactivation, %
2011		Allergy	595	61.40	Penicillins	4,180	26.91
2012		Emergency	105	10.84	Hypersensitivity to other NSAIDS	1,288	8.29
2013		Internal medicine	98	10.11	Hypersensitivity to propionic acid	1,221	7.86
2014	9	Anesthesia	72	7.43	Pharmacologic hypersensitivity to all NSAIDS	420	2.70
2015	97	Gynecology	15	1.55	Opiates drugs	349	2.25
2016	98	Neurology	12	1.24	Cephalosporins	337	2.17
2017	115	Pediatrics	11	1.14	Macrolides	128	0.82
2018	150	Cardiology	10	1.03	General anesthetics	97	0.62
2019	140	Digestive medicine	9	0.93	Heparins	86	0.55
2020	147	Dermatology	8	0.83	Anticonvulsants	59	0.38
					Metronidazole	48	0.31
					Fosfomycin	37	0.24
					Allopurinol	36	0.23
					B2-agonists	33	0.21
					Carbapenems	30	0.19
					General anesthetics	11	0.07
					Linezolid	7	0.05

Table 4. Distribution of drug allergy alert reactivations according to pharmacologic groups (A) and NSAID groups (B)

A: pharmacologic group	Same drug	Cross-reactivity	Total	%	B: NSAID pharmacologic group	Same drug	Cross-reactivity	Total	%
Penicillins	32	1	33	49.45	Pharmacologic hypersensitivity			2	9.52
All NSAIDS	20	1	21	36.27	Selective hypersensitivity				
Fluoroquinolones	7	1	8	21.98	Pyrazolones	10	0	10	47.62
Heparins	5	0	5	5.49	Propionic acid	3	0	3	14.29
Iodinated radiocontrast media	4	0	4	4.40	Aryl-acetic	4	0	4	19.05
Other	23	4	27	27.55	COX inhibitors	1	0	1	4.76
Total	91	7	98	100	Other	1	0	1	4.76
					Total	20	1	21	100.00

2015–2020 (a line for each drug was administered), although these only corresponded to 572 prescriptions or 58.74 warnings per the same ordered drug because the prescription is updated every day and several times per day during the time the drug is administered during hospitalization. Since 2015, approximately 100 annual prescriptions of drugs were associated with an overriding drug allergy alert, with a slight trend toward increases in overriding of drug allergy during the period 2015–2020 (IRR = 1.073; 95% CI, 1.067–1.079) (Fig. 2). Between 2014 and 2020, a total of 8,434 alerts were activated. The 572 overrides account for 6.8% of these alerts, although it is not the total percentage of alerts overridden, because this rate does not include drug orders that were overridden before 2016.

For beta-lactam antibiotics, most overrides were due to prescription of the same drug (17.6%), while overrides due to cross-reactivity between beta-lactams were observed in only 25 prescriptions (4.11% of total overrides). In the case of NSAIDs, the proportions were reversed. Cases of cross-reactivity accounted for 45.5% of all overrides, while override of the same NSAID was noted in 13.82% (Table 5).

The most frequent matches between the drug ordered and drug allergy alerts were metamizole-metamizole (29.2%), acetaminophen-acetaminophen (9.27%), amoxicillin-clavulanic acid-penicillins (7.34%),

Color version available online

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

piperacillin-tazobactam-penicillin (5.94%), and dexketoprofen-aryl-propionic acid (5.6%). The remaining matches accounted for under 5% (Table 5).

Discussion

During the period 2011–2020, we observed 15,535 drug allergy alerts, with a mean of 1.33 alerts per patient. The highest numbers of alerts were for NSAIDs and penicillins. A clear increase in drug allergy alerts was observed for patients aged >60 years, with more in women than in men and for patients aged >15 years. The frequency of removals was low (6.83%), with a frequency of reactivations of 21.77%. From 2015, around 100 drug allergy alerts were overridden annually in our hospital, with beta-lactams and NSAIDs being the pharmacologic families with the highest number of overrides.

The first question to consider is whether drug allergy alerts are a good representation of the real epidemiologic distribution of drug allergy. In a meta-analysis on the frequency of self-reported drug allergy, Sousa-Pinto et al. [22] observed that women self-reported drug allergy more frequently than men (11.4% and 7.2%, respectively) and that the frequency of drug allergy was lower in children than in adults. These findings are similar to the demographic distribution of drug allergy alerts in our study. Likewise, we know that beta-lactams and penicillins are the most frequently reported antibiotics (13.1–40.7%), followed by NSAIDs (11.5–47.9%) [17]. Once again, these figures are similar to ours for drug alerts. We found a correlation between the number of allergy alerts by drug and pharmacologic group and the number of drug allergy diagnoses made in the Allergy Outpatient Clinic of HUFA in 2016 [23]. Data from our drug allergy alerts system indicate that the distribution of drug allergy at our institution is similar to that of the general population, despite the large number of false drug allergy alerts we recorded. While we did not assess how many patients with drug allergy alerts confirmed a drug allergy, we did know the percentage of positive drug allergies in our institution. Only 27.12% of patients seen at our Outpatient Allergy Clinic for suspicion of drug allergy were eventually diagnosed with drug allergy in 2016 [23]. Therefore, drug allergy alerts are probably a very sensitive tool for reporting drug allergy, albeit at the cost of many false-positive drug alerts.

The percentage of alerts removed we recorded was low (6.83%), close to the lower limit reported by Hunteman et al. [19] (2–17%). This value is lower than the percentage of cases of drug allergy confirmed after the assessment and work-up in allergy departments (15–25%) for cases of suspected allergy [3–5].

We recorded that 21.77% of removed alerts were reactivated, mainly for penicillins (46.95%) and NSAIDs (36.27%). Once again, our data fall within the lower limit of the published range for reactivation (24–49%) [20, 21, 24]. These true reactivations (not counting re-edition of drug allergy alerts to improve the information provided by more than 25% for NSAIDs and drugs other than NSAIDs) can be explained by the drag effect of the presence of drug allergy alerts in different datasets if they are not connected or synchronized, lack of knowledge of drug allergy work-ups by health workers, and patients' fear about new reactions with medications they have avoided for long periods. The reasons for true reactivations were not investigated since many alerts were reactivated several years ago and it is highly unlikely that the persons responsible remembered the reasons for the reactivation.

During the period 2014–2020, the information from the systems linked to the alert system, (i.e., the computerized provider order entry system for prescription and the CDSS) recorded around 100 annual prescriptions that overrode drug allergy alerts. As reported for other items in this study, most of the overrides were for beta-lactam antibiotics (21.7% of all overrides) and NSAIDs (59.54%). This number of overrides is small, given the high number of drug allergy alerts raised during the period 2014–2020 (8,434 alerts activated, 572 overridden [6.8%]). Likewise, our percentage of overrides is much lower than that reported in American series [25, 26], which found about 85% overrides. In the same American studies, the investigators found 70.6% of overrides for penicillin allergy alerts and between 78% and 87.4% for NSAIDs. We found marked differences in the activated percentages of allergy alerts and overrides for opiate drugs in the American series. Several American researchers report 15.6–48% of overrides for opiate drugs [26]. In our series, we found only 13 cases (2.27% of all overrides), which were due to tramadol overrides.

Differences in overrides of drug allergy alerts can be explained by the intensive use of some drugs such as opiates in the USA (used much more frequently than in Spain) or the sensitivity of systems for detecting cross-reactivity in the USA. If the systems are too sensitive, they can report a risk of cross-reactivity for drugs that carry a very low risk of triggering an allergic reaction (for instance, the allergy alerts for different subgroups of beta-lactams). In one American study [27], the optimization of the CDSS to adjust current knowledge on cross-reactivity in beta-lactam allergy made it possible to increase the use of beta-lactams (26.6% vs. 51%) and to decrease the use of fluoroquinolones (decrease from 45.3% to 26%), aminoglycosides (9.4–2.9%), and aztreonam

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

Table 5. Distribution of overrides of drug allergy alerts according to reasons for overriding (A), relationship between ordered drug and drug with allergy alert (B), and most frequent matches (C)

A: reasons for overriding	Freq	%	Explanations included for prescriber, %	**B**: relationship between ordered drug and drug with drug allergy alert	Freq	%	**C**: most frequent matches	Drug allergy alert	Freq	%
Not explained	283	77.75		Same drug			Metamizole	Metamizole	167	29.2
Assessed in an allergy dept	26	7.14	32.10	Beta-lactams	107	107	Acetaminophen	Acetaminophen	53	9.27
Program of optimization of antibiotics by allergy dept	3	0.82	3.70	NSAIDs	84	84	Amoxicillin-clavulanic acid	Penicillins Beta-lactams	42	7.34
Tolerance confirmed in other health care facility	4	1.10	4.94	Quinolones	1	1	Piperacillin + Tazobactam	Penicillins Beta-lactams	34	5.94
Tolerance confirmed in an unknown place	4	1.10	4.94	Other	16	16	Dexketoprofen	Aryl-propionic NSAIDs Group	32	5.59
Repeated tolerance at home	37	10.16	45.68	Cross-reactivity			Acetaminophen	Metamizole	23	4.02
Extreme therapeutic indication	2	0.55	2.47%	Beta-lactams	25	25	Acetylsalicylic acid	Acetylsalicylic acid	21	3.67
Benefits outweigh risks	3	0.82	3.70	NSAIDs	278	278	Amoxicillin-clavulanic acid	Amoxicillin-clavulanic acid	17	2.97
Doubts on adverse drug reactions	2	0.55	2.47	Fluoroquinolones	14	14	Tramadol	Tramadol	13	2.27
Total	364	100.00	81	Other drugs	83	83	Metoclopramide	Metoclopramide	10	1.75
				Total	608	608	Amoxicillin-clavulanic acid	Amoxicillin	9	1.57
							Dexketoprofen	Dexketoprofen	7	1.22
							Dexketoprofen	All NSAIDs	7	1.22
							Amoxicillin-clavulanic acid	Penicillins	7	1.22
							Salbutamol	Salbutamol	7	1.22
							Omeprazole	Omeprazole	6	1.05
							Levofloxacin	Levofloxacin	6	1.05
							Ciprofloxacin	Fluoroquinolones	6	1.05
							Ciprofloxacin	Ciprofloxacin	6	1.05
							Total		572	100.00

(30–16.7%). The evidence suggests that our alert system is less demanding than systems used to date in American publications. At our hospital, the notifications sent by the system to the prescribers are based on the first 4 elements of the anatomical, therapeutic, and pharmacological level for beta-lactamic anti-bacterials. In other words, if the coincidence of elements does not reach the fourth element, the system does not alert to possible cross-reactivity for carbapenems and cephalosporins if a patient has a drug allergy alert for amoxicillin, although it does send an alert if the drug is piperacillin-tazobactam. In conclusion, the system does not provide information based on the information of all possible cases of cross-reactivity, thus explaining the low number of overrides at our hospital.

However, in many cases, physicians avoid ordering carbapenems and cephalosporins for patients with penicillin allergy alerts and request an assessment by hospital allergists when they consider that it is very important for these

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3930018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

patients to receive carbapenems or cephalosporins. In any case, up to 30% of admitted patients with penicillin allergy alerts at our hospital receive a beta-lactam (mainly cephalosporins or carbapenems) on admission, despite the penicillin allergy alert.

In the case of the NSAID allergy overrides, we observed most (45.72%) to be due to pharmacologic hypersensitivity or cross-sectional pharmacologic reactivity (e.g., using a potent cyclooxygenase-1 inhibitor in a patient with an allergy alert for all NSAIDs). These overrides are probably due to the physicians' lack of knowledge of the mechanisms involved in systemic hypersensitivity to NSAIDs [28].

Our study is limited by the fact that the data are from a single center, thus making it difficult to determine external validity. However, some findings have been reported previously, e.g., that most alerts are due to beta-lactams and NSAIDs and that only a low percentage of alerts are removed.

Conclusions

We conclude that the drug allergy alert system at our institution broadly reflects the distribution of the main drugs causing allergy, as well as the consumption of drugs in the general population, albeit with a considerable lack of specificity. Alerts varied little during the study period, despite their low predictive value. On the other hand, the number of overrides is very low, probably owing to the low sensitivity of our drug allergy alert system for identifying low cross-reactivity hypersensitivity reactions. It is very important to improve the positive predictive value of drug allergy alerts, and artificial intelligence could be an interesting option for research with respect to this objective.

Acknowledgments

The authors thank Thomas O'Boyle for proofreading the manuscript.

Statement of Ethics

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitario Fundación Alcorcón (code 20/173). The Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitario Fundación Alcorcón allowed the study to be carried out without requiring the consent of the patients to be included in the research due to the anonymization of the patients in the study databases and the large number of participants.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This research received a grant from the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (Call 2020)

Author Contributions

Ana Rosado-Ingelmo and Miguel Angel Tejedor-Alonso designed the research, interpreted the data, and wrote the manuscript. Ana Belen Pastor-Magro and Maria Angeles Pizarro-Jaraiz downloaded data from the clinical records system, helped with the statistical analysis, and interpreted the data. Sira Sanz Márquez and Genma Silva Riádigos downloaded the data on drug consumption in University Hospital Alcorcon for 2016 and primary care from the city of Alcorcon, helped with the statistical analysis, and interpreted the data. Yesenia Peña-Acevedo collaborated in the design, completion of the dataset of drug allergy diagnoses in 2016 in HUFA, helped with the statistical analysis, and interpreted the data. Anna Tejedor-Alberti collaborated in the design, helped with the statistical analysis, and interpreted the data. All authors undertook a critical review of the article.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

References

1 Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995 Jul 5;274(1):29–34.
2 Ariosto D. Factors contributing to CPOE opiate allergy alert overrides. AMIA Annu Symp Proc. 2014 Nov 14;2014:256–65.
3 Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. Clin Exp Allergy. 2012 Jan;42(1):123–30.
4 Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):183–98. Epub 2018 Dec 14.
5 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 Sep;72(9):1288–96. Epub 2017 Apr 26.
6 Topaz M, Goss F, Blumenthal K, Lai K, Seger DL, Slight SP, et al. Towards improved drug allergy alerts: multidisciplinary expert

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

recommendations. Int J Med Inform. 2017 Jan; 97:353–5. Epub 2016 Oct 6.
7 Anstey KM, Tsao L, Otani IM. Drug allergy delabeling programs: recent strategies and targeted populations. Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Jun;62(3):484–504.
8 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 Mar;133(3):790–6. Epub 2013 Nov 1.
9 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(5):498–506. Epub 2021 Dec 17.
10 Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, Stone CA, Banks T, Alvarez KS, et al. Penicillin allergy delabeling: a multidisciplinary opportunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Oct;8(9):2858–68.e16.
11 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 Mar 15;72(6):924–38.
12 Rosado A, Nieto-Nieto AM, González-Moreno A, Alonso-Diaz-de-Durana MD, Tejedor-Alberti A, Tejedor-Alonso MA. De-labeling beta-lactam in adult population. Curr Treat Options Allergy. 2022;9(3):219–33.
13 Poly TN, Islam MM, Yang HC, Li YJ. Appropriateness of overridden alerts in computerized physician order entry: systematic review. JMIR Med Inform. 2020 Jul 20;8(7):e15653.
14 Hsieh TC, Kuperman GJ, Jaggi T, Hojnowski-Diaz P, Fiskio J, Williams DH, et al. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. J Am Med Inform Assoc. 2004 Nov–Dec;11(6):482–91. Epub 2004 Aug 6.
15 Dhopeshwarkar 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 Jan;7(1):103–11. Epub 2018 Jun 30.
16 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.
17 Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Drug-Induced anaphylaxis in Latin American countries. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Sep–Oct;3(5):780–8. Epub 2015 Jul 2.
18 Hunteman L, Ward L, Read D, Jolly M, Heckman M. Analysis of allergy alerts within a computerized prescriber-order-entry system. Am J Health Syst Pharm. 2009 Feb 15;66(4):373–7.
19 Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic allergy in Pediatrics. Pediatrics. 2018 May;141(5):e20172497.
20 Rimawi RH, Shah KB, Cook PP. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. J Hosp Med. 2013 Nov;8(11):615–8. Epub 2013 Sep 17.
21 Villamor Martin T, Bosepa Toraó MW, Morales Campoverde KG, Garcés Sotillos M, Colás Sanz C. Efectividad de la retirada de la etiqueta de alergia a beta-lactamicos. 33° congreso de seaic. J Invest Allergol Immunol. 2021;31(Suppl 2):265–503. (pag 303).
22 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 Oct;119(4):362–73.e2.
23 Peña Acevedo Y, Rosado-Ingelmo A, Vargas Porras W, Brandoni-Petrone M, Tejedor-Alonso MA. Analysis of the safety of drug allergy work-ups in a Spanish university hospital: drug characteristics, type of reaction, and patients' age at the initial assessment. Int Arch Allergy Immunol. 2023; 184(4):353–65.
24 Slight SP, Beeler PE, Seger DL, Amato MG, Her QL, Swerdloff M, et al. A cross-sectional observational study of high override rates of drug allergy alerts in inpatient and outpatient settings, and opportunities for improvement. BMJ Qual Saf. 2017 Mar;26(3):217–25. Epub 2016 Mar 18.
25 Genco EK, Forster JE, Flaten H, Goss F, Heard KJ, Hoppe J, et al. Clinically inconsequential alerts: the characteristics of opioid drug alerts and their utility in preventing adverse drug events in the emergency department. Ann Emerg Med. 2016 Feb;67(2): 240–8.e3. Epub 2015 Nov 6.
26 Topaz M, Seger DL, Slight SP, Goss F, Lai K, Wickner PG, et al. Rising drug allergy alert overrides in electronic health records: an observational retrospective study of a decade of experience. J Am Med Inform Assoc. 2016 May;23(3):601–8. Epub 2015 Nov 17.
27 Boesch TS, Eischen E R, ies AM, Quinn A, Dave A, Beezhold DW. Promoting β-lactam utilization through suppression of electronic medical record cross-allergy alerts. Am J Health Syst Pharm. 2022 May 24;79(Suppl 2):S43–52.
28 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 Aug 8;12:217–33.

Downloaded from http://karger.com/iaa/article-pdf/doi/10.1159/000531170/3933018/000531170.pdf by Hospital Universitario San Carlos user on 17 October 2023

ARTÍCULO 2

Moreno-Nuñez L, **Rosado-Ingelmo A,** González-Moreno A, Martín-Segarra O, Hervás-Gómez R, Sanz-Márquez S, Pérez-Fernández E, Losa-García JE, Tejedor-Alonso MA. Integration of beta-lactam allergy evaluation in a Spanish antibiotic stewardship programme. Clin Exp Allergy. 2023 Dec;53(12):1314-1317. doi: 10.1111/cea.14388. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37669809.

Received: 1 April 2023 | Revised: 8 August 2023 | Accepted: 18 August 2023

DOI: 10.1111/cea.14388

RESEARCH LETTER

WILEY

Integration of beta-lactam allergy evaluation in a Spanish antibiotic stewardship programme

To the Editor,

It has been observed that between 70% and 95% of patients labelled as allergic to beta-lactams do not have a true allergy.[1,2] Incorrect labelling of beta-lactam allergy leads to the use of suboptimal antimicrobial regimens, thus increasing the risk of bacterial resistance, infections by *Clostridioides difficile*,[3] and longer hospital stays.[4] Our aims were to assess the impact of the integration of allergists into the antimicrobial stewardship programmes (ASP-Allergy) in hospitalized patients with an alert of beta-lactam allergy.

The ASP-Allergy was incorporated as standard clinical practice, and a prospective observational study was previously designed to collect the results of the first 2 years at the Hospital Universitario Fundación Alcorcón (400 beds, University Hospital). The ASP-Allergy team is a multidisciplinary group made up of infectious disease specialists, allergists and pharmacists. Its aims are to provide an appropriate, fast and safe antibiotic treatment for an acute infectious conditions in hospitalized patients who are allergic to beta-lactams and remove the label of allergy to beta-lactams when possible.

Clinic-demographic variables, index allergic reactions and histories of infection were collected from October 2020 to October 2022. Data and the procedure algorithm are shown in Figure 1. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (No. 22/120).

Nine hundred and sixteen patients that were admitted to the hospital between 2020 and 2022 had an allergy to penicillin. From these, 115 interventions were performed on 108 patients.

The most frequent indication for the use of antibiotics was respiratory, abdominal and urinary infections ($n=65$, 68.7%). Seventeen patients (14.8%) met sepsis criteria.[5] The median from hospital admission to the request for the ASP-Allergy intervention was 1 day (IQR 1–4).

Fluoroquinolones were the most commonly prescribed antibiotics before the intervention ($n=37$, 32.2%), followed by aztreonam ($n=27$, 23.6%) and linezolid ($n=18$, 15.7%). The most frequently requested antibiotics to assess tolerance were amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam, meropenem (each one $n=27$, 23.5%) and ceftriaxone. ($n=9$, 7.8%) (Figure 1).

The allergic reaction most frequently reported was a mild skin reaction (urticaria or rash) ($n=56$, 51.9%), anaphylaxis ($n=11$, 10.2%), side effects ($n=15$, 13.9%), unknown ($n=23$, 21.3%) and syncope ($n=3$, 2.8%).

In most cases ($n=79$, 73.2%), the time from the allergic reaction to the intervention was greater than 20 years, and in 14 patients (13%) the reaction occurred in the previous 5 years. One hundred and three (95.3%) tolerated, without adverse reactions, the beta-lactam antibiotic indicated by the infectious disease specialists, 94 of these (87%) after skin and challenge tests and 9 (8.3%) due to a clinical history that ruled out an allergy to penicillins (cases already studied in which the alert had not been withdrawn or side effects). One patient (0.9%) was previously diagnosed by positive challenge, and three patients (2.8%) had a positive study by skin tests (two patients) or challenge test (mild immediate urticaria with previous negative skin tests). One patient (0.9%) refused to paticipate in the ASP-Allergy study. Of the patients evaluated, 77 (62%) were referred to the outpatient allergy clinic for further study. The rest were not referred due to moderate–severe dementia and dependence on daily activities ($n=15$) or because they belonged to another healthcare area ($n=6$).

Of the 108 patients evaluated by the ASP-Allergy, 57 (52.7%) were able to be de-labelled, although in 19 (17.5%), the de-labelling was partial (tolerance to cephalosporins or carbapenems was confirmed). Of the 51 patients not de-labelled, four were allergic to beta-lactams as confirmed by a positive allergy study (two patients with positive skin tests and two patients with positive oral challenge test); one patient refused to perform the study; and the remaining 46 were not de-labelled (11 died and 35 did not attend the consultation).

Our intervention allowed an increase in the use of first-choice beta-lactams in 95.3% of cases and decreased the use of fluoroquinolones and aztreonam, which were the antibiotics most frequently administered before the intervention. Also, cephalosporins were more commonly prescribed, as demonstrated by Macy's study, in which the removal of alert increased the use of cephalosporins by 47%.[6]

In patients selectively allergic to aminopenicillins, tolerance of cephalosporins and carbapenems is frequent; in our series, in three patients (3.7%) the allergological evaluation showed two positive tests and one positive controlled challenge with a mild reaction. This agrees with Sacco's meta-analysis, in which 95.1% of the patients evaluated during hospitalization had a negative skin test for penicillin.[1] Therefore, allergy assessment and risk stratification[7] by specialists can increase the safety of these patients, although false-positive skin tests cannot be discarded.

Leonor Moreno-Nuñez and Ana Rosado-Ingelmo should be considered both as first authors of the publication.

 © 2023 John Wiley & Sons Ltd.

These findings are relevant where there is a relatively high number of allergists for the population, as in Spain, but the approach may be different if there are fewer allergists in health systems, which is commonly the case in other regions.

Carrying out the ASP-Allergy in our setting does not mean de-labelling. This is due to the fact that the most frequently responsible beta-lactamics of index reaction (amoxicillin or penicillin) are not the most commonly requested ones in the wards (meropenem and

Demografic and Clinical features (n=108)	Number (%)
Demographic data	
• Age (mean ± SD)	75 ± 2,7
• Gender, females	70 (64,8%)
Epidemiological background	
• History of infection or colonization by multiresistant microorganisms*	13 (12%)
• Institutionalized in Nursing home	11 (10,2%)
• Resident in Half-Stay Center	8 (7,4%)
Comorbidities	
• Hypertension	66 (61,1%)
• Diabetes	40 (37%)
• Cerebrovascular disease	20 (18,5%)
• Dementia	18 (16,7%)
• Active cancer	16 (14,8%)
• Atrial Fibrillation	15 (13,9%)
• Chronic Obstructive Pulmonary Disease	14 (13%)
• Heart failure	14 (13%)
• Chronic renal failure	9 (8,3%)
• Ischemic heart disease	7 (6,5%)
• Biliopancreatic disease	5 (4,6%)
• Immunosuppression	2 (1;9%)
• Hemodialysis	
Charlson index (mean, IQR)	5,2 (4-7)

Antibiotics prescribed (n=115)			
Before the intervention	Number (%)	After the intervention	Number (%)
Quinolones	37 (32,2%)	Amoxicillin/clavulanic acid	27 (23,5%)
Aztreonam	27 (23,5%)	Meropenem	27 (23,5%)
Linezolid	18 (15,7%)	Piperacillin/tazobactam	27 (23,5%)
Clindamycin	16 (13,9%)	Ceftriaxone	9 (7,8%)
Metronidazole	13 (11,3%)	Ertapenem	5 (4,3%)
Aminoglycosides	13 (11,3%)	Imipenem	4 (3,5%)
Glycopeptides	11 (9,6%)	Cefepime	3 (2,6%)
Tigecycline	10 (8,7%)	Cefuroxime	3 (2,6%)
Cephalosporins	6 (5,2%)	Ceftazidime	2 (1,7%)
Daptomycin	6 (5,2%)	Amoxicillin	2 (1,7%)
Piperacillin/Tazobactam	5 (4,3%)	Cefazoline	2 (1,7%)
Carbapenems	5 (4,3%)	Cefedirecol	1 (0,9%)
Fosfomycin	4(3,5%)	Ceftaroline	1 (0,9%)
Amoxicillin/clavulanic acid	1(0,9%)		
Azithromycin	1(0,9%)		
Pentamidine	1(0,9%)		
Colistin	1(0,9%)		

*methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, extended-spectrum beta lactamases in gram-negative bacteria and carbapenem resistance in gram-negative bacteria.

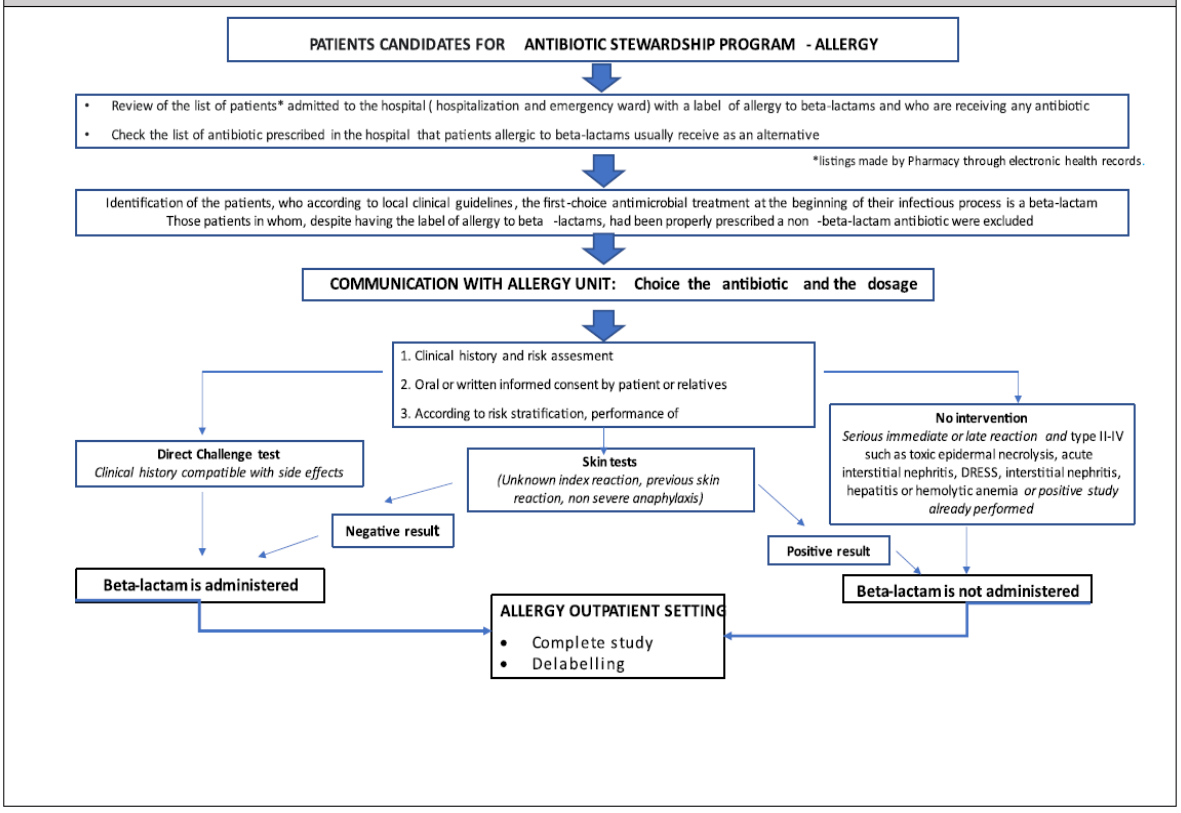


FIGURE 1 Clinical features and antibiotic stewardship programme-allergy algorithm.

3652222, 2023, 12, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.14388 by Lain Entralgo, Wiley Online Library on [23/01/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

13652222, 2023, 12, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.14388 by Laín Entralgo, Wiley Online Library on [23/01/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Summary box

- Integration of allergists into a Spanish antibiotic stewardship programme supported antibiotic treatment for beta-lactam allergy.
- Our intervention increased the use of beta-lactams and decreased fluoroquinolones and aztreonam in hospitalized patients.

piperacillin/tazobactam). Forty-six patients (44.6%) were not de-labelled for not attending the scheduled study due to advanced age, comorbidities, death or from unknown causes, data similar to the Bodega-Azuara study.[8] De-labelling based on challenge with a single dose of amoxicillin or penicillin without previous skin tests can be useful in low-risk cases, although up to 3.43% of positive cases can be found.[9]

In conclusion, our study shows that the integration of allergy into the ASP group in the Spanish context safely allowed a greater prescription of first-choice antibiotics (95.3%) in hospitalized patients with a diagnosis of infection and that it was possible to withdraw or modify the label of allergy to beta-lactams in 52.7% of cases.

KEYWORDS

antibiotic stewardship programme, de-labelling, drug hypersensitivity reaction, hospitalization, penicillin allergy

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Leonor Moreno-Nuñez, Ana Rosado-Ingelmo and Miguel-Angel Tejedor-Alonso have participated in the design of the study, collection and data management and write the manuscript. Ana González-Moreno, Oriol Martín-Segarra, Rafael Hervás-Gómez, Sira Sanz-Márquez and Juan-Emilio Losa-García have participated in the design of the study, collection and data management and review the manuscript. Elia Pérez-Fernández has participated in the data management and review the manuscript.

FUNDING INFORMATION

This research has not received specific support from public sector agencies, the commercial sector or non-profit entities.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest in relation to this article.

ETHICS STATEMENT

This study was approved by the ethical committee of the Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Leonor Moreno-Nuñez[1]
Ana Rosado-Ingelmo[2,3]
Ana González-Moreno[2]
Oriol Martín-Segarra[1]
Rafael Hervás-Gómez[1]
Sira Sanz-Márquez[4]
Elia Pérez-Fernández[5]
Juan-Emilio Losa-García[1]
Miguel-Angel Tejedor-Alonso[2]

[1]*Infectious Disease Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain*
[2]*Allergy Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain*
[3]*Escuela Internacional de Doctorado, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain*
[4]*Pharmacy Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain*
[5]*Research Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain*

Correspondence
Ana Rosado-Ingelmo, U. Alergia c/ Budapest 1, 28922 Alcorcon, Madrid, Spain.
Email: ana.rosado@salud.madrid.org

ORCID

Leonor Moreno-Nuñez https://orcid.org/0000-0002-7352-1654
Ana Rosado-Ingelmo https://orcid.org/0000-0002-4862-9006
Ana González-Moreno https://orcid.org/0000-0002-8022-1799
Oriol Martín-Segarra https://orcid.org/0000-0003-2439-3913
Rafael Hervás-Gómez https://orcid.org/0000-0002-2840-8839
Sira Sanz-Márquez https://orcid.org/0000-0001-8565-676X
Elia Pérez-Fernández https://orcid.org/0000-0003-2726-8683
Juan-Emilio Losa-García https://orcid.org/0000-0002-0750-0185
Miguel-Angel Tejedor-Alonso https://orcid.org/0000-0003-3618-8220

REFERENCES

1. 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):1288-1296.
2. Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, et al. Executive summary of guidance from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(2):95-101. doi:10.18176/jiaci.0859
3. 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. *BMJ*. 2018;361:k2400.
4. 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.
5. Waligora G, Gaddis G, Church A, Mills L. Rapid systematic review: the appropriate use of quick sequential organ failure assessment (qSOFA) in the emergency department. *J Emerg Med*. 2020;59(6):977-983. doi:10.1016/j.jemermed.2020.06.043
6. Macy E, McCormick TA, Adams JL, et al. Association between removal of a warning against cephalosporin use in patients with penicillin allergy and antibiotic prescribing. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e218367. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.8367
7. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75:1300-1315. doi:10.1111/all.14122
8. Bodega-Azuara J, Belles Medall MD, Edo-Peñarrocha J, et al. Beta-lactam allergy in patients: an antibiotic stewardship challenge. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;ejhpharm-2022-003304. doi:10.1136/ejhpharm-2022-003304. Epub ahead of print.
9. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, et al. Safety and outcomes of oral graded challenges to amoxicillin without prior skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:236-243. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.008

3652222, 2023, 12, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sea.14388 by Lain Entralgo, Wiley Online Library on [23/01/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Otros artículos publicados por nuestro grupo en relación con los temas de la tesis

Rosado A., Nieto-Nieto A.M., González-Moreno A., Alonso-Diaz-de-Durana M.D. Tejedor-Alberti A. Tejedor-Alonso M. A. De-labeling Beta-lactam in Adult Population. *Curr Treat Options Allergy* 9, (3) 219–233 (2022). https://doi.org/10.1007/s40521-022-00316-3

Tejedor-Alonso MA, Perez-Encinas M, Sanz Márquez S, Martinez Simon JJ, Moreno-Nuñez L, Gonzalez-Moreno A, Macias-Iglesias J, **Rosado-Ingelmo A**. How Far Are We From Achieving Delabeling of False Penicillin/ß-Lactam Allergy Alerts? A Population Problem. J Investig Allergol Clin Immunol. 2024 May 9:0. doi: 10.18176/jiaci.1004. Epub ahead of print. PMID: 38725322.