

# RESENSIBILIZACIÓN EN SOSPECHA DE ALERGIA A PENICILINAS

Rocío Sáenz de Santa María García<sup>1</sup>, Inmaculada Doña Díaz<sup>1</sup>, Dulcenombre de María Sánchez Torralvo<sup>1</sup>, Gábor Bogas Herrera<sup>1</sup>,  
María Salas Cassinello<sup>1</sup>, María José Torres Jaén<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>UGC Alergología, Hospital Regional Universitario de Málaga-IBIMA, Málaga. <sup>2</sup>Nanostructures for Diagnosing and Treatment of Allergic Diseases Laboratory, Andalusian Center for Nanomedicine and Biotechnology-BIONAND<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Málaga

## INTRODUCCIÓN

Las penicilinas son la causa más frecuente de reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Su diagnóstico es complejo, y se basa en la historia clínica, pruebas cutáneas (PCs), tests *in vitro* y pruebas de exposición controlada (PECs).

En las reacciones alérgicas inmediatas (RIs) a penicilinas, se ha evidenciado un aclaramiento de IgE específica al fármaco responsable de la reacción tras su evitación. Como consecuencia, se produce una negativización de las PCs, pudiendo incluso los pacientes llegar a tolerar el fármaco que produjo la reacción. Sin embargo, con exposiciones posteriores a dicho fármaco, las PCs pueden volverse positivas, con el riesgo de inducir reacciones potencialmente graves. Este fenómeno se denomina resensibilización. La tasa de resensibilización en reacciones a penicilinas es muy variable en los estudios publicados, oscilando entre 0% y 27,9%.

El objetivo de este estudio ha sido determinar la tasa de resensibilización en pacientes con reacciones sugestivas de alergia a penicilinas con estudio alérgológico negativo, así como analizar los factores potencialmente asociados a la resensibilización.

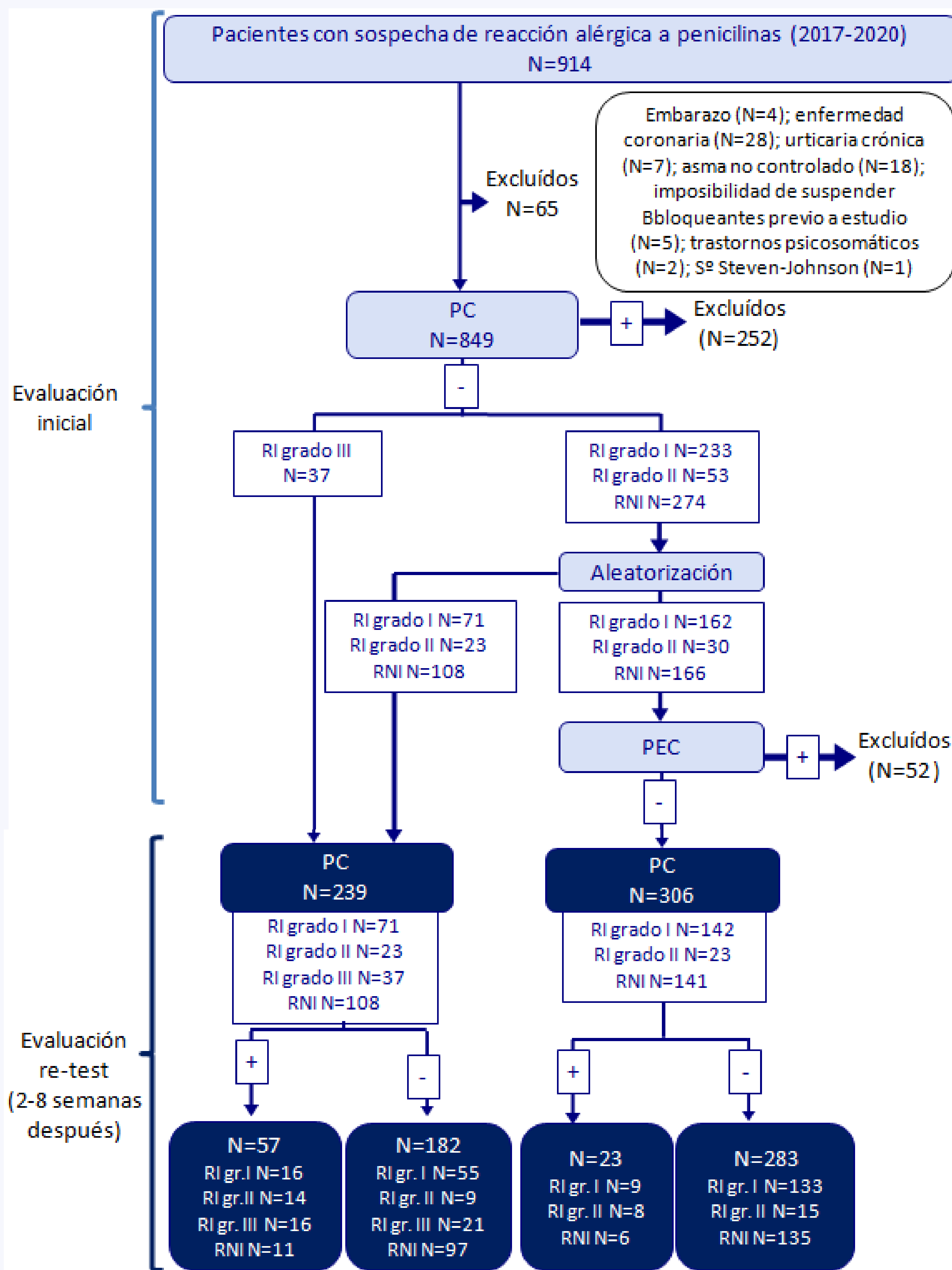
## MÉTODOS

Se ha realizado una evaluación prospectiva de pacientes con sospecha de reacciones alérgicas a penicilinas durante 2017-2020 en el Hospital Regional Universitario de Málaga. Las reacciones se clasificaron en RIs y no inmediatas (RNI) si ocurrieron con un intervalo de tiempo mayor o menor de 6 horas tras la toma del fármaco. A todos ellos se les realizaron PCs, y a un grupo aleatorizado de pacientes (excluyendo RIs grado III) se les realizó también PECs con el fármaco implicado. En este estudio sólo se incluyeron pacientes con PCs y/o PECs negativas al fármaco implicado en la reacción. A todos ellos, se les repitieron PCs (re-test) 2-8 semanas tras la evaluación inicial.

Las diferencias entre variables cualitativas fueron analizadas mediante el test Chi cuadrado, y entre variables cuantitativas, con el test U de Mann-Whitney. Para estudiar las características asociadas a la resensibilización, se empleó el análisis de regresión logística.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 545 pacientes: 296 RIs (54,3%) y 249 RNIs (45,7%)



La tasa de resensibilización fue mayor en RIs (21,3%) que en RNIs (6,8%);  $p < 0,0001$ , y en **anafilaxias** (45,8%) en comparación con reacciones leves (9,1%);  $p < 0,0001$ .

El riesgo de resensibilización fue mayor **a partir de la quinta semana tras la prueba inicial** (OR: 4,64, IC 2,1-11,6;  $p < 0,001$ ), **si sólo se hacían PCs en la evaluación inicial** (OR: 19,5; CI: 3,26-3,78;  $p = 0,007$ ) y **con el incremento de la edad del paciente** (OR: 1,02; IC 1,01-1,04;  $p = 0,009$ ).

## CONCLUSIONES

La tasa de resensibilización es elevada, especialmente en RIs y graves.

Por tanto, debería incluirse el re-test en el algoritmo diagnóstico de RIs a penicilinas tras un estudio inicial negativo, a fin de evitar reacciones potencialmente graves relacionadas con la prescripción posterior de penicilinas.

Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio	Total N=545
Edad (mediana; años)	34 ; 18-50
Género (N; % mujeres)	368; 67,5
Fármaco sospechoso (N; %)	
Penicilina	32; 5,9
Amoxicilina	307; 56,3
Amoxicilina-clavulánico	197; 36,2
Síntomas (N; %)	
Anafilaxia	83; 15,2
Urticaria/angioedema	332; 60,9
Exantema maculopapular	91; 16,7
Intervalo ingesta-reacción (mediana, min)	30; 10-210
Test realizados en la evaluación inicial (N; %)	
Sólo PCs	216; 41,4
PEC con implicado	306; 58,6

	Re-test positivo N=80	Re-test negativo N=465	p
Edad (mediana; años)	41; 29,7-52,2	32,5; 17-49	0,001
Género (N; % mujeres)	50; 62,5	318; 68,4	0,299
Antecedentes familiares de alergia fármacos (N; %)	4; 5	27; 5,8	0,7736
Atopia (N; %)	15; 18,8	97; 20,9	0,7652
Nº episodios (mediana; rango intercuartílico)	1; 1-2	1; 1-1	0,2839
Fármaco implicado en la reacción (N; %)			0,001218
Penicilina	8; 10	24; 5,2	
Amoxicilina	30; 37,4	277; 59,6	
Amoxicilina-clavulánico	40; 50	157; 33,7	
Ampicilina	2; 2,5	6; 1,3	
Piperacilina-tazobactam	-	1; 0,2	
Síntomas referidos tras la administración de la penicilina (N; %)			1,028-13
Anafilaxia	38; 47,5	45; 9,7	
Urticaria/angioedema	30; 37,5	302; 64,9	
EMP	6; 7,5	85; 18,3	
Gastrointestinal	-	2; 0,4	
Respiratorio	4; 5	6; 1,6	
Otros	2; 2,5	25; 5,4	
Intervalo administración del fármaco-reacción (mediana; rango intercuartílico; minutos)	37; 11,25-90	32,5; 17-49	0,5792
RI	63; 78,8	233; 50,1	0,00000203
RNI	17; 21,2	232; 49,9	
Intervalo reacción-evaluación inicial (mediana; rango intercuartílico; meses)	36; 12-96	24; 12-48	0,07154
Test realizados en la evaluación inicial (N; %)			0,00000008977
Sólo PCs	57; 71,2	182; 39,1	
PEC implicado	23; 28,7	283; 60,9	
Intervalo evaluación inicial-retest (mediana; rango intercuartílico; días)	31,5; 30-42	35; 28,47	0,8427

## BIBLIOGRAFÍA

- Doña, I., et al., *Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients.* J Investig Allergol Clin Immunol, 2012. **22**(5): p. 363-71.
- Doña, I., A. Romano, and M.J. Torres, *Algorithm for betalactam allergy diagnosis.* Allergy, 2019. **74**(9): p. 1817-1819.
- Romano, A., et al., *Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper.* Allergy, 2019.
- Fernandez, T.D., et al., *Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins.* Allergy, 2009. **64**(2): p. 242-8.
- Blanca, M., et al., *Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics.* J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(5 Pt 1): p. 918-24.
- Torres, M.J., et al., *Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing.* Allergy, 2001. **56**(9): p. 850-6.