



ORIGINAL

Eficiencia del estudio alergológico en el diagnóstico de reacciones a β -lactámicos



M.D. Rodríguez Bote*, L. Domínguez Cereijo, A. Conde Alcañiz y P. Guardia Martínez

Servicio de Alergología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 17 de agosto de 2022; aceptado el 8 de octubre de 2022

Disponibile en Internet el 23 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Antibióticos;
Alergia,
 β -lactámicos;
Etiqueta;
Rentabilidad;
Resistencias
microbianas;
Gasto sanitario

Resumen

Objetivos: Valorar qué proporción de pacientes etiquetados como alérgicos β -lactámicos siguen teniendo dicha etiqueta en su historial médico tras realizarles un estudio alergológico, a qué proporción de los no alérgicos se les volvió a recetar uno de estos antibióticos y si el estudio alergológico es rentable.

Métodos: Estudio retrospectivo entre 2019 y 2021 en el que valoramos los pacientes por sospecha de alergia a β -lactámicos ($n=688$). A través del estudio alergológico se aclaró si tenían dicha alergia. Posteriormente, se revisó si continuaba con la etiqueta de alérgico en el historial médico. A través de la prescripción digital en la tarjeta sanitaria se ha observado si se les volvió a recetar dicho antibiótico tras el estudio y si lo retiraron de la farmacia.

Resultados: Un 11,3% de pacientes presentaban hipersensibilidad a β -lactámicos. Sin embargo, en un 33,1% de pacientes continuaban presentando la etiqueta de alérgicos en su historial médico a pesar de no serlo. En un 32% de pacientes en los que se había confirmado la alergia tenían la etiqueta de alérgicos en su historial sin revisar por su médico de atención primaria y en un 32,8% se les había recetado de nuevo un β -lactámico.

Conclusiones: Es igual de importante descartar la alergia a dichos antibióticos como modificar la etiqueta de alérgico en su historial médico tras el estudio. Una proporción de no alérgicos siguen con la etiqueta de alérgicos tras el estudio. Estar etiquetado como alérgico a los β -lactámicos tiene consecuencias a corto y largo plazo tanto para el propio paciente como para el gasto sanitario.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lolarodriguezbote@gmail.com (M.D. Rodríguez Bote).

KEYWORDS

Antibiotics;
Allergy;
 β -lactam;
Label;
Profitability;
Microbial resistance;
Health spending

Efficiency of the allergological study in the diagnosis of allergic reactions to beta-lactams

Abstract

Aims: Assessing the rate of β -lactams-allergic patients who are still labelled as such in their medical records after being performed an allergic test; as well as the rate of no allergic patients who were prescribed one of these antibiotics; and pondering whether the allergic test is hence cost-effective.

Methods: This is a retrospective study developed from 2019 to 2021 focusing on patients suspected of β -lactams allergy ($n = 688$). By means of an allergy test, it was cleared out if they were actually allergic. Later, we checked if the patient was still labelled as allergic in their medical record. Tracking through the digital health services card, we followed up if the antibiotic was ever prescribed again, and if the drug was then dispensed to the patient.

Results: 11.3% of the patients showed hypersensitivity to β -lactams. Nonetheless, 33.1% of the patients were still considered allergic to these antibiotics in their medical record even though not being such. 32% of the patients – who had their allergy confirmed – had been labelled without the general practitioner's acknowledgment, and 32.8% had even been prescribed a β -lactam again.

Conclusions: Discarding any allergy to β -lactams is as important as registering the allergy on medical records after testing the patient. A remarkable quantity of non-allergic patients is still addressed as actual allergic, in spite not being such. Labelling patients as β -lactams allergic may have consequences, short-term and long-term, for the patient but also for the health service budget.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los antibióticos β -lactámicos son los más prescritos en España ya que son la primera línea de tratamiento para múltiples infecciones¹. Debido a su gran uso son la primera causa de alergia medicamentosa; pero no todas las reacciones a estos fármacos son alergias²⁻⁴. Muchos pacientes son etiquetados a lo largo de su vida de alérgicos a β -lactámicos y no son estudiados para confirmar o descartar dicha alergia. En otras ocasiones, tras haber descartado la alergia a estos fármacos tras realizarle un estudio alergológico persiste la etiqueta en la historia única de salud (HUS) del paciente. Como ya se sabe, estar etiquetado de alérgico a dichos antibióticos tiene múltiples consecuencias tanto a corto como a largo plazo⁵⁻⁸.

Los objetivos de nuestro estudio han sido: valorar la rentabilidad del estudio alergológico en el diagnóstico de reacciones a antibióticos β -lactámicos, evaluar el desetiquetado de alergias en la HUS tras haber realizado el estudio alergológico; y comprobar que proporción de pacientes en los que se descarta la alergia a dichos β -lactámicos se les vuelve a prescribir dichos antibióticos.

Métodos

Hemos planteado un estudio descriptivo retrospectivo en el que evaluamos a los pacientes derivados al servicio de alergología en los años 2019-2021 por sospecha de alergia a β -lactámicos o por otra enfermedad y que tuvieran en su historial personal la etiqueta de dicha alergia sin haber sido

nunca estudiada. La población de referencia de la que partimos es la del área sanitaria Macarena (481.296 habitantes)⁹. Como criterios de exclusión hemos aplicado haber consumido el antibiótico causante de la sintomatología con buena tolerancia posteriormente y la negativa a realizarse el estudio.

A continuación, vamos a explicar el flujo de pacientes derivados a alergología en la comunidad autónoma de Andalucía (lugar donde se lleva a cabo nuestro estudio); ya que la historia de salud electrónica no es la misma para toda el Sistema Nacional de Salud. Los pacientes son derivados principalmente desde atención primaria o de cualquier otra especialidad, con un diagnóstico de presunción de alergia a β -lactámicos. Tras ser valorado en una primera consulta por parte de un facultativo especialista en alergología se le realizan las pruebas complementarias pertinentes. Entre estas se encuentran: IgE específica frente a amoxicilina y/o penicilina V; test cutáneos con el determinante mayor (PPL) y mezcla de los menores (MDM) de la penicilina, penicilina, amoxicilina, ceftriaxona y el antibiótico causante de la reacción; y prueba de exposición controlada (PEC) previa firma del consentimiento informado. Dicha PEC puede hacerse con el antibiótico causante de la reacción, si la historia clínica es poco sugestiva de alergia y el resto de las pruebas complementarias han sido negativas o, por el contrario, con un antibiótico alternativo si la historia clínica era muy sugestiva de alergia. Tras este estudio el facultativo de alergia emite un diagnóstico alergológico que confirma o descarta la alergia. Esta nueva etiqueta queda registrada como propuesta y solamente el médico de atención primaria (MAP) tiene facultad de aceptarla o rechazarla. Por eso mismo,

Tabla 1 Frecuencias y porcentajes de pacientes según el diagnóstico alergológico emitido por el FEA de alergología después de habersele practicado las pruebas correspondientes al estudio alergológico

		Diagnóstico alergológico		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Alérgico a β -lactámicos	78	11,3	11,3
	No alérgico a β -lactámicos	610	88,7	100,0
	Total	688	100,0	

FEA: facultativo especialista de área.

Tabla 2 Frecuencias y porcentajes de forma general de la variable diagnóstico en HUS

		Diagnóstico HUS		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Alérgico	256	37,2	37,2
	No alérgico	432	62,8	100,0
	Total	688	100,0	

HUS: historia única de salud.

Tabla 3 Distribución de la variable diagnóstico en HUS en función de si se les ha descartado o no la alergia a β -lactámicos a los pacientes

	Diagnóstico alergológico			Total
	Alérgico	No alérgico		
Diagnóstico en HUS	Alérgico	54 (69,2%)	202 (33,1%)	256
	No alérgico	24 (30,8%)	408 (66,9%)	432
	Total	78	610	688

HUS: historia única de salud.

en una segunda fase del estudio hemos valorado el estado de las etiquetas de los pacientes en sus respectivos historiales médicos tras haber sido estudiados por alergología. Por último, hemos cuantificado la posterior prescripción de β -lactámicos en aquellos pacientes en los que se había descartado la alergia y su retirada en farmacia (visible a través de la tarjeta sanitaria digital).

Para poder llevar el trabajo hemos definido las siguientes variables: diagnóstico alergológico (diagnóstico emitido por el facultativo de alergología tras realizar el estudio), diagnóstico HUS (diagnóstico que consta en la HUS del paciente), estado del diagnóstico HUS (estado de la etiqueta de diagnóstico que consta en HUS), receta β -lactámico (receta de β -lactámico posterior al estudio) y dispensación de farmacia (retirada del β -lactámico de la farmacia).

Tenemos que decir que como limitaciones al estudio hemos encontrado la posibilidad de que los pacientes no alérgicos a los β -lactámicos no se les haya recetado estos de forma posterior al estudio porque no lo hayan necesitado o porque no fuera la primera opción terapéutica. Igualmente, debemos tener en cuenta que si al paciente se le ha recetado desde un centro privado o si se le ha administrado en el transcurso de un ingreso hospitalario dicho fármaco no lo hemos podido evaluar. También hay que mencionar que la retirada de farmacia del antibiótico no implica consumo de este.

Resultados

Nuestro estudio consta de 688 pacientes reclutados ($n=688$). Como datos demográficos tenemos que decir que la edad media de la muestra era de 38, 57 años, la mediana de 39 años y que hubo 2 modas (2 y 69 años). La muestra constaba con un amplio rango de edad siendo los valores extremos los de uno y 87 años. En cuanto a la distribución por sexos, el 64,5% (444) eran mujeres y el 35,3% (243) eran varones.

En cuanto a la variable diagnóstico alergológico, como se puede ver en la [tabla 1](#), solo el 11,3% de la muestra (78 pacientes) eran alérgicos a β -lactámicos.

En cambio, al evaluar la variable diagnóstico HUS ([tabla 2](#)), vemos como el 37,2% de la muestra (256 pacientes) continuaban estando como etiquetados en su historial médico; mientras que el 62,8% (432 pacientes) ya aparecían como no alérgicos.

En la siguiente tabla cruzada ([tabla 3](#)), se presentan los datos de las variables diagnóstico alergológico y diagnóstico HUS. Como podemos observar, el 33,1% de los pacientes (202 pacientes) no alérgicos tras haber sido estudiados estaban etiquetados de alérgicos en la HUS cuando se había descartado la alergia; mientras que en el 30,8% de los pacientes alérgicos (24 pacientes) confirmados tras estudio no constaba ninguna etiqueta en su historial.

Tabla 4 Estado de las etiquetas de diagnóstico en HUS tanto en pacientes con diagnóstico en HUS de alérgicos como de no alérgicos

Estado de la etiqueta en los pacientes con diagnóstico de alérgicos en HUS				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Aceptado	145	56,6	56,6
	Propuesto	82	32,0	88,7
	Rechazado	29	11,3	100,0
	Total	256	100	
Estado de la etiqueta en los pacientes con diagnóstico de no alérgicos en HUS				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	No diagnóstico	255	59,0	59,0
	Aceptado	52	12,0	71,1
	Propuesto	119	27,5	98,6
	Rechazado	6	1,4	100,0
	Total	432	100	100,0

HUS: historia única de salud.

Tabla 5 Frecuencias y porcentajes de los pacientes en los que habiéndosele recetado un antibiótico β -lactámico lo han llegado a extraer de la farmacia

Receta β -lactámico	Diagnóstico alergológico			Total
		Alérgico	No alérgico	
	Sí	10 (12,8%)	200 (32,8%)	210
	No	68 (87,2%)	410 (67,2%)	478
	Total	78	610	688

A continuación, se muestran los resultados de la variable estado diagnóstico HUS de forma estratificada en función del diagnóstico que conste en la HUS (diagnóstico HUS). La etiqueta siempre es propuesta por el MAP del paciente (diagnóstico de presunción) y corregida posteriormente por el alergólogo tras realizar el estudio. La corrección de la etiqueta inicial por parte del alergólogo siempre queda con el estado de propuesta hasta que posteriormente el MAP la acepta, la rechaza o no la modifica y sigue constando como propuesta. Así pues, la variable estado diagnóstico HUS solamente puede adquirir 3 valores: propuesta, rechazada o aceptada. En la [tabla 4](#), podemos ver como dentro de los pacientes que tienen en su HUS el diagnóstico de alérgicos, solamente en el 56,6% de ellos la etiqueta está aceptada por su MAP. En cambio, en los pacientes en cuya HUS constan que no son alérgicos, hay que destacar que hasta en un 59% de ellos no había ningún diagnóstico en su historial que confirmara o descartara la alergia (damos por hecho que si no hay nada escrito al respecto el paciente no es alérgico) y, por lo tanto, en estos no se podía valorar el estado del diagnóstico. De los que sí tenían un diagnóstico en HUS en el que se etiquetaban como no alérgicos, solamente en el 12% de ellos el MAP había aceptado dicha etiqueta.

Como propusimos en nuestros objetivos, planteamos valorar la proporción de pacientes en los que tras haber descartado alergia a β -lactámicos se les volvió a prescribir uno de estos antibióticos. Es importante destacar que a los pacientes en los que no se les ha recetado uno de

estos fármacos puede ser porque no lo haya necesitado o porque no era la primera opción terapéutica que elegir. En la [tabla 5](#), observamos como de los pacientes en los que se había descartado la alergia, en un 67,2% de ellos no se les había recetado un β -lactámico. Llama la atención como en un 12,8% de los pacientes en los que se les había diagnosticado de alergia a estos antimicrobianos sí se les había recetado posteriormente uno de estos; lo cual no implica que lo hayan llegado a consumir.

A su vez, estudiamos cuántos de esos pacientes en los que se les había recetado un β -lactámico lo llegaban a retirar de la farmacia ([tabla 6](#)). Como ya hemos comentado, la dispensación de fármacos desde la farmacia no es equivalente a su consumo. Destaca el valor de que el 92,9% de los pacientes en los que tenían una prescripción de estos antibióticos lo llegaron a retirar de la farmacia.

La eficiencia de realizar estudios alergológicos para desetiquetar a pacientes con un diagnóstico incorrecto de alergia a β -lactámico repercute de forma directa e indirecta en el gasto sanitario.

Hemos realizado una estimación aproximada de lo que puede costar realizar un estudio alergológico para desetiquetar o confirmar dicha alergia. Con la hoja de retribuciones del Sistema Andaluz de Salud (SAS) de 2022 estimamos el coste de una hora de trabajo de un alergólogo y la de un enfermero¹⁰. Tras calcular el tiempo que se emplea en realizar un estudio alergológico de β -lactámicos a un paciente y teniendo en cuenta el coste de los reactivos

Tabla 6 Frecuencias y porcentajes de los pacientes en los que habiéndosele recetado un antibiótico β -lactámico lo han llegado a extraer de la farmacia

		Dispensación de β -lactámicos de farmacia		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	No	15	7,1%	7,1
	Sí	195	92,9%	100,0
	Total	210	100,0%	

utilizados (cada *kit* de reactivos para estudios de β -lactámicos cuesta 220,5€ y permite realizar 15 estudios aproximadamente con ese lote) estimamos el precio de coste de desetiquetado a β -lactámicos por paciente en 135,255€.

Discusión

Actualmente, los antibióticos β -lactámicos son los fármacos que más reacciones adversas producen^{1,4}. Como ya hemos comentado anteriormente, no todas estas reacciones son alérgicas. Algunos estudios realizados en Reino Unido, Australia y EE. UU. estiman que la prevalencia de personas etiquetadas de alérgicas a la penicilina oscila entre el 8-25%¹¹⁻¹³, pero que tras ser estudiadas con pruebas alérgicas solamente son alérgicas el 1-10% (en algunas series se estima que solamente el 4% son alérgicas)¹⁴⁻¹⁶.

En los sistemas sanitarios de diversos países, como por ejemplo en el de España, el paciente tiene en su historia médica un apartado de alergias, contraindicaciones e intolerancias. En este sitio se suele dejar registrado los fármacos, alimentos y/o cualquier compuesto que le haya generado una reacción sea alérgica o no. Normalmente no se suele dejar especificado si la reacción ha sido estudiada o no. Con bastante frecuencia estas etiquetas suelen perdurar en la historia del paciente y en pocas ocasiones suelen ser revisadas. Esto conlleva a que cuando el paciente requiera asistencia sanitaria, se opte por prescribir un antibiótico alternativo.

En el caso de la población pediátrica, la gran mayoría de pacientes es etiquetada como alérgica antes de los 3 años de edad y más del 75% de ellos no suelen ser reacciones IgE mediadas¹⁷⁻²⁰. Gran parte de las reacciones con β -lactámicos en la infancia son reacciones cutáneas debidas a infecciones virales²¹. Vyles et al. preguntaron a los padres de los niños en un estudio sobre cuál era el síntoma que había llevado hasta el diagnóstico de alergia a la penicilina. La gran mayoría de estos síntomas eran poco compatibles con reacciones IgE mediadas, siendo las reacciones cutáneas las más frecuentes¹⁷. En cambio, Ibia et al. llegó a 2 conclusiones. La primera, que solamente el 2,72% de los niños con reacciones con estos antibióticos correlacionaban su administración con la aparición de un eritema cutáneo, y la segunda, que solamente en un tercio de ellos esta clínica solía ser IgE mediada tras realizar un estudio alérgico²².

En nuestro estudio podemos ver como la muestra tiene un rango edad muy amplio que va desde el año hasta los 87 años, siendo más de la mitad de la muestra mujeres. En cuanto al diagnóstico emitido por el facultativo de alergología,

observamos cómo tras ser estudiados los pacientes, solamente el 11,3% de la muestra fue diagnosticada de alergia a los β -lactámicos. De los pacientes en los que se había confirmado la alergia tras el estudio, el 69,2% de ellos tenían en sus antecedentes personales la etiqueta de alérgicos a β -lactámicos. Por otro lado, de los pacientes en los que tras el estudio de alergología se había descartado la alergia, el 66,9% de ellos se encontraban bien etiquetados como no alérgicos en su HUS. Lo que más nos llama la atención es que de los pacientes en los que se había confirmado la alergia a dichos antibióticos, un 30,8% tenían en su historia que no eran alérgicos o en todo caso no tenían ninguna reseña acerca de su hipersensibilidad lo cual nos alarma mucho. Administrarle a un paciente alérgico el alérgeno al que está sensibilizado puede tener un nefasto final. También es importante decir que el 33,1% de los pacientes que no eran alérgico continuaban teniendo la etiqueta de alérgicos. Esto último conlleva a que, en muchas ocasiones, y a menos que el paciente se lo diga al médico que le atiende, se le va a prescribir otra alternativa antibiótica, con las consecuencias que eso conlleva.

En cuanto al estado de las etiquetas, una gran mayoría de pacientes estudiados por alergología por sospecha de alergia a β -lactámicos no tenían ningún diagnóstico en su apartado de alergias y contraindicaciones; por lo que, tampoco había etiqueta que pudiera ser evaluada.

En los pacientes diagnosticados de dicha alergia, un 57% tenían la etiqueta aceptada; mientras que el resto de ellos se encontraban propuestas y en muy baja proporción rechazadas. El MAP del paciente es la única persona que puede aceptar, rechazar o quedar como propuesto el estado de la etiqueta del paciente.

Figurar como alérgico a β -lactámicos tiene consecuencias tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Así pues, numerosos estudios afirman que usar una segunda opción terapéutica antimicrobiana alarga el número medio de días de hospitalización⁵⁻⁷, aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes que tienen una neoplasia hematológica⁷, y aumenta el riesgo de sufrir una infección por un microorganismo multirresistente tal como *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina y especies *Enterococcus* resistentes a la vancomicina^{6-8,23}. Igualmente, Blumenthal et al. identificaron un mayor riesgo de infecciones quirúrgicas asociadas al uso de antibióticos alternativos²⁴.

De los pacientes de nuestra muestra a los que se les ha quitado la etiqueta de alérgicos, solamente al 32,8% de ellos se les ha vuelto a recetar *a posteriori* un β -lactámico. Esta cifra tan baja puede ser debida a múltiples factores: a que los pacientes no lo hayan requerido o a que si han sufrido

alguna infección no fuera la primera línea terapéutica los β -lactámicos.

En cuanto a la dispensación de farmacia del antibiótico, tenemos que decir que en nuestro estudio el 92,9% de los pacientes a los que después de haber sido desetiquetados se les prescribió un β -lactámico lo sacaron de la farmacia. Este porcentaje es bastante alto, y refleja que los pacientes confían en las pruebas alergológicas lo suficiente como para volver a tomar en su domicilio el fármaco al que creían que eran alérgicos. El 7,1% de pacientes que no llegaron a retirar el medicamento de la farmacia puede ser debido a diferentes causas de distinta índole tales como: miedo o ansiedad a tomar el medicamento o tener otro medicamento similar en el domicilio que les sirviera para el proceso que tenían.

Económicamente supone un mayor gasto a corto y a largo plazo estar tratando a los pacientes con otras alternativas antimicrobianas. No solamente porque el antibiótico que se use como alternativa tenga un mayor precio; si no por el gasto derivado de las complicaciones sanitarias que puede suponer no tratar a los pacientes con el fármaco adecuado. Así pues, el importe económico aumenta si los pacientes sufren infecciones multirresistentes, si sufren infecciones quirúrgicas de mayor gravedad²⁴, si aumenta el número promedio de días de ingreso hospitalario (costes directos e indirectos)^{6,7} o si los tratamientos alternativos son ineficaces^{25,26}. Li et al. y Picard et al. demuestran en ambos estudios que supone un mayor coste tratar con antibióticos alternativos^{27,28}.

En cambio, como presentan los estudios de Blumenthal et al. y Rimawi et al. es más costo-efectivo realizar estudios alergológicos que hacer uso de fármacos alternativos^{29,30}.

Resultados similares obtenemos en nuestros estudios ya que como hemos comentado en el apartado de resultados podemos ver el precio medio por día de ingreso hospitalario para tratamiento de una infección respiratoria baja (sin llegar a necesitar soporte respiratorio) es de 739€ aproximadamente³¹.

Conclusiones

Para terminar, podemos decir que la gran mayoría de pacientes etiquetados como alérgicos no presentan una reacción IgE mediada a β -lactámicos, que muchos de ellos no tienen las etiquetas de su historial de alergias actualizadas y que como consecuencia se genera a corto y a largo plazo un aumento del gasto sanitario.

Con este estudio queremos resaltar la importancia de que los alergólogos también puedan modificar el estado de las etiquetas de alergias (para aceptar o rechazar) una vez que se les realiza el estudio a los pacientes; de forma que el desetiquetado de alergias sea mucho más eficaz.

Responsabilidades éticas

Este trabajo ha seguido las directrices éticas correspondientes. A todos los pacientes se les ha informado acerca de la investigación, y aquellos que han accedido a participar han firmado un consentimiento informado. Igualmente, este estudio ha sido valorado y tiene la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Financiación

Este trabajo de investigación no ha recibido ninguna ayuda de financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores del trabajo presenta conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Consumos Antibióticos en Hospitales | PRAN [consultado 8 Abr 2022] Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumos-antibioticos-en-hospitales>.
2. Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldía Ortuño JM. Tratado de alergología. 2.ª ed. Ergon; 2016.
3. Dewdney JM. CHAPTER 2 - Immunology of the Antibiotics. En: Sela M, editor. The Antigens. Academic Press; 1977. p. 73-245 [consultado 13 Sep 2022] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780126355048500080>.
4. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy. 1988;18:515-40.
5. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin «allergy» in hospitalized patients: A cohort study - PubMed [consultado 30 May 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188976/>.
6. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2016;63:904-10.
7. Huang KHG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. Clin Infect Dis. 2018;67:27-33.
8. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of methicillin resistant Staphylococcus aureus and Clostridium difficile in patients with a documented penicillin allergy: Population based matched cohort study. BMJ. 2018;361:k2400.
9. H-tecnología. Población de referencia. Hospital Universitario Virgen Macarena [consultado 17 Oct 2021] Disponible en: <https://www.hospitalmacarena.es/entrada-blog/poblacion-de-referencia/>.
10. Resol0001.22.pdf [consultado 2 Jun 2022] Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-mediasas_normativa_mediafile/2022/Resol0001.22.pdf.
11. Kerr JR. Penicillin allergy: A study of incidence as reported by patients. Br J Clin Pract. 1994;48:5-7.
12. Trubiano JA, Cairns KA, Evans JA, Ding A, Nguyen T, Dooley MJ, et al. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. BMC Infect Dis. 2015;15:572.
13. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:476.
14. Sogn DD, Evans R III, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to Test the Predictive Value of Skin Testing With Major and Minor Penicillin Derivatives in Hospitalized Adults. Arch Intern Med. 1992;152:1025-32.
15. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a

- university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:357–62.
16. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183–93.
 17. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr*. 2017;17:251–5.
 18. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 2017;318:82–3.
 19. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*. 2006;118:555–62.
 20. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics*. 2018;141:e20172497.
 21. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:218–22.
 22. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: A survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000;136:849–54.
 23. Enhancing antibiotic stewardship by tackling “spurious” penicillin allergy - Krishna - 2017 - Clinical & Experimental Allergy - Wiley Online Library [consultado 30 May 2022] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13044>.
 24. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66:329–36.
 25. Blumenthal KG, Wickner PG, Hurwitz S, Pricco N, Nee AE, Laskowski K, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140, 154.e6-161.e6.
 26. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1148–53.
 27. A real-time prospective evaluation of clinical pharmacoeconomic impact of diagnostic label of «penicillin allergy» in a UK teaching hospital - PubMed [consultado 30 May 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185139/>.
 28. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barríos J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:252–7.
 29. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The Cost of Penicillin Allergy Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6, 1019.e2-1027.e2.
 30. Jones BM, Bland CM. Penicillin skin testing as an antimicrobial stewardship initiative. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74:232–7.
 31. Inf_proc_estim_cost_hosp_SNS2017.pdf [consultado 28 May 2022] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Inf_proc_estim_cost_hosp_SNS2017.pdf.