

## Anàlisi del registre de pacients etiquetats com al·lèrgics a betalactàmics. Proposta de protocol d'actuació per al desetiquetatge d'al·lèrgies falses

Alfredo Jover Sáenz<sup>1</sup>, Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz<sup>2</sup>, Esther Ribes Murillo<sup>3</sup>, Silvia Corrales Vargas<sup>4</sup>, María Peña Peloché<sup>4</sup>, Carlos Santos Rodríguez<sup>5</sup>, Miguel Ángel Ramos Gil<sup>5</sup>, Luís Marquès Amat<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unitat Territorial Infecció Nosocomial i Política Antibiótica (UTIN). Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida; <sup>2</sup>Farmàcia d'Hospitals. Institut Català de la Salut; Comissió de Seguretat. Institut Català de la Salut; <sup>3</sup>Unitat de Farmàcia. Direcció d'Atenció Primària Lleida. Gerència Territorial Lleida. Institut Català de la Salut. <sup>4</sup>Unitat d'Al·lèrgologia. Hospital Universitari Santa Maria. Lleida; <sup>5</sup>Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida;

### Antecedents i justificació

Els betalactàmics són el grup d'antimicrobians més comunament utilitzats, però també són els que més inducció de reaccions al·lèrgiques produeixen. No obstant això, un percentatge estimat de la població proper al 15% no pateix reaccions a la reexposició o es troba identificat de manera errònia als historials mèdics. Tot això ocasiona un increment en les resistències antimicrobianes, cost econòmic, prolongacions de les estades hospitalàries, ingressos a la unitat de cures intensives (UCI), nocivitat i, fins i tot, mortalitat, com a conseqüència de la necessitat d'ús d'antibiòtics menys eficaços, moltes vegades de segona línia o combinacions d'aquests, quan es presenta una infecció greu<sup>1-2</sup>.

Molts pacients informen que són al·lèrgics a la penicil·lina, però pocs tenen reaccions clínicament significatives. L'avaluació de l'al·lèrgia a la penicil·lina abans de decidir no utilitzar penicil·lina o altres antibiòtics betalactàmics és una eina important per a la gestió clínica dels antimicrobians<sup>3</sup>. L'etiquetatge d'al·lèrgia sense justificació posa en risc moltes persones en cas de patir infeccions que poden ser greus. És necessari incrementar la seguretat clínica a través de la reducció d'aquest risc treballant sobre el sistema de notificació d'al·lèrgies.

Els programes de racionalització i optimització anti-biòtica (PROA) busquen refermar i estendre el seu model d'actuació, com a forma d'una política antibiòtica adequada, cap a situacions o models que evitin aquest tipus de

prescripció inapropiada, especialment de grups d'antimicrobians de segon ordre i elevat impacte ecològic.

La integració de la gestió de les etiquetes d'al·lèrgia als antibiòtics en els sistemes de suport a la decisió dels PROA en pacients hospitalitzats i ambulatoris representa una oportunitat important per a millorar encara més els resultats obtinguts en la utilització d'antibiòtics<sup>3</sup>.

A la nostra regió sanitària, el grup PROA va identificar l'any 2018 un elevat nombre de pacients amb un registre de sospita d'al·lèrgia a betalactàmics i va acordar que era necessari confirmar aquesta sospita en els pacients. A aquest efecte, es va acordar dissenyar un protocol de revisió activa de les sospites d'al·lèrgia a penicil·lina per conèixer la prevalença real i procedir al desetiquetatge de l'al·lèrgia quan correspongués. El desetiquetatge es basa en proves *in vivo* que inclouen tests de provocació amb fàrmacs i/o proves cutànies, que no estan exemptes de risc i requereixen professionals sanitaris especialitzats per a la interpretació dels resultats i la gestió del pacient. Es recomana fer un enfocament multidisciplinari per reduir els riscos associats al desetiquetatge d'al·lèrgia a la penicil·lina<sup>3</sup>.

El protocol que es presenta busca oferir un model d'actuació fàcil i estandarditzada que serveixi d'ajuda al desetiquetatge d'al·lèrgies a betalactàmics, codificades al sistema informatitzat d'història clínica, tant en pacients hospitalitzats com visitats a l'atenció primària (AP) i a consultes externes hospitalàries, per processos infecciosos o no, que redundi en la recuperació del seu ús quan la situació infecciosa present o futura ho requereixi.

### Situació pel que fa a l'etiquetatge d'al·lèrgia a betalactàmics a la regió sanitària i actuacions acordades

En una cerca informàtica detallada realitzada el novembre de 2018 es van detectar 1.912 pacients amb al·lèrgia confirmada i 16.749 pacients amb registre de sospita d'al·lèrgia

Correspondència: Alfredo Jover Sáenz  
Unitat Territorial Infecció Nosocomial y Política Antibiótica (UTIN)  
Hospital Universitari Arnau de Vilanova  
Institut Català de la Salut  
Av. Rovira Roure, 80  
25198 Lleida  
Tel. mòbil: 647 488 911  
Adreça electrònica: ajover.lleida.ics@gencat.cat

a betalactàmics (segons grup farmacològic, subgrup farmacològic o molècula).

Concomitantment, es va poder comprovar que:

1) Les franges d'edat amb més consum o prescripció d'antibiòtics eren:

*Pediatría (de 0 a 14 anys):*

- Prescripció activa de l'Estació Clínica d'Atenció Primària (ECAP): 17.426 pacients.
- Facturació a farmàcia: 15.854 pacients.

*Adults de 35 a 44 anys:*

- Prescripció activa de l'ECAP: 14.950 pacients.
- Facturació a farmàcia: 14.308 pacients.

2) A la franja de 35 a 44 anys, el nombre de pacients amb etiquetatge de sospita d'al·lèrgia a betalactàmics era de 2.732.

Considerant el fet de no disposar de recursos suficients per abastar la totalitat de persones amb un registre de sospita d'aquesta al·lèrgia (16.749), es va decidir fer un abordatge inicial sobre aquelles que es presentaven a la franja d'edat adulta amb més prescripció antibiòtica (2.732), com a forma més eficaç de preservar l'ús d'aquest tipus d'antimicrobians en situacions venidores vitals per al malalt.

Amb aquest objectiu ens plantejem exercir, com a mesura d'actuació PROA, quatre actuacions bàsiques:

1) Identificar les entitats infeccioses que han originat tractament antibiòtic a la franja de 35 a 44 anys i protocol·litzar el maneig i tractament d'aquestes entitats.

2) Formar els professionals sanitaris en l'etiquetatge correcte de l'al·lèrgia a la penicil·lina.

3) Revisió activa de les sospites d'al·lèrgia a la penicil·lina al grup d'edat de 35-44 anys i desetiquetatge de l'al·lèrgia quan correspongui.

4) Establiment de circuits interns i externs per a sol·licitud o interconsulta amb al·lèrgologia per dur a terme la valoració/realització de tests cutanis per a betalactàmics (BLAST o TCABL).

## **Model organitzatiu del desetiquetatge i necessitats**

En la línia del que proposa Staicu i col·ls.<sup>4</sup>, per dur a terme el projecte, ens hem plantejat un model interdisciplinari cohesionat entre especialistes en al·lèrgologia, farmacèutics clínics, especialistes clínics en malalties infeccioses i especialistes en medicina familiar i comunitària, que actuen segons un protocol estructurat. Les actuacions són organitzades per centres d'assistència primària; els metges de medicina familiar són informats de les actuacions realitzades sobre els seus pacients i tenen la missió de comunicar al pacient el resultat, tant verbalment com per escrit. Periòdicament, el grup fa reunions de seguiment i valoració de resultats.

Quan es tenen en compte tots els costos possibles, l'avaluació de l'al·lèrgia als betalactàmics no té un cost excessiu i pot reduir les despeses futures derivades de l'ús innecessari d'antibiòtics més cars i menys efectius<sup>5</sup>.

### **Primera actuació o cribratge**

Tant a l'hospital com a l'AP, un farmacèutic valora la informació existent tant a la història clínica informatitzada com per entrevista amb el malalt de manera presencial o telefònica. La història clínica ha estat durant molt de temps una part essencial de l'avaluació d'al·lèrgies a fàrmacs i la seva revisió ha demostrat ser una eina valuosa durant l'última dècada en el desenvolupament de vies clíniques d'al·lèrgies a fàrmacs<sup>6</sup>. Aquest professional ha estat format prèviament per la Unitat d'Al·lèrgologia en la identificació, estratificació i cribratge de risc de les diferents i possibles reaccions adverses d'hipersensibilitat precoç o tardana (tipus I-IV) als betalactàmics o situacions no suggestives de considerar-se reacció adversa (Taula 1). Aquest professional procedeix al desetiquetatge de l'al·lèrgia i a la finalització del procés, si s'escau, o a la derivació del pacient per a actuació presencial a la Unitat d'Al·lèrgologia. A la Taula 2 es mostren les valoracions i accions en funció de les manifestacions clíniques referides.

S'ha demostrat que un procés de desetiquetatge de l'al·lèrgia a la penicil·lina, dirigit per un farmacèutic que utilitza una llista de verificació estandarditzada, és un mètode eficaç i factible per eliminar les al·lèrgies a la penicil·lina en pacients sense una veritable al·lèrgia<sup>7</sup>.

### **Segona actuació: realització de test cutani o de provocació**

La Unitat d'Al·lèrgia practica les diferents tècniques d'identificació i despistatge cutani o dessensibilització en els pacients susceptibles i identificats durant la primera actuació.

L'al·lèrgòleg realitza les següents tasques:

- Preparar i supervisar la realització de les proves, valorar el resultat, etiquetant o desetiquetant, i elaborar un informe.

- Tractar les potencials reaccions adverses que es presentin en el curs de les proves.

- Visitar nous casos, valorar la conveniència i el risc de la realització de l'estudi i informar/lliurar el consentiment informat.

- Atendre les interconsultes virtuals fetes des d'AP per valorar casos i, si compleixen criteris, citar-los per a una visita presencial i/o proves.

Una infermera experta s'encarrega de les següents tasques:

- Preparació i disponibilitat dels reactius i fàrmacs (dilucions, estoc).

- Valoració basal de cada cas abans de la prova.

- Pràctica de proves cutànies.

TAULA 1. Definicions i classificació de les reaccions adverses a betalactàmics

**A. Tipus I (hipersensibilitat immediata)**

Reacció IgE intervinguda que passa de manera immediata (< 1 h) després de l'exposició a l'antibiòtic, ocasionant una clínica basada en un mecanisme IgE dependent (urticària, pruíja, angioedema, broncospasme, anafilaxi amb o sense xoc).

**B. Tipus II (citotòxic)**

Reacció IgM i IgG intervinguda que involucra l'activació del sistema de complement i que passa 72 h després de l'exposició, ocasionant hemòlisi, anèmia, trombocitopènia, proteïnúria i hematúria.

**C. Tipus III (malaltia del sèrum)**

Reacció IgM i IgG mediada amb immunocomplexos que ocorre als 10-21 dies postexposició, ocasionant febre, vasculitis, nefritis intersticial, artràlgies, poliadènia, visceromegàlia i/o eritema multiforme.

**D. Tipus IV (hipersensibilitat tardana)**

Reacció intervinguda per limfòcits que ocorre transcorreguda > 1 h postexposició ocasionant principalment exantema maculopapular o, de forma més infreqüent, altres reaccions: cutànies greus (Stevens Johnson, necròlisi epidermica tòxica, síndrome de reacció a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics o Dress, pustulosi exantemàtica) o d'un altre tipus (exantema fix, descamació palmoplantar, etc.).

**E. Gravetat**

Reaccions greus: anafilaxi amb o sense hipotensió, angioedema, dispnea, butllofes o vesícules, descamació cutània, afectació mucosa, febre. Altres quadres que han de ser considerats greus: citopènies, alteració de proves hepàtiques, fallada renal, malaltia del sèrum i qualsevol reacció de risc vital. Una dada que cal tenir present és l'atenció sanitària que va requerir la reacció.

**F. Intolerància o desconegut**

Qualsevol manifestació o signe no recollit en definicions prèvies o absència d'història els darrers 10 anys.

**G. Presa prèvia identificada**

Detecció a l'històric informatitzat o menció compatible, per part del malalt o la família, del consum de betalactàmics posterior a la possible reacció identificada.

– Administració de fàrmacs per a la prova de provocació i control de reaccions.

– Tractar les potencials reaccions adverses.

En una sessió típica es duen a terme quatre visites presencials, quatre visites virtuals i se citen quatre pacients per a proves.

Els espais necessaris són una consulta i un gabinet amb el material necessari, inclòs l'accés al carro d'aturades. En casos de risc elevat de reacció a les proves (per la gravetat de la reacció patida, l'edat i/o l'estat basal del pacient) caldria realitzar l'estudi en una àrea d'hospitalització (UCI o REA), agrupant entre 2 i 4 casos per sessió. El temps necessari per sessió es de 7,5 h (els pacients han de venir esglaonadament; les proves duren unes 3 h 15 min per cas).

**Tercera actuació: entrega d'informes, explicació als pacients i retirada de l'etiqueta d'al·lèrgia**

En tots els casos es lliura al pacient i al metge d'AP un informe normalitzat sobre el resultat de les actuacions realitzades (Figura 1).

**Registre de dades específic pel projecte i valoració dels resultats**

En un full de càlcul cada pacient és identificat per un codi i es registren l'edat, el sexe, la presència d'atòpia i el tipus.

Les variables pels resultats són:

– Nombre de casos sotmesos a cribatge, distribució per sexes, presència d'atòpia i antibiòtics implicats.

– Nombre de casos no avaluable (no assistència a la visita, no localitzables, canvi de regió sanitària).

TAULA 2. **Valoracions i accions en funció de les manifestacions clíniques referides. Si hi ha dubtes: mantenir l'etiqueta i/o fer una interconsulta virtual (ICV). Modificat de Devchand i col·ls.<sup>8</sup>**

<b>Manifestacions clíniques</b>					
<b>Dermatològiques</b>	Valoració	Actitud	<b>Respiratòries</b>	Valoració	Actitud
Exantema infantil (no especificat)	Irrellevant vs. Tipus IV lleu	Derivar	Afectació laríngia	Tipus I greu	Derivar
Exantema difús immediat sense altres símptomes (prurit, < 2 h posterior a la presa de la dosi)	Tipus I lleu	Derivar	Dispnea/sibilàncies	Tipus I greu	Derivar
Exantema difús immediat sense altres símptomes (≥ 2 h posterior a l'inici del tractament)	Tipus IV lleu	Derivar	<b>Anafilaxi</b> o hipotensió/síncope no explicat	Tipus I greu	Derivar
Exantema difús amb mucositis (boca, genitals, ocular) (sospita SCAR*)	Tipus IV greu	Confirmar etiqueta (opció: ICV)	<b>Reacció organoespecífica</b> (fetge, ronyó, hematològica)	Potencialment immune greu	Confirmar etiqueta (opció: ICV)
Exantema amb vesícules, ampolles, pústules o descamació (sospita SCAR*)	Tipus IV greu	Confirmar etiqueta (opció: ICV)	<b>Reacció desconeguda</b>	Probablement no significativa, lleu	Derivar
Urticària (descartar anafilaxi)	Tipus I lleu	Derivar	<b>Neurològiques o gastrointestinals</b>	Probablement no immune ni significativa, lleu	Desetiquetar
Angioedema (descartar anafilaxi)	Tipus I greu	Derivar			

\*SCAR: *Severe cutaneous allergic reaction*.

- Temps transcorregut des de la reacció fins a l'avaluació.
- Semiologia de la reacció.
- Nombre de casos desetiquetats a través de la revisió de la història i l'entrevista.
- Nombre de casos derivats a al·lèrgologia.
- Proves i tipus de prova realitzats per al·lèrgologia.
- Nombre d'avaluacions positives i negatives per part d'al·lèrgologia.

### Consideracions ètiques

L'anàlisi del registre de pacients etiquetats com al·lèrgics a betalactàmics i la proposta d'actuació pel desetiquetatge

tenen l'objectiu de millorar la qualitat assistencial en el marc de les actuacions PROA.

El registre de les dades de salut dels pacients fora de la història clínica es fa en un arxiu codificat i la correspondència entre codis i dades d'identificació del pacient es manté en un arxiu separat.

És per aquesta raó que es demana exempció de consentiment informat per a la primera actuació de cribatge, que inclou una entrevista telefònica durant la qual el pacient és informat de l'actuació. En cas que es retiri l'etiqueta d'al·lèrgia, el pacient és informat per carta, així com el seu metge d'AP. Si s'ha de derivar el pacient a la Unitat d'Al·lèrgologia per realitzar un test cutani o de provocació,

Benvolgut/da Sr./Sra.,

S'anomenen antibiòtics betalactàmics aquells fàrmacs que tenen una relació química estructural amb la penicil·lina. S'inclouen en aquest grup: la penicil·lina, l'amoxicil·lina i les cefalosporines, així com altres molècules d'estructura química similar.

El diagnòstic d'al·lèrgia a betalactàmics, o "al·lèrgia a penicil·lina i derivats", implica que cal evitar els medicaments inclosos en aquest grup pel risc que es reproduïxi una reacció al·lèrgica. En aquest cas, si un pacient necessita tractament amb antibiòtics, cal utilitzar antibiòtics d'altres famílies diferents de les penicil·lines. A títol d'exemple, podrien emprar-se macròlids, quinolones, sulfamides, aminoglucòsids, etc.

No obstant això, després de la valoració per un al·lèrgic o professionals mèdics formats a aquest efecte, en determinats casos és possible que els pacients al·lèrgics a penicil·lina puguin utilitzar alguns antibiòtics d'aquesta família, una vegada que s'ha confirmat la tolerància a aquests antibiòtics.

Al seu historial mèdic, hi constava, fins al moment, que vostè era al·lèrgic als antibiòtics betalactàmics. Per tal de poder oferir el millor tractament antibiòtic per a la infecció actual o futura que pugui presentar, s'han fet necessàries la comprovació i la certesa d'aquesta anotació. Després de la realització de proves cutànies i/o manifestacions o signes clínics revisats en l'entrevista clínica o el seu historial mèdic considerem que:

Vostè pot rebre prescripció d'antibiòtics betalactàmics.

Penicil·lines       Cefalosporines

Vostè **NO** pot rebre prescripció d'antibiòtics betalactàmics.

Per tal de difondre millor el coneixement, és molt convenient que porti aquest informe i **NOTIFIQUI** adequadament aquesta circumstància al personal sanitari (metges, farmacèutics, infermers/es) en situacions futures que pugui necessitar, evitant que de manera inadvertida se li pugui prescriure aquests medicaments.

FIGURA 1. Model d'informe per al pacient

és el propi servei el que demana el consentiment informat per a realitzar aquestes proves.

El present protocol de desplegament i implantació del programa de desetiquetatge, així com les modificacions que es puguin fer en el futur, quedaran subjectes a l'avaluació, aprovació si s'escau i posterior seguiment per part del CEIm de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select*. 2022 Feb 1;6:33-41. doi: 10.5414/ALX02310E.
2. 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. doi: 10.1093/cid/ciaa194.
3. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):273-88.
4. 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. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.059.
5. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E et al. A comprehensive prospective study of the costs associated with evaluation of  $\beta$ -lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Feb 17;31(1):52-7. doi: 10.18176/jiaci.0457.
6. Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug 1;21(4):320-6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000758.
7. 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 Jul 20;9(3):127. doi: 10.3390/pharmacy9030127.
8. 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 Mar;7(3):1063-65.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.048.