

doi: 10.30827/ars.v65i2.29840

Artículos de revisión

Identificación y caracterización de herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas: Revisión estructurada

Identification and characterization of tools used to assess penicillin allergy: structured review

Liliana Marcela Osorio Tapiero¹  0000-0003-4567-1310

Pedro Amariles¹  0000-0002-3825-8045

Hector Holguín²  0000-0002-2943-8466

Andrea Salazar-Ospina¹  0000-0001-8511-2826

Milena Ortiz Rendón¹  0009-0000-0710-2104

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Medellín-Colombia

²Clínica Medellín. Grupo Quirónsalud.

Correspondencia

Liliana Marcela Osorio Tapiero

liliana.osoriot@udea.edu.co

Recibido: 03.01.2023

Aceptado: 23.02.2023

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Las reacciones alérgicas son uno de los problemas de seguridad más graves asociadas al uso de medicamentos, siendo la alergia a los antibióticos betalactámicos la más prevalente. Las pruebas de alergia a las penicilinas pueden ayudar a identificar pacientes hospitalizados y ambulatorios que podrían tolerar y usar de manera segura este grupo de antibióticos y evitar rótulos que limiten el uso de antibióticos betalactámicos por tiempo indefinido.

Objetivo: Identificar las herramientas disponibles en la literatura para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas y proponer una herramienta que consolide la información extraída.

Metodología: Revisión estructurada en PubMed/MEDLINE entre 1 junio 2015 hasta 30 noviembre 2022, utilizando los términos MeSH: (((“skin tests”[MeSH Terms]) OR (“skin irritancy tests”[MeSH Terms])) AND (“penicillins”[All Fields])) AND (“drug hypersensitivity”[MeSH Terms]). Publicaciones en inglés y español con acceso a texto completo y estudios realizados en humanos, sobre herramientas disponibles para evaluar la alergia a penicilinas fueron incluidos.

Resultados: Se identificaron 201 artículos, de los cuales se incluyeron 108. Dentro de las herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas se identificaron: a) pruebas *in vivo*: pruebas cutáneas, pruebas de provocación oral, pruebas del parche; y b) pruebas *in vitro*: pruebas de IgE específica, determinación de triptasa, histamina. De los 1181 pacientes reportados con alergia a las penicilinas, sólo el 2 % de ellos se confirmó la presencia de alergia.

Conclusión: Las pruebas cutáneas y de provocación oral sumado a algunas combinaciones *in vivo/in vitro*, fueron las herramientas más utilizadas para evaluar la alergia a las penicilinas.

Palabras clave: Alergia penicilinas; pruebas cutáneas; pruebas de provocación oral; antibióticos betalactámicos.

Abstract

Introduction: Allergic reactions are one of the most serious safety problems associated with the use of medications, with allergy to beta-lactam antibiotics being the most prevalent. In fact, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) states that penicillin allergy testing can help identify inpatients and outpatients who could safely tolerate and use this group of antibiotics and avoid labels that limit the use of beta-lactam antibiotics indefinitely.

Objective: To identify the tools available in the literature to assess the history of allergy to penicillins and propose a tool that consolidates the information extracted.

Methodology: Structured review on PubMed/MEDLINE between June 1, 2015 until November 30, 2022; using the search terms MeSH: (((“skin tests”[MeSH Terms]) OR (“skin irritancy tests”[MeSH Terms])) AND (“penicillins”[All Fields])) AND (“drug hypersensitivity”[MeSH Terms]). Papers in English and Spanish with access to full text and human trials, regarding available tools used to evaluate penicillin allergies were included.

Results: A total of 201 articles were identified, of which after an independent evaluation, 108 were included. Among the tools to evaluate penicillin allergy, *in vivo* tests were identified: skin tests, oral provocation tests, patch tests and *in vitro* tests: specific IgE tests, determination of tryptase, histamine, T lymphocytes and basophilic activation tests. Of the patients (1181) reported with penicillin allergy, 905 (77 %) had their allergy assessed with skin testing or oral challenge tests, and only 2 % of them had a confirmed allergic reaction.

Conclusion: Skin tests and oral provocation tests added to some *in vivo/in vitro* combinations were the most used tools to evaluate penicillin allergy.

Keywords: Allergy penicillins; skin tests; oral challenge tests; beta-lactam antibiotics.

Puntos clave

Las penicilinas son los antibióticos prescritos con mayor frecuencia. Se estima que solo el 2 % de los pacientes que reportan ser alérgicos desarrollan una alergia. Las pruebas de alergia son una herramienta para identificar y estratificar el riesgo de alergia a la penicilina.

Se identificaron varias herramientas para evaluar la condición de alergia como lo son las pruebas *in vivo*, *in vitro*, los algoritmos de decisión, la gestión de la historia clínica y revisión de antibióticos trazadores.

Con los resultados de esta revisión, se estructura una propuesta de herramienta para evaluar la alergia a las penicilinas, que puede orientar al clínico respecto al uso seguro de estas, de acuerdo con la estratificación del riesgo de presentar una alergia. Con el fin de optimizar estos antibióticos cuando son la primera línea del tratamiento.

Introducción

Las reacciones alérgicas son uno de los problemas de seguridad más serios asociadas al uso de medicamentos, siendo la alergia a los antibióticos betalactámicos una de la más prevalente. Durante el proceso de atención en salud, el antecedente alérgico reportado por el paciente es el que tiene mayor prevalencia en la valoración clínica, pero generalmente no existe una confirmación clínica o evaluación adecuada, limitando así el uso de antibióticos betalactámicos⁽¹⁾. Se estima que el 90-98 % de los pacientes que refieren antecedentes alérgicos a los betalactámicos podrían tolerarlos, situación que se debe, en algunos casos, a que el paciente asume otro tipo de reacciones como alérgicas⁽²⁾. La rotulación de un paciente como alérgico a las penicilinas, conlleva al uso de esquemas antibióticos de mayor espectro, aumentando así, la incidencia de reacciones adversas, estancia hospitalaria, costo de la atención y aumento de la resistencia bacteriana⁽¹⁻³⁾.

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) establece que, las pruebas de alergia a las penicilinas pueden ayudar a identificar pacientes hospitalizados y ambulatorios que podrían tolerar y usar de manera segura este grupo de antibióticos^(4,5).

En Australia, Estado Unidos, Cuba y varios países europeos recomiendan métodos diferentes para evaluar el antecedente de alergia a las penicilinas;⁽⁵⁻⁷⁾ sin embargo, existen limitaciones en la práctica clínica que permitan establecer de forma precisa y rutinaria, una herramienta para evaluar la hipersensibilidad a las penicilinas. Por ello, el objetivo de esta revisión fue identificar las herramientas disponibles en la literatura para evaluar y confirmar la historia de alergia a penicilinas, y a partir de ello, proponer una herramienta que permita estratificar el riesgo de alergia y confirmar o eliminar el rótulo de dicha condición.

Metodología

Se realizó una revisión estructurada en PubMed/MEDLINE de artículos publicados, entre el 1 junio 2015 hasta el 30 noviembre 2022, en inglés y español con acceso a texto completo, sobre las herramientas disponibles en la literatura para evaluar la alergia a penicilinas, siguiendo las recomendaciones PRISMA para este tipo de revisiones⁽⁸⁾. La estrategia de búsqueda fue: (((“skin tests”[MeSH Terms]) OR (“skin irritancy tests”[MeSH Terms])) AND (“penicillins”[All Fields])) AND (“drug hypersensitivity”[MeSH Terms]). El término MeSH “skin irritancy tests” no es usado en alergología, sin embargo, ha sido utilizado como referencia en artículos evaluados previamente.

Se incluyeron artículos que, en el título o resumen, hacían alusión a herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas en humanos. Fueron excluidos los artículos que no mencionaban al menos una herramienta que evaluara la alergia a las penicilinas. Para garantizar un enfoque sistemático, dos investigadores revisaron los estudios identificados de acuerdo con el diagrama de flujo de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)⁽⁸⁾, utilizando los criterios de elegibilidad predeterminados.

La revisión de esta búsqueda se realizó por 2 investigadores de manera independiente y las diferencias fueron resueltas tras el análisis conjunto con otra persona. En la Figura 1, se puede apreciar los resultados de esta búsqueda. La información se registrará acorde con los siguientes apartados: Mecanismos bioquímicos que determinan la hipersensibilidad a las penicilinas, factores contributivos para el desarrollo de reacciones alérgicas a penicilina, y herramientas para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas

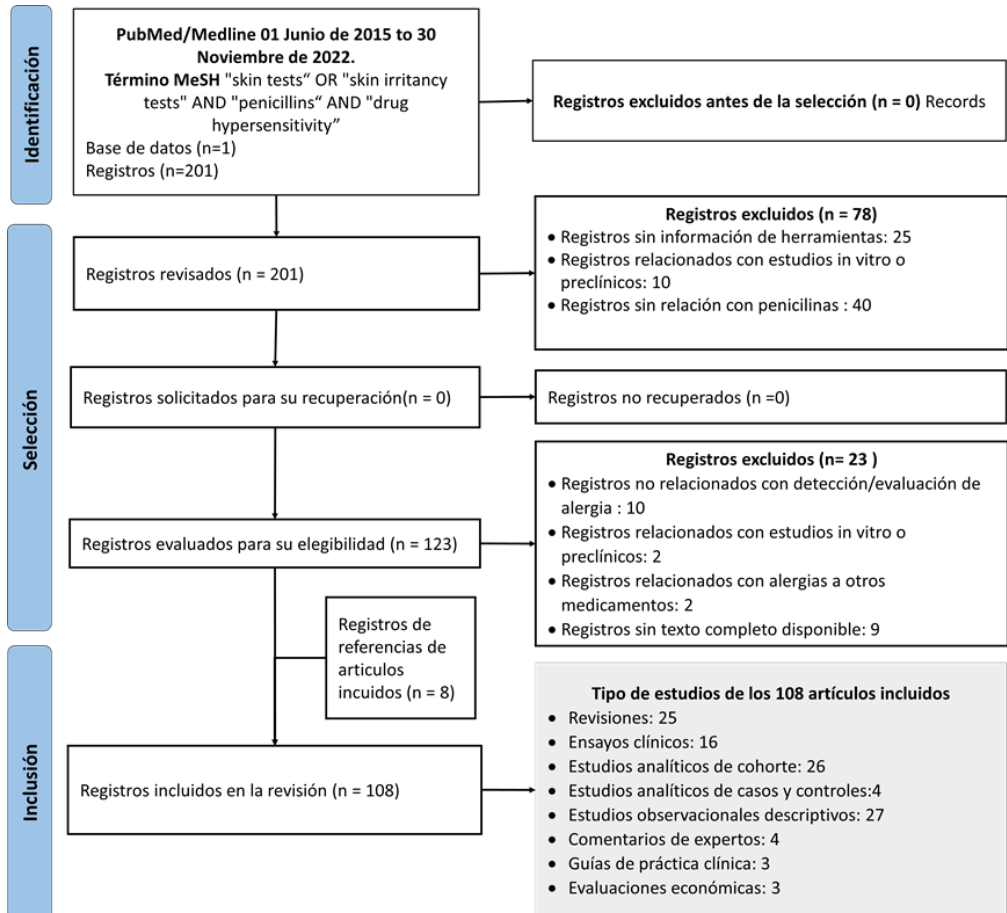


Figura 1. Flujo de los artículos incluidos en la revisión.

Resultados

La búsqueda arrojó 201 artículos, de los cuales se incluyeron 123 después de evaluar el título/resumen. Posterior a hacer la lectura del texto completo, fueron excluidos 23 artículos por no estar relacionados con la detección o evaluación de alergia. Además, se incluyeron 8 citaciones de los artículos incluidos, considerados como relevantes. Por tanto, los resultados de esta revisión se fundamentan en un total 108 artículos (Figura 1), de los cuales 7 se utilizan en la introducción del artículo⁽¹⁻⁷⁾.

A continuación, se describen los mecanismos y métodos que determinan la hipersensibilidad a los medicamentos, y con ello, el riesgo de la exposición.

Mecanismos bioquímicos que determinan la hipersensibilidad a las penicilinas

Según la clasificación de Gell y Coombs, estas reacciones pueden ser mediadas por la IgE, IgM, IgG o Células T^(9,10). En la hipersensibilidad por betalactámicos si las reacciones son mediadas por IgE, la respuesta será una reacción inmediata, entre 1 y 6 horas. Sin son mediadas por células T, la respuesta será reacciones tardías y el tiempo de aparición es mayor a 24 horas. Todo esto ocurre posterior a la administración del fármaco⁽¹¹⁾.

Factores asociados al desarrollo de reacciones alérgicas a penicilina

Hasta la fecha no se dispone de información que soporte, de manera directa, una asociación fuerte entre la raza, el sexo o antecedentes familiares con el desarrollo de reacciones alérgicas. Sin embargo, la sensibilización o la exposición previa al antimicrobiano, es considerada un factor de riesgo para desarrollar reacciones alérgicas. En este sentido, la anamnesis del paciente será clave, para detectar factores de riesgo que predispongan el desarrollo de reacciones alérgicas a la penicilina asociadas a la reexposición^(5,12-15).

En la literatura se encuentran estudios que proponen valorar y estratificar el riesgo que tiene el paciente de desarrollar una reacción alérgica, frente a la reexposición a una penicilina^(5,12-14,16). A continuación, se describen los tipos de riesgos y las acciones a tomar en la paciente Tabla 1.

Herramientas para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas

Para valorar el antecedente de alergia a la penicilina, se dispone de herramientas que orientan al clínico a identificar y/o confirmar el diagnóstico. En la Figura 2, se relacionan las herramientas utilizadas para evaluar la alergia a la penicilina.

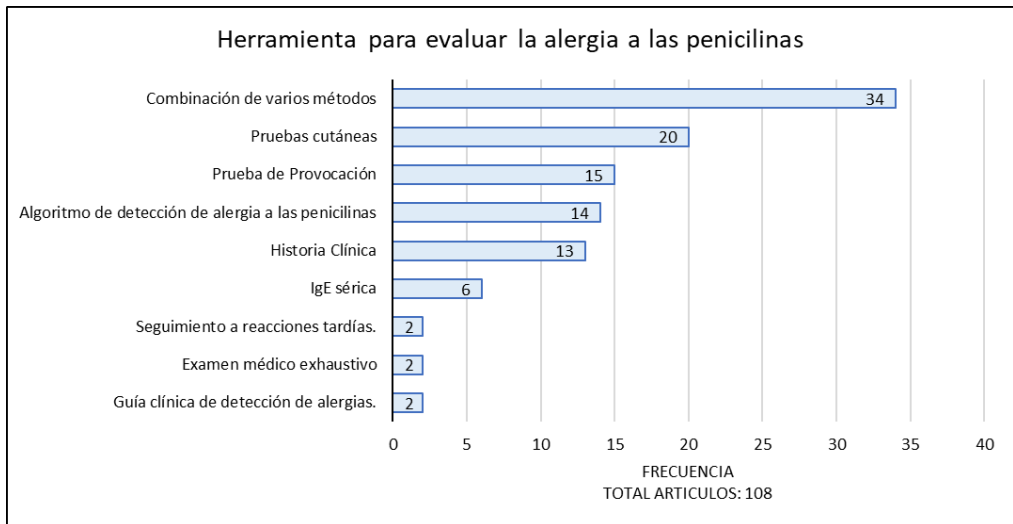


Figura 2. Herramientas utilizadas para evaluar el antecedente de alergia a las penicilinas.

El método usado con mayor frecuencia para evaluar la alergia a las penicilinas se fundamenta en la combinación de varias herramientas. Seguida de las pruebas cutáneas, prueba de provocación, el algoritmo de detección de alergia a las penicilinas, la historia clínica y la IgE específica. Es preciso señalar que la mayoría de los estudios en la presente revisión no son decisivos para una herramienta estándar.

Tabla 1. Herramienta propuesta para evaluar la alergia a la penicilina. Fuente (Elaboración propia)^(6,7,17-26).

Riesgo	Mecanismo bioquímico y gravedad	Sintomatología Clínica	Acción o intervención a seguir
Alto* 5,12-14,16	1. Síntomas mediados por IgE. Tipo I. Reacción inmediata grave. Tiempo desde la reacción <10 años 2. Síntomas mediados por células T reacción tipo IV y. Reacciones tardías grave Tipo II. Tiempo desde la reacción <10 años	1. Anafilaxia, urticaria, angioedema, dificultad para respirar, síncope e hipotensión severa. Pruebas de alergia positivas en el pasado. 2. Síndrome de Steven Johnson (SJS), el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), nefritis intersticial, anemia hemolítica. Afectación de las mucosas y órganos.	1. Realizar desensibilización y/o Evitar las pruebas cutáneas las pruebas de provocación oral y la administración de medicamentos betalactámicos. 2. Evaluar alergia dentro de 5 y/o 10 años ^{a, b, c, d, e, f} , brindar educación al paciente. 3. Evitar las pruebas cutáneas, las pruebas de provocación oral y la administración de medicamentos betalactámicos.
Moderado** 5,12-14,16	1. Síntomas mediados por IgE sin presentar síntomas de anafilaxia. Tiempo desde la reacción <5 años 2. Síntomas mediados por células T no graves. Tiempo desde la reacción <5 años.	1. Urticaria aislada en un periodo de 6 horas 2. Urticaria o reacción cutánea aislada en un periodo mayor de 24 horas	1. Confirmar el diagnóstico de manera segura con pruebas cutáneas ^{a, b, c} y pruebas de provocación oral ^d . 2. Acción frente al resultado de las pruebas: Resultado negativo ^e Resultado positivo ^f
Bajo*** 5,12-14,16	1. Síntomas no asociados por IgE 2. Síntomas mediados por IgE en ausencia de shock anafiláctico hace 5 años o más	1. Síntomas gastrointestinales, tos o sudoración	1. Eliminar el rótulo directamente de alergia a la penicilina, educar al paciente ^g . 2. Realizar prueba de provocación oral ^{d, e, f} .

a. Ante una reacción aguda mediada por IgE prescriba la prueba IgE específica a las 48 horas de la reacción y confirme el diagnóstico con pruebas in vivo (pruebas cutáneas, prueba de provocación oral) entre 3 y 6 semanas después de presentada la reacción.

b. Garantizar disponibilidad de carro de paro, protocolos para la atención de anafilaxia, kit de medicamentos, vigilancia hospitalaria y personal capacitado para atender reacciones mediadas por IgE sistémicas o cutáneas.

c. Realizar las pruebas cutáneas iniciando por la prueba epidérmica, si el resultado es negativo, realizar la prueba intradérmica. Ambas pruebas se realizan con los fármacos sospechosos (Penicilina G, penicilina cristalina, Ampicilina, Oxacilina.), el control positivo y negativo. Si el resultado es negativo realizar la prueba de provocación oral.

d. Prescribir una provocación oral directa con el fármaco sospechoso (Amoxicilina, Amoxicilina clavulánico, Penicilina V potásica, ampicilina). administración graduada y controlada. Bajo observación médica y disponibilidad de carro de paro.

e. Eliminar el rótulo de alergia a la penicilina y administrar el antibiótico betalactámico, actualizar los registros de la historia clínica, brindar educación al paciente.

f. Evitar betalactámicos y mantener el rótulo de alergia a la penicilina, detallar los resultados de la prueba en la historia clínica y derivar al alergólogo para confirmar el diagnóstico.

Examen médico exhaustivo durante la fase aguda de la reacción alérgica

Durante la reacción, el examen médico detallado permitirá determinar la necesidad de continuar o suspender el antibiótico, hasta confirmación con pruebas de alergia a penicilina de acuerdo a la gravedad de las reacciones presentadas⁽¹³⁾. En este sentido es necesario incluir los siguientes pasos⁽²⁷⁾.

- Suspender el medicamento sospechoso en caso de asociarse con reacción alérgica.
- Registrar los medicamentos usados por el paciente.

- Describir y precisar los signos y síntomas presentados durante la reacción.
- Realizar la valoración de la piel y membranas mucosas.
- Evaluación de paraclínicos.

Historia clínica

Una reacción alérgica bien documentada evitará un diagnóstico erróneo y el uso de antibióticos betalactámicos^(28,29). Por ello, se sugiere detallar en la historia clínica⁽²⁷⁾:

- Antecedentes generales del paciente: demográficos, medicamentosos, alérgicos.
- Detalles de la reacción medicamentosa: medicamento sospechoso y vía de administración.
- Tiempo en que se produjo la reacción, tiempo entre la exposición y aparición de la reacción, duración de la reacción, descripción de los signos y síntomas presentados.
- Tratamiento farmacológico usado como rescate.
- Resultados de paraclínicos.

Antibióticos trazadores para la identificación de pacientes con antecedentes de alergia a las penicilinas.

En diversos artículos^(3,5, 12,15,30-33) se describieron antibióticos de amplio espectro como medicamentos trazadores, los cuales generaban una alerta y sugerían realizar una revisión detallada de la historia clínica, debido a que, en muchos casos, la prescripción del antibiótico no era la primera línea de tratamiento y correspondía a pacientes alérgicos a las penicilinas.

Los antibióticos de amplio espectro que se describieron con mayor frecuencia en el 8 % (9) de los artículos antes de la aplicación de las pruebas cutáneas de alergia a las penicilinas fueron: monobactámicos (aztreonam), carbapenemes (meropenem), aminoglucósidos, glucopéptidos (vancomicina), lipopéptidos cíclicos (daptomicina), oxazolidinonas (linezolid), las fluoroquinolonas (moxifloxacina), lincosamidas (clindamicina), cefalosporinas (cefuroxima, cefepima, ceftazidima, ceftolozana/tazobactam), inhibidor de betalactamasas (tazobactam), metronidazol^(3,5, 12,15,30-33).

Algoritmo de detección de alergia a las penicilinas

Esta prueba permite realizar una estratificación del riesgo de la alergia a las penicilinas, guiar el uso de las pruebas y aumentar la transición de pacientes al uso de antibióticos betalactámicos de manera segura^(6,7,15,34-36).

Pruebas in-vivo

- **Pruebas cutáneas:** La prueba intradérmica y la prueba cutánea, están indicadas para evaluar a los pacientes que presentan reacciones inmediatas y debe realizarse entre 3 y 6 semanas después de la reacción⁽¹¹⁾. Tienen un alto valor predictivo negativo de alergia a las penicilinas. Puede considerarse una intervención segura y eficaz para realizar la transición a antibióticos betalactámicos en pacientes que refieran reacciones leves y moderadas a la penicilina^(13,15,37). De los 108 artículos incluidos en la búsqueda, 20 recomiendan las pruebas cutáneas como referente para evaluar la alergia a las penicilinas. En este sentido, el procedimiento para realizar las pruebas cutáneas según lo reportado en los diferentes estudios y guías, se ilustra en la (Figura 3).

Los estudios de pruebas cutáneas para evaluar la hipersensibilidad a penicilina fueron heterogéneos, respecto al uso de reactivos y el tiempo para interpretar los resultados de la prueba (15 a 20 minutos)^(6, 11, 38-41). La guía de práctica clínica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), recomienda la inclusión del betalactámico sospechoso de la reacción en las pruebas cutáneas, e interpretar los resultados de la prueba pasados 20 minutos.

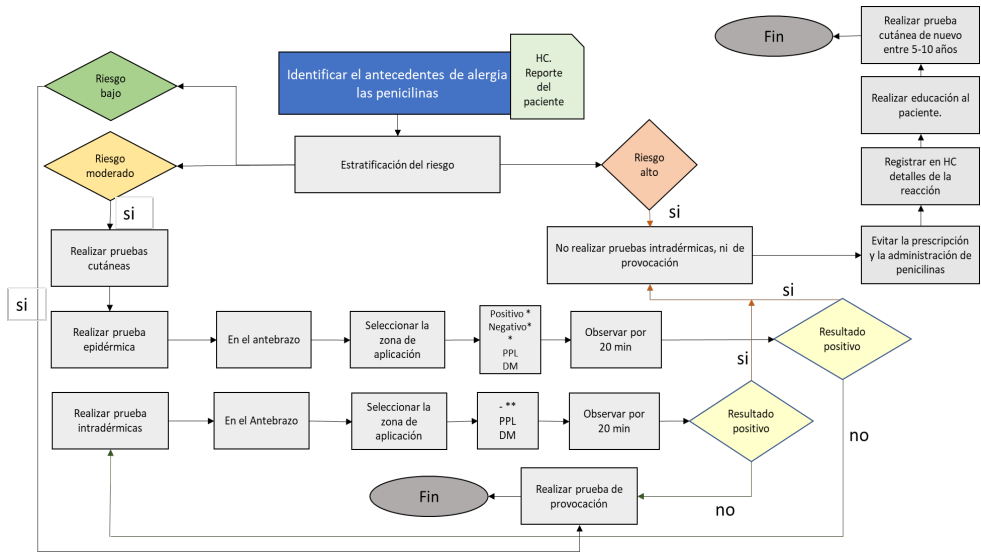


Figura 3. Procedimiento propuesto para realizar las pruebas cutáneas y evaluar la hipersensibilidad a las penicilinas^{1,10,12-13,16,38,41-45}. (Fuente: elaboración propia). * **Controles positivos:** Histamina; ** **controles negativos:** Solución salina, Glicerina, Agua estéril; **PPL:** Determinantes mayores-Bencil- Peniciloil-Pollisina; **DM:** Determinantes menores como bencilpeniloatos, Penicilina G Benzaftínica, Penicilina Cristalina, Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina clavulánico, Oxacilina, Dicloxacilina. **HC:** Historia clínica.

Control de falsos negativos en los resultados de las pruebas cutáneas de alergia a la penicilina.

Si la persona tiene prescrito antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos, beta-bloqueantes, vasopresores, bloqueadores H2, diuréticos y corticoides, estos deben ser suspendidos antes de realizar la prueba por un tiempo determinado, con el fin de evitar un falso negativo en los resultados de la prueba. Si estos medicamentos no pueden ser suspendidos y el riesgo supera el beneficio, los pacientes deberán ser excluidos de la prueba^(42,43).

- **Prueba de provocación oral:** Consiste en la administración de una penicilina en bajas dosis para evaluar la respuesta inmune en intervalos de tiempo hasta alcanzar la dosis completa, observando la posible aparición de reacciones adversas por un periodo de 60 y 120 minutos tras la última dosis. Esta prueba se realiza en pacientes que refieran reacciones leves a la penicilina^(44,45). De los 108 artículos incluidos, 20 recomiendan las pruebas de provocación oral como la primera opción en pacientes con bajo riesgo de alergia a las penicilinas⁴⁶. En la Figura 4, se detalla el procedimiento para realizar la prueba de provocación oral.

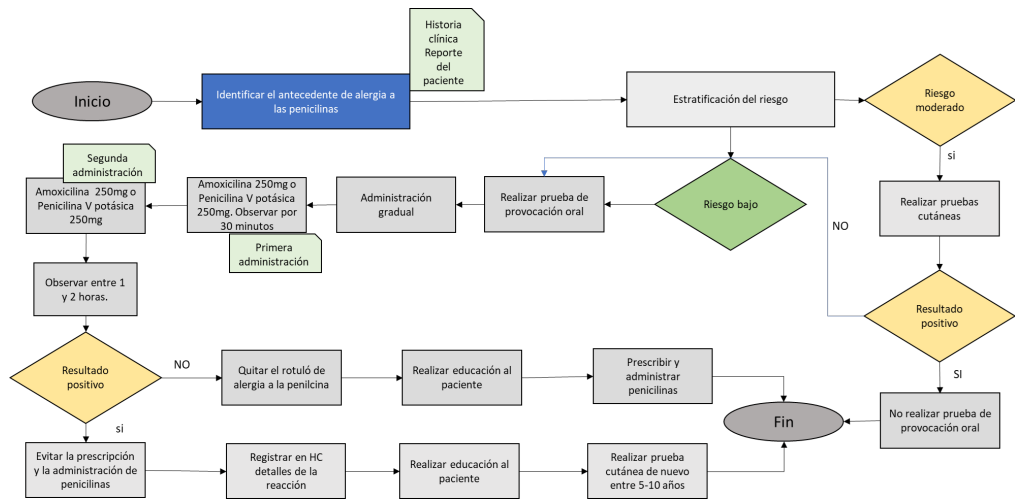


Figura 4. Procedimiento propuesto para realizar la prueba de provocación oral y evaluar la hipersensibilidad a las penicilinas^(10,12,13,16, 10,12,13,16,35, 47,48). (Fuente: Elaboración propia)

• **Prueba de parche:** Se coloca un parche en la parte superior de la espalda, con el fin de evaluar las reacciones tardías⁽¹¹⁾. Esta constituye una prueba de lectura tardía (entre las 48- 96 horas).

6. Pruebas in-vitro

• **IgE Específica:** Se cuantifican los niveles séricos de IgE específica a las 48 horas después de la reacción aguda. Esta se determina por inmunoensayo, para lo cual, deberá registrar el resultado en la historia clínica y de 3 a 6 semanas confirmar el diagnóstico de alergia a la penicilina con pruebas cutáneas^(48,49).

• **Prueba de activación de basófilos:** Identifica, mediante citometría de flujo, basófilos (anti IgE, CCR3, CRTH2 y CD203c) y mide su activación (CD63 y CD203c) tras la exposición a las penicilinas y el ácido clavulánico⁽⁵⁰⁾.

• **Prueba triptasa:** Es usada para confirmar las reacciones anafilácticas y es determinada por inmunoensayo⁽⁵⁰⁾. La medición de la triptasa debe realizarse entre 30 y 120 min después del inicio de los síntomas y compararse con los niveles basales, al menos 24 h después de la resolución de los síntomas anafilácticos.

• **Determinación de histamina:** Esta prueba es usada para confirmar los niveles de histamina y es determinada por inmunoensayo⁽⁵⁰⁾. La medición debe realizarse en la primera hora y el nivel sérico de histamina debe compararse con el inicial.

• **Prueba de transformación de linfocitos:** Esta prueba es usada para evaluar reacciones no inmediatas a betalactámicos, en pacientes de alto riesgo y antes de hacer otras pruebas adicionales⁽⁵⁰⁾.

7. Combinación de varias pruebas

La combinación de varias pruebas y métodos, constituye una estrategia segura y eficaz para evaluar la alergia a las penicilinas, como son la anamnesis y prueba de provocación, las pruebas cutáneas y prueba de provocación, o prueba de provocación y pruebas in vitro como la IgE específica, entre otros^(13,15,44,51-58).

Funciones de los diferentes profesionales de la salud

En 30 (27 %) de los artículos incluidos se menciona el rol de los diferentes profesionales de la salud en los programas de evaluación de alergia a las penicilinas, resaltando, el trabajo en conjunto del alergólogo con médicos, farmacéutico y el personal de enfermería. En la Tabla 2, se describen las funciones sugeridas para cada uno⁽⁵⁹⁾.

Tabla 2. Función del profesional de la salud en los equipos de valoración del estado de alérgico a penicilinas.

Profesional	Función
<p>Alergólogo^(13,37,60-70)</p> <p>Médico general^(12,13,59-63,65,68,69,71)</p>	<p>Elaboración de protocolos, pautas de manejo, y algoritmos para evaluar e identificar la alergia a las penicilinas.</p> <p>Capacitación y entrenamiento a otros profesionales de la salud.</p> <p>Implementación de los programas de alergia a las penicilinas.</p> <p>Orientación y consulta por telemedicina.</p> <p>Examen médico exhaustivo.</p> <p>Interpretación de los resultados.</p> <p>Confirmación del diagnóstico.</p> <p>Atención rápida a respuestas agudas tras la aplicación de las pruebas.</p> <p>Prescripción de medicamentos.</p> <p>Llamadas de seguimiento a reacciones tardías.</p> <p>Derivación al departamento de alergología.</p> <p>Revisión del historial de alergias.</p>
<p>Químico farmacéutico (farmacéutico)^(3,5, 12,13,15,59,62,65,66,68-70,72-76)</p>	<p>Identificación de alergia a medicamentos betalactámicos por medio de algoritmos.</p> <p>Alertas electrónicas (historia clínica).</p> <p>Entrevista farmacéutica.</p> <p>Llamadas de seguimiento.</p> <p>Estudio e identificación de interacciones medicamentosas que puedan interferir con las pruebas para evaluar la alergia.</p> <p>Recomendación de antibióticos de primera línea, alternativos.</p> <p>Preparación de reactivos para las pruebas cutáneas.</p> <p>Aplicación de las pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral, previa capacitación y entrenamiento por alergólogo.</p> <p>Notificación al médico sobre los resultados de las pruebas.</p> <p>Implementación de los programas de alergia a las penicilinas.</p>
<p>Enfermera^(5,7,13,35, 66,68,71,77)</p>	<p>Derivación del paciente al departamento de alergología.</p> <p>Actualización del historial alérgico del paciente en la historia clínica.</p> <p>Aplicación de las pruebas e interpretación de resultados, previa capacitación y entrenamiento por parte de alergólogo</p> <p>Realización de la desensibilización al fármaco bajo supervisión del alergólogo.</p> <p>Aplicación de algoritmos de decisión clínica.</p>

Escenarios de aplicación de las pruebas de alergia a las penicilinas

20 % de los artículos encontrados^(12,13,15, 27,38, 71,72,78-83) describen las clínicas y hospitales como los escenarios en los cuales se implementaron con mayor frecuencia los servicios de pruebas cutáneas de alergia a las penicilinas. Los centros especializados de alergología^(2,9,48,42,61,64,76,84-87), y los centros de atención ambulatoria, ambos en conjunto, fueron reportados en el 14 % (16) de los artículos^(13,18,53,57,76). Los profesionales de la salud como alergólogos, médicos, farmacéutico y personal de enfermería participan de manera activa en la implementación, dirección o manejo de las actividades asociadas a la identificación de alergias a penicilinas.

Los centros que implementen los servicios de pruebas para evaluar la alergia a las penicilinas deben contar con un equipo multidisciplinario de salud, sumado a un carro de paro, protocolos para la aten-

ción rápida de reacciones cutáneas o sistémicas que puedan poner en riesgo la vida, o bien, un kit con medicamentos para tratar las complicaciones si se llegan a presentar como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Medicamentos para tratar reacciones agudas locales y/o sistémicas durante las pruebas de alergia a las penicilinas.

Medicamento	Forma farmacéutica	Vía administración
Cetirizina ^(10,88,89)	Comprimido, jarabe	Oral
Fexofenadina ⁽¹⁰⁾	Comprimido, solución oral	Oral
Difenhidramina ^(1,10,13,16, 81)	Solución inyectable, jarabe, capsula	Intravenosa, Oral, intramuscular
Hidrocortisona ⁽¹⁰⁾	Crema, Polvo liofilizado	Tópica, intravenosa
Epinefrina ^(1,10,13,16)	Solución inyectable	Intramuscular
Metilprednisolona ⁽¹⁾	Polvo liofilizado	Intravenoso
Prednisolona ^(1,16,89)	Comprimido	Oral

Estudios que evaluaron el antecedente de alergia a penicilinas

El uso de las pruebas de alergia favorece la prescripción de medicamentos betalactámicos, cuando estos son la primera línea de tratamiento para el problema de salud. En la Tabla 4 se describen los resultados de algunos estudios que evaluaron los pacientes con alergia a las penicilinas.

Tabla 4. Resultados de estudios que evaluaron el antecedente de alergia a penicilinas en diferentes poblaciones.

Población	Comentario
Niños	302 niños presentaron síntomas de bajo riesgo (erupción o picazón) y eran elegibles para la prueba. De estos se evaluó la alergia a 100 niños, todos obtuvieron resultados negativos en la prueba de provocación oral y solo 3 obtuvieron resultados positivos en la prueba cutánea. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽⁶³⁾ .
Embarazadas	Un total de 46 mujeres embarazadas con antecedentes de alergia a la penicilina, se sometieron a pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral. 44 pacientes (95,6 %) tuvieron resultados negativos en las pruebas cutáneas, y 2 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas. Un total de 18 mujeres (39 %) completaron la prueba de provocación oral sin reacciones adversas ⁽⁹⁰⁾ . Un total de 220 mujeres en gestación con antecedentes de alergia a la penicilina, fueron sometidas a pruebas cutáneas, de las cuales, 217 (99 %) tuvieron resultados negativos y 3 (1 %) presentaron un resultado positivo. Un total de 210 mujeres se sometieron a la prueba de provocación oral y a 208 (99 %) se les retiró el rótulo de alergia a las penicilinas ⁽¹⁾ .
Adultos	De 228 pacientes que se realizaron las pruebas cutáneas y de provocación oral, 5 marcaron como positivo, 4 en las pruebas cutáneas y 1 posterior a la prueba de provocación oral. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos y con la revisión de la historia clínica ⁽⁶²⁾ .
Receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas	De 208 pacientes con antecedentes de alergia listos para el trasplante, a 147 se les realizó pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral. Solo 2 pacientes fueron positivos. Los días de terapia y el costo de los antibióticos alternativos disminuyeron significativamente. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽⁷¹⁾ .

Población	Comentario
Profilaxis en pacientes ortopédicos	De 161 pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina, se les realizó pruebas cutáneas a 140 pacientes y 139 presentaron resultados negativos. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽²⁾ .
Pacientes con alergia selectiva amoxicilina.	Se realizaron pruebas cutáneas con amoxicilina y ácido clavulánico a 51 pacientes, 40 fueron alérgicos selectivamente a amoxicilina y 11 fueron alérgicos selectivamente a ácido clavulánico, 49 pacientes tuvieron tolerancia a la penicilina G y penicilina V ⁽⁹²⁾ .
Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR)	Se realizaron pruebas cutáneas de alergia a la penicilina a 18 pacientes con LES, y a 30 con AR. De estos 48 pacientes, 1 paciente con AR marcó positivo a la prueba cutánea. Los 47 pacientes restantes resultaron negativos en la prueba cutánea y toleraron la prueba de provocación oral con amoxicilina. Durante la entrevista de seguimiento, ninguno de los pacientes informó una reacción tardía ⁽⁸¹⁾ .
Pacientes que requieren profilaxis contra infecciones estreptocócicas	De 402 reclutas marinos, 74 se sometieron a pruebas cutáneas además de la prueba de provocación con amoxicilina, 328 tuvieron la prueba de provocación oral con amoxicilina y solo 5 (1,5 %) presentaron una reacción aguda tras la prueba. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽⁹⁴⁾ .

Discusión

Esta revisión identifica y sintetiza información de estudios relacionados con alergias a penicilinas en poblaciones con características especiales, y a partir de ello establece las herramientas utilizadas para valorar la alergia a las penicilinas según la estratificación del riesgo, siendo estos resultados consistentes, con lo descrito en los estudios realizados por los autores Shenoy y Steenvoorden L⁽⁸³⁾.

Para evaluar de manera adecuada la alergia a las penicilinas, es indispensable contar con un equipo multidisciplinario, compuesto por alergólogo, médico general, farmacéutico y personal de enfermería⁽⁶⁸⁾, orientado a identificar y valorar pacientes con antecedentes de alergia a las penicilinas no documentada y auto reportada, como ha sido propuesto por Krishna M at all⁽⁶⁸⁾. Otros autores como Devchand M. at all⁽⁹⁴⁾, proponen una herramienta para identificar el fenotipo de alergia basada en las manifestaciones clínicas e indica como evaluar o confirmar la alergia. Adicionalmente, recomiendan su uso en instituciones que no cuentan con un profesional en alergología, y considera la identificación de pacientes alérgicos a penicilinas, como una actividad de alta relevancia en los programas de administración de antimicrobianos^(75,94). Esta propuesta sugiere evaluar la alergia a penicilinas, estratificar el riesgo basado en la gravedad de la reacción y el tiempo en que ocurrió la reacción para elegir una prueba diagnóstica adecuada. Hasta la fecha algunos autores refieren que el riesgo de desarrollar una hipersensibilidad mediada por IgE disminuye tras una década^(10,27), y otros estudios sugieren que cerca del 50% de la población puede disminuir de manera significativa la hipersensibilidad a partir de los 5 años^(6, 7,95, 96).

El análisis de los datos de la población a la que se le evaluó el antecedente de alergia a las penicilinas de los artículos detallados en la Tabla 4 sugiere que de los 1181 pacientes que tuvieron antecedentes de alergia a las penicilinas, en 905 (77%) se valoró el estado de alergia con pruebas cutáneas o pruebas de provocación oral y, de ellos, sólo 25 (2 %) presentaron una reacción alérgica confirmada a la penicilina. El rótulo de alergia a la penicilina se eliminó a 1015 (86%) de los pacientes tras la evaluación de la alergia. Estos resultados son consistentes con lo reportado en la literatura por Shenoy et all⁽¹⁰⁾, quienes informan que del 10 % de la población de estados unidos que reporta una alergia a la penicilina, las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE en realidad son menores al 5 %⁽¹⁰⁾.

Las pruebas reportadas con mayor frecuencia son las cutáneas y de provocación oral. Varios autores se refieren a estas pruebas como el estándar de oro,⁽²⁵⁾ y la elección de una o ambas dependerá del riesgo alto o bajo de presentar una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE o células T⁽⁹⁷⁾. Las pruebas

in-vitro (IgE específica, basófilos, histamina y triptasa) aunque no se reportan con mucha frecuencia, ayudan a confirmar el diagnóstico, cuando se realizan con las pruebas *in-vivo*.

La principal limitación, para la implementación de estos servicios en la práctica clínica diaria, puede explicarse por la limitada disponibilidad de alergólogos en el país, su vinculación a las instituciones de salud, y la disponibilidad de protocolos y algoritmos definidos⁽⁶⁹⁾. Sumado a la falta de personal, tiempo y recursos^(7, 53,98) que la literatura menciona.

Las pruebas para evaluar la alergia a las penicilinas, se consideran un procedimiento seguro y costo/ efectivo^(3, 81,82). Por ejemplo, se ha calculado que las pruebas cutáneas por paciente en Estados Unidos tienen un costo de 12,559 USD, mientras que el costo del tratamiento con antibióticos alternativos, sin pruebas cutáneas se estima en 13,219 USD, lo cual representa un ahorro económico significativo⁽⁹⁹⁾.

Propuesta para evaluar la alergia las penicilinas

En la literatura no se evidencia un procedimiento o conjunto de pruebas estándar; por tanto, se propone una herramienta para consolidar la información y facilitar la práctica clínica (Tabla 1); cuya aplicación podría contribuir a optimizar el uso de antibióticos, en pacientes de bajo riesgo de desarrollar una alergia a las penicilinas.

Limitaciones

Esta revisión tiene algunas limitaciones, entre ellas la restricción del idioma en los criterios de inclusión. Otra es que PubMed/Medline fue la única base de datos explorada, por lo que es posible que algunos estudios no se hayan incluido al no estar indexados en la misma. Sin embargo, la adición de referencias relevantes de los artículos incluidos pudo minimizar esta limitación. Además, la herramienta propuesta no se encuentra validada, por lo que se sugiere realizar estudios para evaluar y validar su utilidad en la práctica clínica.

Conclusión

Se identificaron las herramientas disponibles para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas, siendo la combinación de métodos, las pruebas cutáneas, la prueba provocación oral y los algoritmos de decisión clínica las estrategias más utilizadas para evaluar la alergia a las penicilinas. Las pruebas cutáneas y la prueba de provocación oral son las más utilizadas, sin ser muy claro su valor predictivo negativo por separado o en combinación. Con el soporte de la revisión, se presenta una propuesta (Tabla 1) de herramienta para valorar la alergia a las penicilinas, la cual articula la información disponible, y podría facilitar la práctica clínica y evitar el escalamiento a otros antibióticos de amplio espectro cuando las penicilinas podrían ser la primera línea del tratamiento para el problema de salud.

Bibliografía

1. Solensky R, Jacobs J, Lester M, Lieberman P, McCafferty F, Nilsson T, et al. Penicillin allergy evaluation: a prospective, multicenter, open-label evaluation of a comprehensive penicillin skin test kit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1876-1885.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.040.
2. McDanel DL, Azar AE, Dowden AM, Murray-Bainer S, Noiseux NO, Willenborg M, et al. Screening for beta-lactam allergy in joint arthroplasty patients to improve surgical prophylaxis practice. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S101-8. DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.012
3. Mann KL, Wu JY, Shah SS. Implementation of a pharmacist-driven detailed penicillin allergy interview. *Ann Pharmacother*. 2020;54(4):364-70. DOI: 10.1177/1060028019884874
4. Lang DM, Castells MC, Khan DA, Macy EM, Murphy AW. Penicillin allergy testing should be performed routinely in patients with self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):333-4. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.010

5. Jones BM, Bland CM. Penicillin skin testing as an antimicrobial stewardship initiative. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(4):232-7. DOI: 10.2146/ajhp160233
6. Piotin A, Godet J, Trubiano JA, Grandbastien M, Guénard-Bilbault L, Blay F de, et al. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(1):27-32. DOI: 10.1016/j.anai.2021.07.005
7. Copaescu AM, James F, Vogrin S, Rose M, Chua K, Holmes NE, et al. Use of a penicillin allergy clinical decision rule to enable direct oral penicillin provocation: an international multicentre randomised control trial in an adult population (PALACE): study protocol. *BMJ Open.* 2022;12(8):e063784. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063784
8. MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n719. DOI: 10.1136/bmj.n71
9. Miller LE, Knoderer CA, Cox EG, Kleiman MB. Assessment of the validity of reported antibiotic allergic reactions in pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 2011;31(8):736-41. DOI: 10.1592/phco.31.8.736.
10. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: A review. *JAMA.* 2019;321(2):188-99. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
11. 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):1300-15. DOI: 10.1111/all.14122.
12. Englert E, Weeks A. Pharmacist-driven penicillin skin testing service for adults prescribed nonpreferred antibiotics in a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(24):2060-2069. DOI: 10.1093/ajhp/zxz237
13. Bland CM, Bookstaver PB, Griffith NC, Heil EL, Jones BM, Ann Justo J, et al. A practical guide for pharmacists to successfully implement penicillin allergy skin testing. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(3):136-47. DOI: 10.1093/ajhp/zxy043
14. Voelker DH, Gonzalez-Estrada A, Park MA. Female sex as a risk factor for penicillin drug allergy in the inpatient setting. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(2):163-7. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210002
15. Ramsey A, Staicu ML. Use of a penicillin allergy screening algorithm and penicillin skin testing for transitioning hospitalized patients to first-line antibiotic therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1349-55. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.012
16. Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, Li Y, Bhattacharya G, Levin AS, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2411-2414.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.006
17. Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* agosto de 2021;21(4):320. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000758.
18. Stone CA, Stollings JL, Lindsell CJ, Dear ML, Buie RB, Rice TW, et al. Risk-stratified management to remove low-risk penicillin allergy labels in the icu. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1572-5. DOI: 10.1164/rccm.202001-0089LE
19. Zembles T, Mitchell M, Alqurashi W, Castells M, Phillips EJ, Vyles D. Skin testing for penicillin allergy: a review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(3):21. DOI: 10.1007/s11882-021-00997-x
20. Gill MM, Gasner S, Banken A, Park M, Weaver A, Sharpe E, et al. Improving routine prenatal penicillin allergy testing for reported penicillin allergy. *BMJ Open Qual.* 2022;11(3):e001859. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-001859
21. Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen TA, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1083. DOI: 10.1186/s12879-021-06794-1

- 22.** 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):3697-704. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.037
- 23.** Soria A, Autegard E, Amsler E, Gaouar H, Vial A, Francès C, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med.* 2017;49(8):710-7. DOI: 10.1080/07853890.2017.1370125
- 24.** Fransson S, Boel JB, Mosbech HF, Poulsen LK, Ruff S, Garvey LH. Safe de-labeling of patients at low risk of penicillin allergy in denmark. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(6):640-50. DOI: 10.1159/000521708
- 25.** 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 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.
- 26.** Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, Smith W, Yuson C, Katelaris C, et al. Multicenter australian study to determine criteria for low- and high-risk penicillin testing in outpatients. *stevenson b, trevenen m, klinken e, smith w, yuson c, katelaris c, et al. multicenter australian study to determine criteria for low- and high-risk penicillin testing in outpatients. J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):681-689. e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.09.025
- 27.** Silvio E, Pedro P, Perla A, Dory M. Guía para el diagnóstico y tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* 2020;51(3):95-116; [citado el 21 de febrero de 2024]. Disponible en: http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/24800950116_1861/pdf/24800950116.pdf
- 28.** Sundquist BK, Bowen BJ, Otabor U, Celestin J, Sorum PC. Proactive penicillin allergy testing in primary care patients labeled as allergic: outcomes and barriers. *Postgrad Med.* 2017;129(8):915-20. DOI: 10.1080/00325481.2017.1370360
- 29.** Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(4):320. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000758
- 30.** Staicu ML, Holly AM, Conn KM, Ramsey A. The use of telemedicine for penicillin allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):2033-40. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.038
- 31.** Torney NP, Tiberg MD. Description of a pharmacist-managed/administered penicillin allergy skin testing service at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(12):1066-73. DOI: 10.1093/ajhp/zxab068
- 32.** Mancini CM, Fu X, Zhang Y, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, et al. Penicillin allergy evaluation access: a national survey. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2972-5. DOI: 10.1093/cid/ciaa567
- 33.** Reilly CA, Backer G, Basta D, Riblet NBV, Hofley PM, Gallagher MC. The effect of preoperative penicillin allergy testing on perioperative non-beta-lactam antibiotic use: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(6):420-9. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4178
- 34.** Sacco KA, Cochran BP, Epps K, Parkulo M, Gonzalez-Estrada A. Inpatient β -lactam test-dose protocol and antimicrobial stewardship in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):184-8. DOI: 10.1016/j.anai.2018.11.008
- 35.** Stone CA, Stollings JL, Lindsell CJ, Dear ML, Buie RB, Rice TW, et al. Risk-stratified management to remove low-risk penicillin allergy labels in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1572-5. DOI: 10.1164/rccm.202001-0089LE
- 36.** 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

- 37.** Arroliga ME, Vazquez-Sandoval A, Dvoracek J, Arroliga AC. Penicillin skin testing is a safe method to guide β -lactam administration in the intensive care unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):86-7. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.020
- 38.** Ben Fadhel N, Aroua F, Chadli Z, Ben Romdhane H, Chaabane A, Sahtout M, et al. Betalactam hypersensitivity: The importance of delabelling in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(12):4619-24. DOI: 10.1111/bcp.14879
- 39.** Leecyous B, Bakhtiar F, Tang MM, Yadzir ZHM, Abdullah N. Minimal agreement between basophil activation test and immunoassay in diagnosis of penicillin allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):626-32. DOI: 10.1016/j.aller.2020.01.006
- 40.** Casimir-Brown RS, Kennard L, Kayode OS, Siew LQC, Makris M, Tsilochristou O, et al. Piperacillin-tazobactam hypersensitivity: a large, multicenter analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):2001-9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.051
- 41.** Fransson S, Mosbech HF, Elberling J, Kappel M, Garvey LH. Intradermal testing identifies 1 in 4 patients with nonimmediate penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(9):827-34. DOI: 10.1159/000515080
- 42.** Ramsey A, Mustafa SS. A penicillin skin testing initiative in an outpatient allergy office. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1756-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.001
- 43.** Geng B, Thakor A, Clayton E, Finkas L, Riedl MA. Factors associated with negative histamine control for penicillin allergy skin testing in the inpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(1):33-8. DOI: 10.1016/j.anai.2015.04.012
- 44.** King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):67-71. DOI: 10.1016/j.anai.2016.04.021
- 45.** Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing direct challenge to penicillin skin testing for the outpatient evaluation of penicillin allergy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2163-70. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.037
- 46.** Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):724-7. DOI: 10.1111/pai.12800
- 47.** Chen JR, Khan DA. Evaluation of penicillin allergy in the hospitalized patient: opportunities for antimicrobial stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(6):40. DOI: 10.1007/s11882-017-0706-1
- 48.** Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive skin test or specific ige to penicillin does not reliably predict penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):676-83. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.03.014
- 49.** Ariza A, Mayorga C, Bogas G, Gaeta F, Salas M, Valluzzi RL, et al. Detection of serum-specific ige by fluoro-enzyme immunoassay for diagnosing type i hypersensitivity reactions to penicillins. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6992. DOI: 10.3390/ijms23136992
- 50.** Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103-34. DOI: 10.1111/all.12886
- 51.** Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):296-308. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.058
- 52.** Iammatteo M, Lezmi G, Confino-Cohen R, Tucker M, Ben-Shoshan M, Caubet JC. Direct Challenges for the Evaluation of Beta-Lactam Allergy: Evidence and Conditions for Not Performing Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):2947-56. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.073

53. Yuson C, Kumar K, Le A, Ahmadie A, Banovic T, Heddle R, et al. Immediate cephalosporin allergy. *Intern Med J*. 2019;49(8):985-93. DOI: 10.1111/imj.14229
54. Wöhrl S, Ostermayer C, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Hemmer W, Wantke F. Drug-specific history, skin and in vitro tests can reduce the need for drug provocation tests in betalactam-hypersensitivity. *Allergol Int*. 2021;70(2):244-51. DOI: 10.1016/j.alit.2020.09.010
55. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S, Welch SA, Rimmer J. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas*. 2017;29(5):509-15. DOI: 10.1111/1742-6723.12774
56. Wada KJ, Calhoun KH. US antibiotic stewardship and penicillin allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(3):252-4. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000364
57. Ramsey A, Staicu ML. Penicillin allergy evaluations: an emerging component of comprehensive cancer care. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2192-3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.018
58. Arnold A, Sommerfield A, Ramgolam A, Rueter K, Muthusamy S, Noble V, et al. The role of skin testing and extended antibiotic courses in assessment of children with penicillin allergy: An Australian experience. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(4):428-32. DOI: 10.1111/jpc.14220
59. Ham Y, Sukerman ES, Lewis JS, Tucker KJ, Yu DL, Joshi SR. Safety and efficacy of direct two-step penicillin challenges with an inpatient pharmacist-driven allergy evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(2):153-9. DOI: 10.2500/aap.2021.42.200128
60. Narayanan PP, Jeffres MN. Feasibility, benefits, and limitations of a penicillin allergy skin testing service. *Ann Pharmacother*. 2017;51(6):504-10. DOI: 10.1177/1060028017690854
61. Staicu ML, Holly AM, Conn KM, Ramsey A. The use of telemedicine for penicillin allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2033-40. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.038
62. 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):686-93. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.045
63. Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20170471. DOI: 10.1542/peds.2017-0471
64. Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):57-61. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4184
65. Gaudreau S, Bourque G, Côté K, Nutu C, Beauchesne MF, Longpré AA, et al. Resources assessment for penicillin allergy testing performed by pharmacists at the patient's bedside. *Ann Pharmacother*. 2021;55(11):1355-62. DOI: 10.1177/10600280211002412
66. Bland CM, Jones BM. Pharmacists Filling the Gap Within Penicillin allergy assessment and skin testing. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):1866-7. DOI: 10.1093/cid/cia978
67. Ramsey A, Mustafa SS. A penicillin skin testing initiative in an outpatient allergy office. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1756-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.001
68. Krishna MT, Misbah SA. Is direct oral amoxicillin challenge a viable approach for «low-risk» patients labelled with penicillin allergy? *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(9):2475-9. DOI: 10.1093/jac/dkz229
69. English KR, Knight K, Radke A, Sammells B, Walter C, Halliday D. Assessment of the validity of the beta-lactam antibiotic allergy assessment tool for use in the rural context, QLD. *Aust J Rural Health*. 2022;30(5):697-701. DOI: 10.1111/ajr.12868
70. Cheon E, Horowitz HW. New Avenues for Antimicrobial Stewardship: The Case for Penicillin Skin Testing by Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2123-4. DOI: 10.1093/cid/ciy828
71. 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

- 72.** Gugkaeva Z, Crago JS, Yasnogorodsky M. Next step in antibiotic stewardship: Pharmacist-provided penicillin allergy testing. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):509-12. DOI: 10.1111/jcpt.12530
- 73.** Turner NA, Wrenn R, Sarubbi C, Kleris R, Lugar PL, Radojicic C, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy assessment program and allergy delabeling in a tertiary care hospital. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219820. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9820
- 74.** Collins CA, Choe D, Mochizuki D, Cannavino CR. Evaluating penicillin allergies in children using a standard EMR-based questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):663-5. DOI: 10.1016/j.anai.2019.03.002
- 75.** Devchand M, Kirkpatrick CMJ, Stevenson W, Garrett K, Perera D, Khumra S, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1725-30. DOI: 10.1093/jac/dkz082
- 76.** Fanizza FA, Stump H, Carter E, Prohaska E. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy testing service in a community health system. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2023;63(1):169-72. DOI: 10.1016/j.japh.2022.08.002
- 77.** Gill MM, Gasner S, Banken A, Park M, Weaver A, Sharpe E, et al. Improving routine prenatal penicillin allergy testing for reported penicillin allergy. *BMJ Open Qual.* 2022;11(3):e001859. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-001859
- 78.** Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):523-9. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.041
- 79.** Dorman SM, Seth S, Khan DA. Risk of allergic reactions to recurrent intravenous penicillin administration in penicillin skin test negative patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):196-200. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.014
- 80.** Geng B, Eastman JJ, Mori K, Braskett M, Riedl MA. Utility of minor determinants for skin testing in inpatient penicillin allergy evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):258-61. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.009
- 81.** Mortezaei M, Mustafa SS, Ramsey A. Penicillin skin testing immunocompromised patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(3):298-9. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.028
- 82.** Blumenthal KG, Shenoy ES, Huang M, Kuhlen JL, Ware WA, Parker RA, et al. The impact of reporting a prior penicillin allergy on the treatment of methicillin-sensitive staphylococcus aureus bacteremia. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0159406. DOI: 10.1371/journal.pone.0159406
- 83.** Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen TA, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1083. DOI: 10.1186/s12879-021-06794-1
- 84.** Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: from clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(2):235-244.e3. DOI: 10.1016/j.anai.2018.05.013
- 85.** 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):3697-704. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.037
- 86.** Anterasian CM, Geng B. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):305-10. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4138
- 87.** Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):1019-1027.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.006
- 88.** Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoar 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):236-43. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.008

- 89.** Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR, et al. Identifying low-risk beta-lactam allergy patients in a uk tertiary centre. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2173-2181.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.015
- 90.** 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):646-51. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.012
- 91.** Wolfson AR, Mancini CM, Banerji A, Fu X, Bryant AS, Phadke NA, et al. Penicillin allergy assessment in pregnancy: safety and impact on antibiotic use. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1338-46. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.063
- 92.** Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy.* 2015;70(8):1013-9. DOI: 10.1111/all.12636
- 93.** Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar 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):813-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.023
- 94.** 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
- 95.** Soria A, Autegarden E, Amsler E, Gaouar H, Vial A, Francès C, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med.* 2017;49(8):710-7.
- 96.** Fransson S, Boel JB, Mosbech HF, Poulsen LK, Ruff S, Garvey LH. Safe de-labeling of patients at low risk of penicillin allergy in denmark. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(6):640-50. DOI: 10.1159/000521708
- 97.** Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, Pereira AM, Azevedo LF, Delgado L, et al. Penicillin allergy testing is cost-saving: an economic evaluation study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(6):924-38. DOI: 10.1093/cid/ciaa194
- 98.** Mancini CM, Fu X, Zhang Y, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, et al. Penicillin allergy evaluation access: a national survey. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2972-5. DOI: 10.1093/cid/ciaa567
- 99.** Mattingly TJ, Menger S, Heil EL. Penicillin skin testing in methicillin-sensitive staphylococcus aureus bacteremia: A cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210271. DOI: 10.1371/journal.pone.0210271