

The background features a dark blue field with various molecular models. On the left, there are ball-and-stick models with spheres in white, black, red, and blue. On the right, there are chemical structures, including a phosphate group (HO-P(=O)(O-)-O-) and a ribose sugar ring (C5H10O5) with hydroxyl groups (OH) at the 2' and 3' positions.

# Estratificando el riesgo en pacientes “alérgicos a betalactámicos”.

Hospital Morales Meseguer. Murcia.  
María Soledad Zamarro Parra. Alergóloga



¿Somos conscientes de las consecuencias de una alerta de alergia a Beta-lactámicos?

# Congreso SEAIC en Mallorca. Sábado por la mañana. Mesa redonda.

## PONENTES

12:45» 13:00

Abordaje de el desetiquetado preciso de alergia a fármacos.



Añadir  
a Fav.



Inmaculada Doña Díaz

13:00» 13:15

Manejo reactividad cruzada.



Añadir  
a Fav.



Esther Moreno Rodilla

12:30» 12:45

Consecuencia de una alerta de alérgia Beta-Lactámicos.



Añadir  
a Fav.



José Ramón Paño Pardo

SEIMC (infecciosas)

# Artículos. EAACI position paper.

Received: 31 July 2019 | Revised: 8 October 2019 | Accepted: 23 October 2019

DOI: 10.1111/all.14122

EAACI POSITION PAPER



Allergy WILEY

## Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper

Antonino Romano<sup>1</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>2</sup> | Annick Barbaud<sup>3</sup> |  
Andreas J. Bircher<sup>4</sup> | Knut Brockow<sup>5</sup> | Jean-Christoph Caubet<sup>6</sup> | Gulfem Celik<sup>7</sup> |  
Josefina Cernadas<sup>8</sup> | Anca-Mirela Chiriac<sup>9,10</sup> | Pascal Demoly<sup>9,10</sup> |  
Lene H. Garvey<sup>11,12</sup> | Cristobalina Mayorga<sup>13,14</sup> | Alla Nakonechna<sup>15,16</sup> |  
Paul Whitaker<sup>17</sup> | María José Torres<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Casa di Cura Quisisana, Rome & Fondazione Mediterranea G.B., Catania, Italy

<sup>2</sup>University Children's Hospital, Medical Faculty University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Departement of Dermatology and Allergology, Institut Pierre Louis d'Epidemiologie et de Sante Publique, INSERM, Tenon Hospital, Sorbonne Université, Paris, France

<sup>4</sup>Allergology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

<sup>5</sup>Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technische Universität München, Munich, Germany

<sup>6</sup>Pediatric Allergy Unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

<sup>7</sup>Department of Immunology and Allergy, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>8</sup>Department of Allergy and Immunology, Centro Hospitalar Universitário de S João, Porto, Portugal

<sup>9</sup>Division of Allergy, Department of Pulmonology, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

<sup>10</sup>UMRS 1136, Equipe - EPAR - IPLESP, UPMC Univ, Sorbonne Universités, Paris, France

<sup>11</sup>Allergy Clinic, Department of Dermatology and Allergy, Herlev and Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>12</sup>Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>13</sup>Allergy Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Malaga, Spain

<sup>14</sup>Allergy Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga-UMA-ARADyAL, Malaga, Spain

<sup>15</sup>Clinical Immunology and Allergy Unit, Sheffield Teaching Hospital, Sheffield, UK

<sup>16</sup>University of Liverpool, Liverpool, UK

<sup>17</sup>Regional Adult Cystic Fibrosis Unit, St James's Hospital, Leeds, UK

# Estudio PALACE

Open access

Protocol

## BMJ Open 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

Ana-Maria Copaescu<sup>1,2,3</sup> | Fiona James<sup>1</sup> | Sara Vogrin<sup>4</sup> | Morgan Rose<sup>1,5,6</sup> |  
Kyra Chua<sup>1</sup> | Natasha E Holmes<sup>1,7</sup> | Nicholas A Turner<sup>8</sup> | Cosby Stone<sup>9</sup> |  
Elizabeth Phillips<sup>9,10</sup> | Jason Trubiano<sup>1,5,6,11</sup>

**To cite:** Copaescu A-M, James F, Vogrin S, *et al.* Use of a penicillin allergy clinical decision rule to enable direct oral penicillin provocation:

### ABSTRACT

**Introduction** Penicillin allergies are highly prevalent in the healthcare setting and associated with the prescription of second-line inferior antibiotics. More than

### STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

⇒ This is an international multicentre, prospective non-inferiority randomised clinical trial.



**TABLE 2** Risk stratification in beta-lactam allergy according to index reaction(s)

High-risk patients <sup>a</sup>	Immediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Anaphylaxis</li> <li>o Hypotension</li> <li>o Laryngeal edema</li> <li>o Bronchospasm</li> <li>o Urticaria and/or angioedema</li> <li>o Generalized erythema</li> </ul>
	Nonimmediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Stevens-Johnson syndrome</li> <li>o Toxic epidermal necrolysis</li> <li>o Drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms</li> <li>o Generalized bullous fixed drug eruption</li> <li>o Acute generalized exanthematous pustulosis</li> <li>o Linear IgA bullous dermatosis</li> <li>o Severe maculopapular exanthema (MPE) ①&gt;</li> <li>o Systemic vasculitis/Serum-sickness-like reaction</li> <li>o Specific organ manifestations ②</li> <li>o Drug-induced autoimmune diseases ③</li> </ul>

# Estratificando el riesgo

Low-risk patients <sup>b</sup>	Immediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Isolated generalized pruritus that did not require treatment</li> <li>o Isolated gastrointestinal symptoms (eg, nausea, diarrhea, vomiting)</li> <li>o Local urticaria to parenteral administration</li> </ul>
	Nonimmediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Contact dermatitis</li> <li>o Systemic contact dermatitis</li> <li>o Local infiltrated reaction to intramuscular administration</li> <li>o Palmar exfoliative exanthema</li> <li>o Fixed drug eruption</li> <li>o Delayed-appearing urticaria</li> <li>o Mild ④/moderate ⑤ MPE (especially in children)</li> <li>o Symmetric drug-related intertriginous flexural exanthema</li> </ul>

# BMJ Open 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

Ana-Maria Copaesu <sup>1,2,3</sup> Fiona James <sup>1</sup> Sara Vogrin,<sup>4</sup> Morgan Rose,<sup>1,5,6</sup> Kyra Chua,<sup>1</sup> Natasha E Holmes,<sup>1,7</sup> Nicholas A Turner,<sup>8</sup> Cosby Stone,<sup>9</sup> Elizabeth Phillips,<sup>9,10</sup> Jason Trubiano <sup>1,5,6,11</sup>

Received 17 April 2022

Accepted 21 June 2022

**To cite:** Copaesu A-M, James F, Vogrin S, *et al.* Use of a penicillin allergy clinical decision rule to enable direct oral penicillin provocation:

## ABSTRACT

**Introduction** Penicillin allergies are highly prevalent in the healthcare setting and associated with the prescription of second-line inferior antibiotics. More than

## STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

⇒ This is an international multicentre, prospective non-inferiority randomised clinical trial.

The investigators will use a validated clinical tool

# PEN FAST escala de estratificación riesgo-relacionado con Test de alergia.

Estudio PALACE. Alergia a betalactámicos. Open Access. BMJ. 2022

<b>PEN</b>	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> <i>If yes, proceed with assessment</i>
<b>F</b>	Five years or less since reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
<b>A</b>	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
	OR	
<b>S</b>	Severe cutaneous adverse reaction <sup>b</sup>	
<b>T</b>	Treatment required for reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>1 point</b>
		<hr/>
		<input type="checkbox"/> <b>Total points</b>
<b>Interpretation</b>		
<b>Points</b>		
<input type="checkbox"/> <b>0</b>	<b>Very low risk</b> of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
<input type="checkbox"/> <b>1-2</b>	<b>Low risk</b> of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
<input type="checkbox"/> <b>3</b>	<b>Moderate risk</b> of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
<input type="checkbox"/> <b>4-5</b>	<b>High risk</b> of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	



# Estratificando el riesgo. PEN-FAST.

## REACCIONES EXCLUYENTES:

- Sd. Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica,
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos y generalizados agudos.
- pustulosis exantemática
- Pacientes con erupción y afectación de mucosas grave.







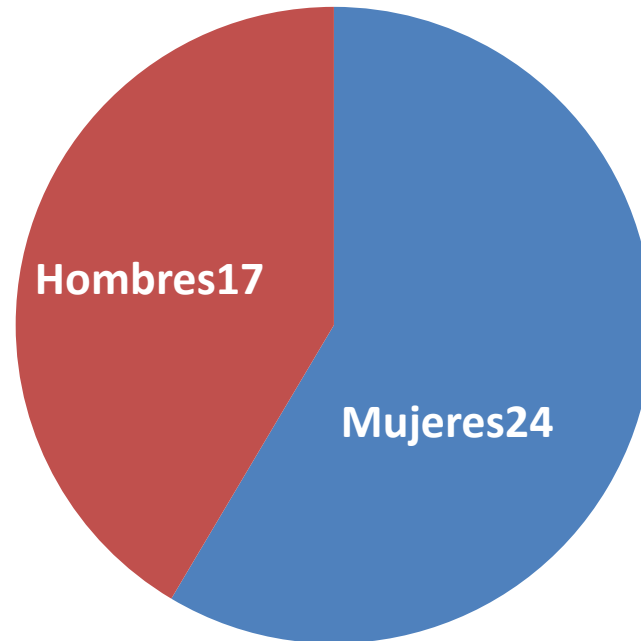
# Material y métodos.

---

- Nos propusimos en el HMM recoger y anotar durante seis meses las historias de los pacientes, conforme eran remitidos por su médico de cabecera a la consulta con sospecha de RAF a betalactámicos.
- Estratificamos el riesgo durante la anamnesis. PEN-FAST.
- N= 41.
  - Hombres: 17.
  - Mujeres: 24

Tamaño de la muestra hasta día de hoy.  
Pacientes remitidos en 6 meses por sospecha de RAF a betalactámicos.

## MUESTRA. N= 41



El score PEN-FAST  
 correlaciona la  
 historia con la  
 probabilidad de  
 que el estudio de  
 alergia a penicilinas  
 sea +

<b>PEN</b>	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> <i>If yes, proceed with assessment</i>
<b>F</b>	Five years or less since reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
<b>A</b>	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
	OR	
<b>S</b>	Severe cutaneous adverse reaction <sup>b</sup>	
<b>T</b>	Treatment required for reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>1 point</b>
		<hr/>
		<input type="checkbox"/> <b>Total points</b>

**Interpretation**

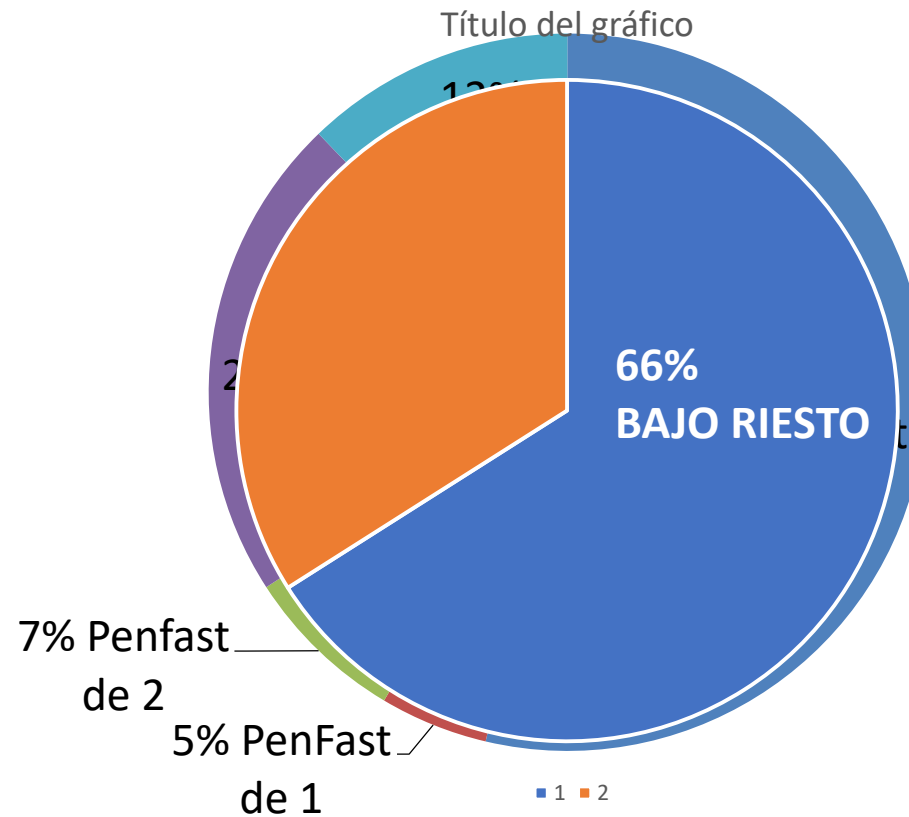
Points

22	0	<b>Very low risk</b> of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)
5	1-2	<b>Low risk</b> of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)
9	3	<b>Moderate risk</b> of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)
5	4-5	<b>High risk</b> of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)

a PEN-FAST score of <3  
 is associated with  
 96.7% negative predictive value

El 66% (27 de 41) de nuestra muestra fue clasificado con una puntuación < de 3 puntos

## PENFAST score. Nuestra muestra



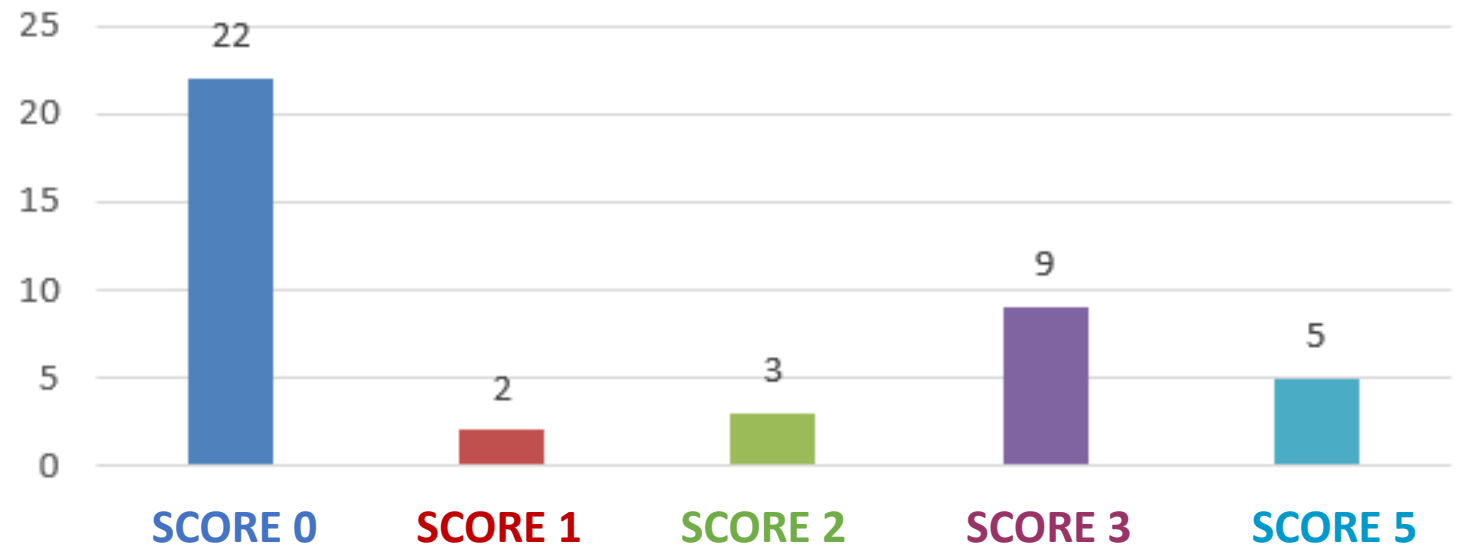


# Resultados de nuestra población

---

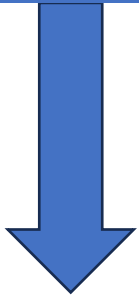
- 22 pacientes obtuvieron un score de 0.

PENFAST  
Estratificando el riesgo



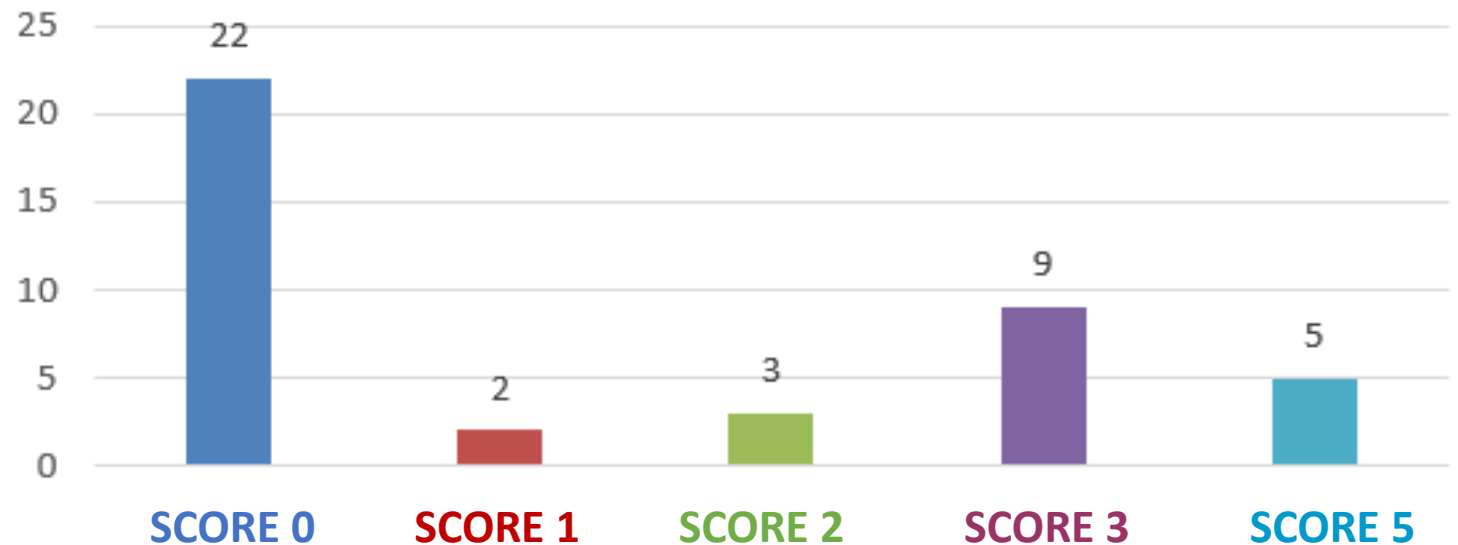
# Resultados de nuestra población

27 pacientes con score < 3  
BAJO RIESGO



Dos pacientes de 27 con bajo riesgo  
Obtuvieron resultado  
POSITIVO en el estudio  
de alergia a Betalactámicos.

PENFAST  
Estratificando el riesgo





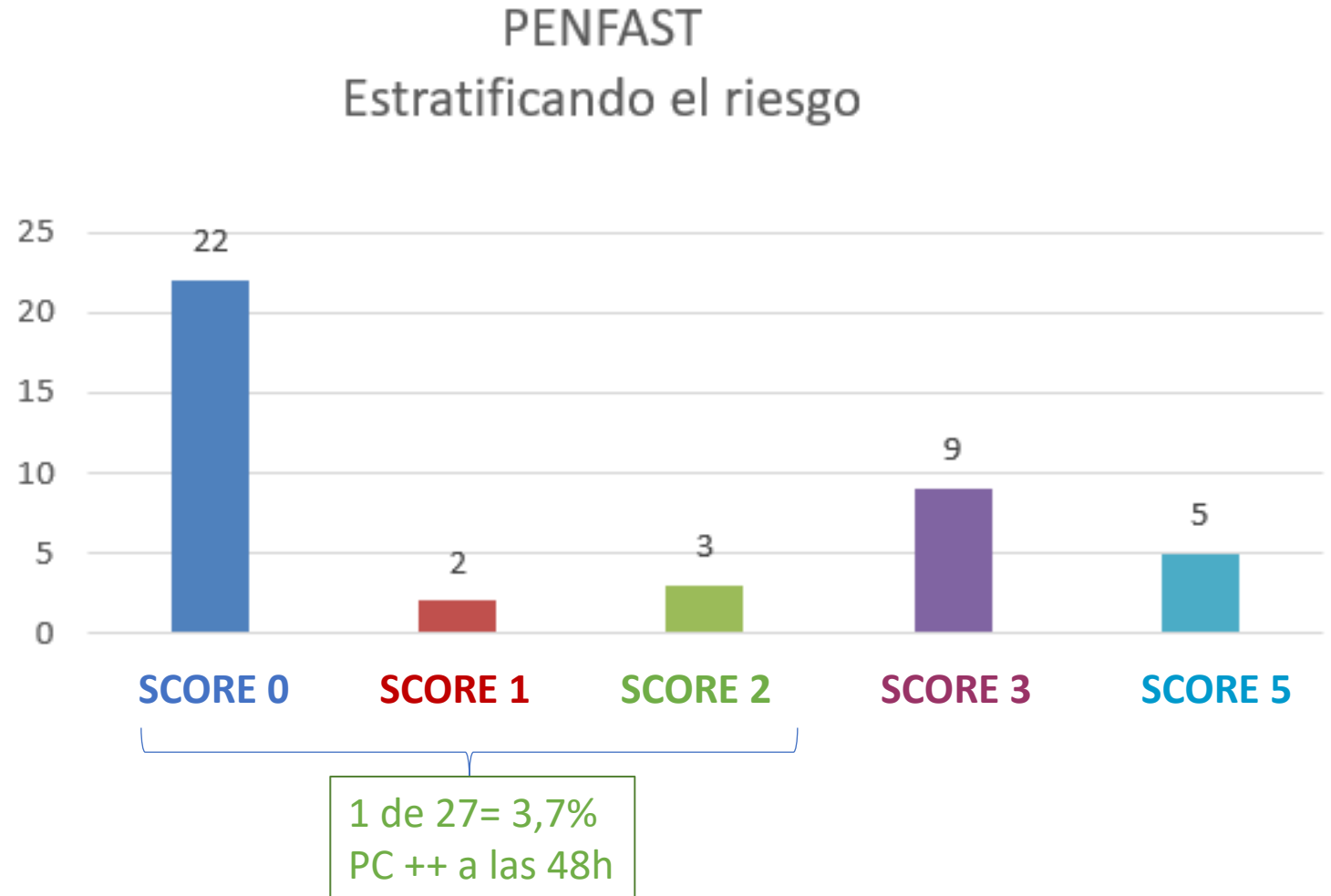
92,6%

DESETIQUETADO  
EXITOSO

25 de 27 con Score < de 3,  
fueron DESETIQUETADOS  
DE ALÉRGICOS A  
PENICILINA.

# Resultados de nuestra población

- Sólo un paciente de 27 con Score de 2, obtuvo un resultado tardío (48h) en las pruebas intradérmicas con Penicilina G y ampicilina.
- Esto representa un 0,03





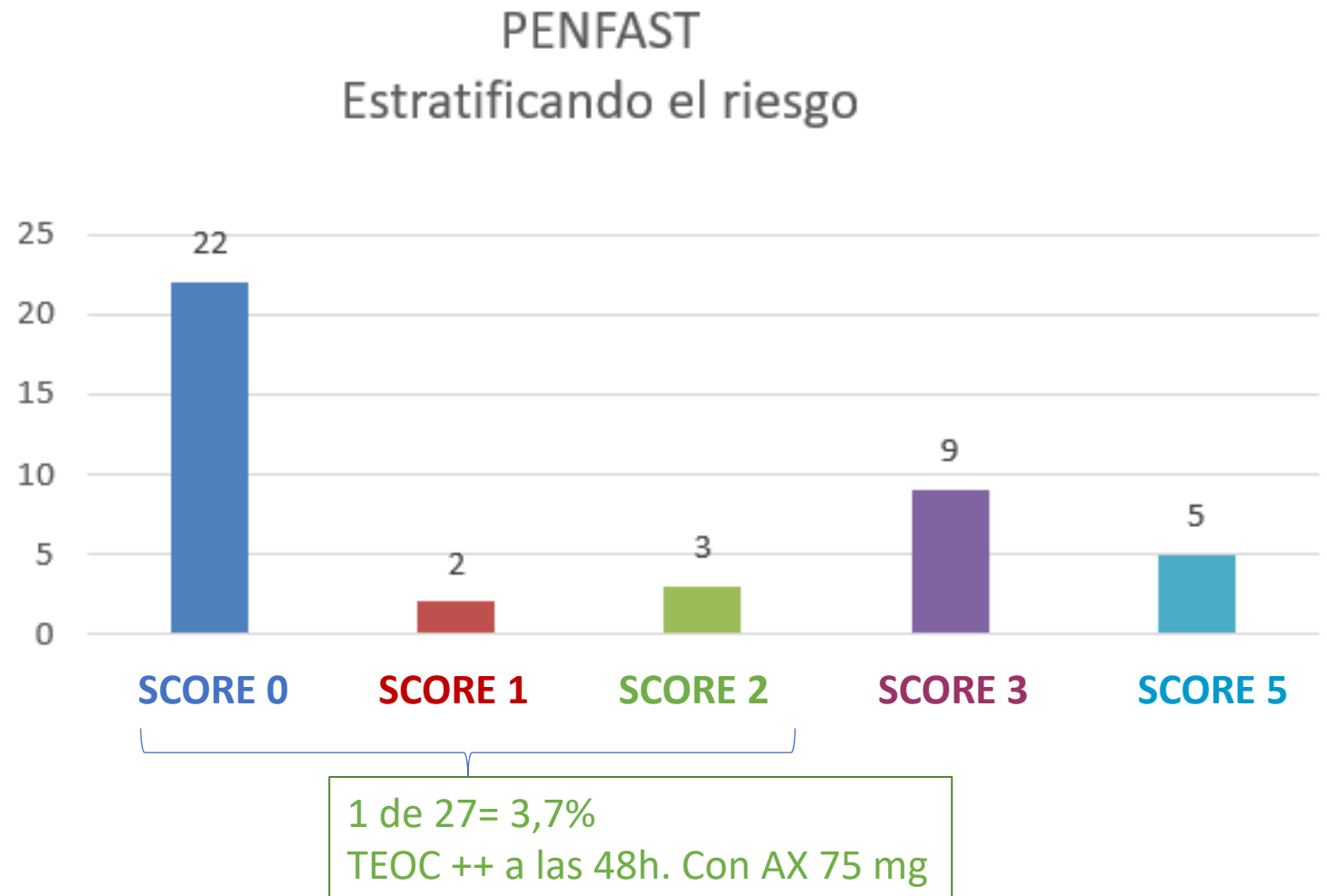
# Ese paciente que tenía un PEN FAST score de 2...

- Vino a las 48h con la prueba ID positiva.
- Repetimos PC ID:
  - PENICILINA G.....lectura 48h++
  - AMPICILINA .....lectura 48h++
  - DETALLES EN LA HISTORIA...
  - TOLERA CEFALOSPORINAS.



# Resultados de nuestra población

- Y otro paciente con un SCORE de 1 (por requerir tratamiento). Obtuvo un resultado positivo en las pruebas de TEOC.
- Esto representa un 0,03



Ese paciente que  
tenía un PEN FAST  
score de 2...

- Test de exposición oral controlada con AX a dosis acumuladas de 75 mg: exantema .....DETALLES DE LA HISTORIA.



# El 3,7% de nuestros clasificados <3 tuvieron estudio de alergia a penicilina +

- A PEN-FAST score of less than 3 classified 460/622 (74%) patients as low-risk.
- Seventeen (3.7%) of these patients had a positive penicillin allergy test.

Copaescu AM. 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 Aug 8;12(8):e063784. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063784. PMID: 35940831; PMCID: PMC9364402.

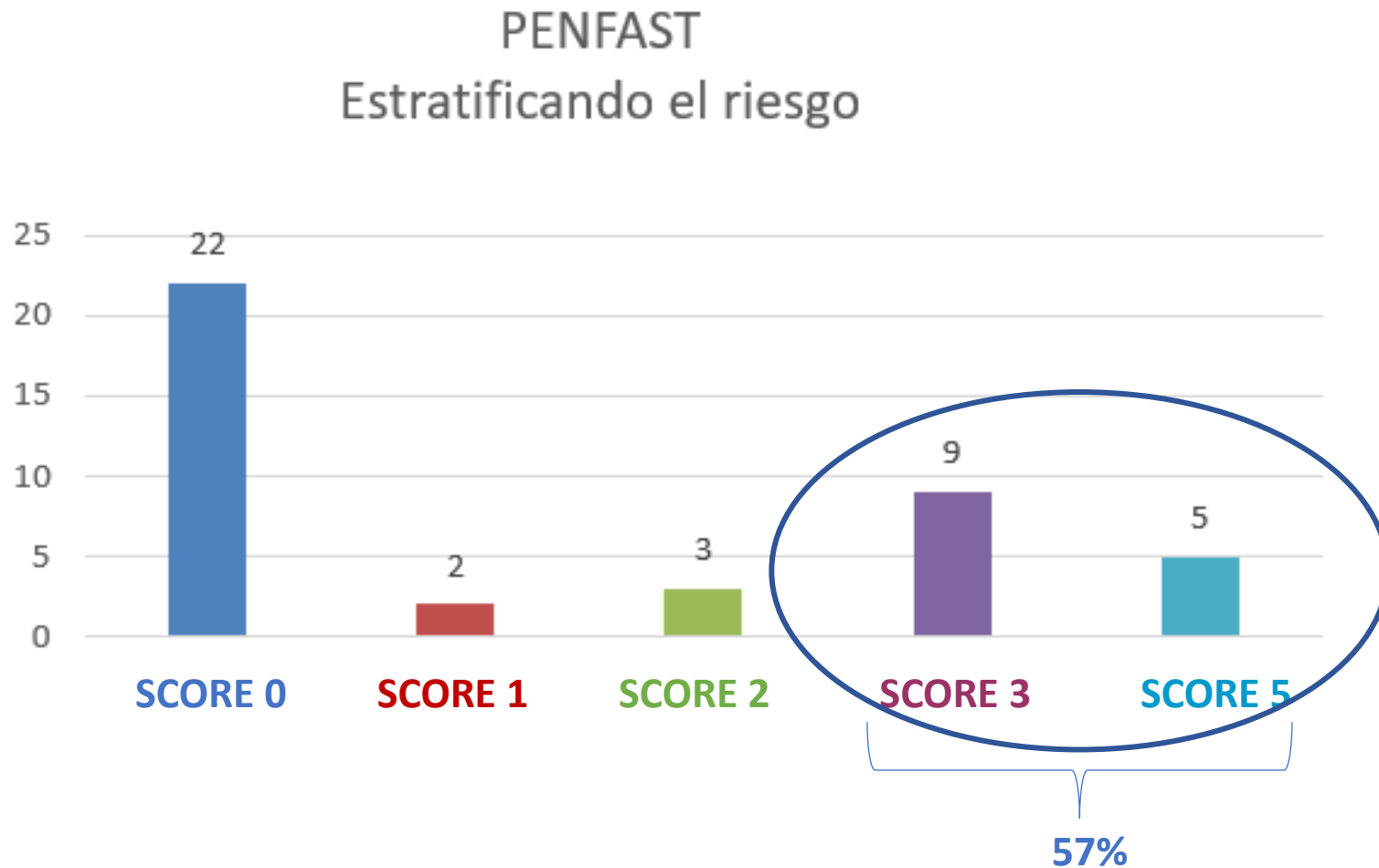
## Open access

<b>PEN</b>	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment
<b>F</b>	Five years or less since reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>A</b>	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>S</b>	Severe cutaneous adverse reaction <sup>b</sup>	
<b>T</b>	Treatment required for reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> 1 point
		<hr/> <input type="checkbox"/> Total points
<b>Interpretation</b>		
<b>Points</b>		
<b>0</b>	<b>Very low risk</b> of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
<b>1-2</b>	<b>Low risk</b> of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
<b>3</b>	<b>Moderate risk</b> of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
<b>4-5</b>	<b>High risk</b> of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

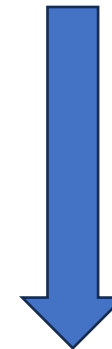
**Figure 1** PEN-FAST clinical decision rule. <sup>a</sup>Forms of severe delayed reactions include potential Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and acute generalised exanthematous pustulosis. Patients with a severe delayed



# De los pacientes con alto riesgo. PEN-FAST score > de 3



TOTAL 14 pacientes con un score  
En el PEN-FAST de 3 o 5.



8 de 14  
fue positivo el estudio de alergia  
a penicilinas.

De los pacientes con PEN-FAST > 3.

Resultados IgE específica a penicilinas: 6 de 14 +

- Detalle Excel:

IgE total	IgE Penicilina G	Penicilina V	Ampicilina	Amoxicilina	Cefaclor		
268	0.01	0.09	0.05	0.05	0.08	0,0008	NEGATIVO
1217	2.68	2.91	2.49	2.29	0.17	0,008	POSITIVO
							Mayor o igu
66.9	4.29	3.22	2.05	0.58	0.05	0,15	POSITIVO
4740	>100	>100	>100	>100	3.48		POSITIVO
FALTA	3.5	4.29	3.17	13	0.13		POSITIVO
130	0	0	0.02	0	0	CLAVULAN	Urticaria ge
117	0.01	0.04	0.04	0.03	0.05	0,008	POSITIVO
639	0.03	0.21	0.96	0.89	0.13	0,003	POSITIVO



Rawpixel autor

## Box 1 Drug allergy testing concentrations

### **Skin prick testing (read at 15 min).**

Histamine 10 mg/mL.

Sodium chloride 0.9%.

Diater PPL (major determinant).

Diater MDM (minor determinant) (if available).

Ampicillin mg/mL.

Penicillin G 10 000 U/mL.

### **Intradermal testing (0.02 mL) (read at 15 min)**

Sodium chloride 0.9%.

Diater PPL (major determinant).

Diater MDM (minor determinant) (if available).

Ampicillin 25 mg/mL.

Penicillin G 10 000 U/mL.

MDM, minor determinant mixture; PPL, penicilloyl-polylysine.

De los pacientes clasificados por debajo de 3 puntos en el PEN-FAST sólo 1 ID POSITIVAS.

---

- Sólo uno obtuvo una prueba **intradérmica positiva**.
- Fue a las 48h.
- El fármaco implicado en la historia clínica fue **AMOXICILINA**.
- La prueba intradérmica fue positiva con PENICILINA G + y AMPICILINA+.
- Tolera cefuroxima.
- Palabra clave: **URTICARIA FLEXURAL (ingles)**






De los pacientes clasificados por debajo de 3 puntos en el PEN-FAST uno de los pacientes fue TEOC ++ con amoxicilina 75 mg.

Palabra clave: exantema FLEXURAL (ingles)



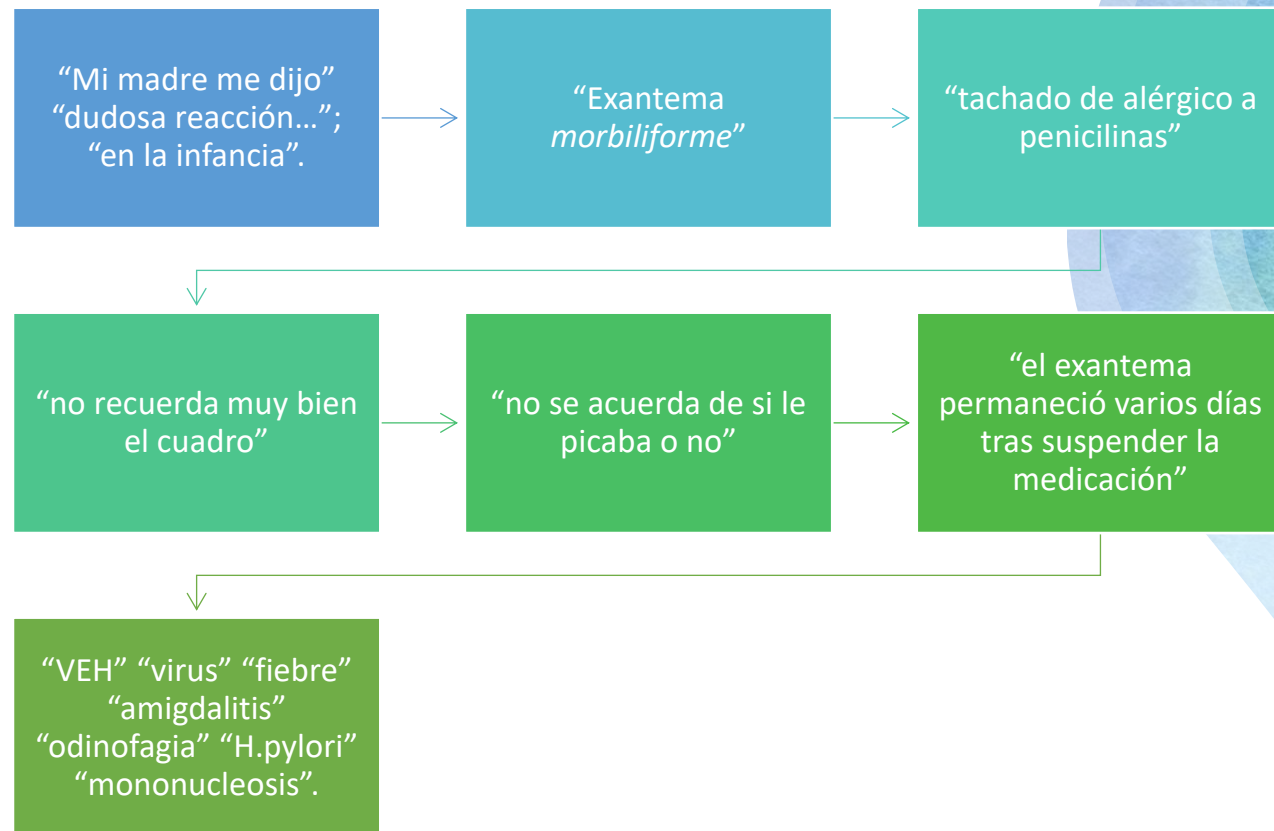


Palabras clave en  
la historia clínica.  
A favor de las  
pruebas cutáneas  
negativas.

---



# Seamos nuestra propia inteligencia *artificial*. Palabras clave



ALGORITMO para detectar en la historia clínica la probabilidad de obtener un resultado negativo en las pruebas de exposición a BL.



# Conclusiones

- El PEN-FAST es una buena herramienta para clasificar.
- Aunque nuestra muestra es pequeña se trata de un estudio ambispectivo. Con seguimiento para valorar la ESTRATIFICACIÓN del riesgo.
- Podemos usarlo, es rápido y sintético.
- Cosecha personal: **atender** bien a los detalles de la historia clínica. Seamos curiosos en la localización del exantema: **ATENCIÓN** a la erupción **flexural**.