

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

PREDICCIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS A PARTIR DE LA HISTORIA
CLÍNICA

Director /es: Alicia Armentia, M^aTeresa Cabero, Jose Antonio Mirón

Autora: Beatriz Hierro Santurino

2014

AGRADECIMIENTOS

A Javier por su apoyo incondicional.

A mis directores: Alicia, M^aTeresa y Jose Antonio por sus buenos consejos.

A Santiago por su ayuda con la informática.

A mis padres.

A mi hija Irene.

ÍNDICE.

1.-INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Concepto de reacción adversa y reacción alérgica.....	10
1.1.1. Reacciones tipo A.....	10
1.1.2. Reacciones tipo B.....	12
1.2. Datos epidemiológicos de las reacciones adversas a fármacos.....	14
1.2.1. Datos sobre la población hospitalizada.....	14
1.2.3. Datos sobre la población general.....	15
1.3. Datos sobre la mortalidad asociada a hipersensibilidad por fármacos.....	16
1.4. Factores que influyen en la aparición de reacciones inmunes por fármacos.....	18
1.4.1. Factores relacionados con el fármaco.....	18
1.4.2. Factores relacionados con el paciente.....	19
1.5. Coste originado por las reacciones alérgicas a los medicamentos.....	23
1.6. Clasificación clínica de las reacciones alérgicas a fármacos.....	24
1.7. Manifestaciones clínicas por órganos y sistemas de la alergia a los fármacos.....	25
1.7.A. Reacciones sistémicas.....	27
1.7.B. Reacciones órgano-específicas.....	35
1.8. Evaluación de pacientes con sospecha de hipersensibilidad a fármacos.....	52
1.8.1. Historia clínica detallada.....	52
1.8.2. Pruebas in vivo.....	55
1.8.3. Pruebas in vitro.....	66

1.8.4. Evaluación del paciente con sospecha de alergia a antibióticos B-lactámicos.....	67
1.8.5. Evaluación del paciente con sospecha de alergia a AINE.....	70
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	76
3. OBJETIVOS.....	77
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	78
4.1. Ámbito asistencial de estudio.....	78
4.1.1. Criterios de inclusión.....	78
4.1.2. Variables recogidas.....	78
4.2. Metodología del estudio.....	81
4.3. Análisis estadístico.....	81
4.4.A. Estudio descriptivo.....	83
4.4.B. Estudio analítico.....	85
5.-RESULTADOS.....	89
5.1. Estudio descriptivo.....	89
5.1.1. Datos demográficos.....	89
5.1.2. Actividad asistencial.....	92
5.1.3. Procedencia de los pacientes y motivo de consulta.....	94
5.1.4. Antecedentes familiares.....	95
5.1.5. Antecedentes personales.....	96
5.1.6. Resultados de las pruebas cutáneas con aeroalérgenos y trofoalérgenos.....	97

5.1.7. Fármaco implicado en la reacción.....	98
5.1.8. Período de latencia, manifestaciones clínicas, duración y número de episodios.....	105
5.1.9. Dosis administrada, tolerancia previa y vía de administración.....	108
5.1.10. Uso de los servicios de urgencias.....	109
5.1.11. Pruebas complementarias.....	110
5.1.12. Principales fármacos empleados como alternativas terapéuticas.....	117
5.1.13. Diagnóstico final del período del estudio.....	117
5.1.14. Diagnóstico por grupos.....	119
5.1.15. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	120
5.1.16. Pruebas complementarias y diagnóstico.....	122
5.2. Estudio analítico.....	127
5.2.1. Regresión logística univariable. Diagnóstico clínico.....	128
5.2.1.1. Sexo.....	128
5.2.1.2. Edad en el momento de la reacción.....	128
5.2.1.3. Antecedentes familiares de enfermedades alérgicas.....	129
5.2.1.4. Antecedentes personales de enfermedades alérgicas.....	130
5.2.1.5. Antecedentes personales de alergia a fármacos.....	130
5.2.1.6. Presencia de enfermedad crónica.....	130
5.2.1.7. Número de tratamientos por enfermedad crónica.....	131
5.2.1.8. Test cutáneos a neumoalérgenos positivos.....	131
5.2.1.9. Test cutáneos a trofoalérgenos positivos.....	131

5.2.1.10. Concentración de IgE total. Punto de corte, mediana de la misma, 60.....	133
5.2.1.11. Número de fármacos a estudio.....	133
5.2.1.12. Tiempo transcurrido entre la supuesta reacción y la solicitud de consulta.	133
5.2.1.13. Servicio de procedencia.....	133
5.2.1.14. Uso de urgencias.....	134
5.2.1.15. Grupo farmacológico.....	134
5.2.1.16. Vía de administración.....	134
5.2.1.17. Período de latencia.....	136
5.2.1.18. Primera dosis.....	136
5.2.1.19. Manifestaciones clínicas.....	137
5.2.1.20. Duración del episodio.....	138
5.2.1.21. Número de episodios.....	138
5.2.1.22. Tolerancia previa.....	139
5.2.2. Regresión logística multivariable. Diagnóstico clínico.....	140
5.2.3. Comparación entre diagnóstico clínico y diagnóstico confirmado según los modelos de efectos generales. Consideraciones generales.....	162
5.2.4. Cálculo de probabilidad preprueba de diagnóstico de alergia al fármaco según los modelos de efectos generales “diagnóstico clínico” y “diagnóstico confirmado”	164
5.2.5. Aplicación de un modelo matemático basado en regresión logística para la anamnesis de la alergia a medicamentos.....	168
5.2.5.1. Estimación del sobrediagnóstico.....	168
5.2.5.2. Información al paciente en caso de no poder confirmarse ni descartarse el diagnóstico.....	168

5.2.5.3. Toma de decisiones.....	168
5.2.5.4. Reducción de costes.....	169
5.2.5.5. Investigación.....	170
5.2.6. Elaboración del mejor modelo para el diagnóstico confirmado.....	171
5.2.6.1 Elaboración del mejor modelo para el diagnóstico confirmado. Estudio univariable.....	171
5.2.6.1.1. Sexo.....	171
5.2.6.1.2. Edad en el momento de la reacción.....	172
5.2.6.1.3. Antecedentes familiares de enfermedad alérgica.....	173
5.2.6.1.4. Antecedentes personales de enfermedad alérgica.....	173
5.2.6.1.5. Antecedentes personales de alergia a medicamentos.....	173
5.2.6.1.6. Antecedentes personales de enfermedad crónica.....	174
5.2.6.1.7. Número de tratamientos seguidos por el paciente.....	174
5.2.6.1.8. Test cutáneos a neumoalérgenos positivos.....	174
5.2.6.1.9. Test cutáneos con trofoalérgenos.....	176
5.2.6.1.10. Concentración de IgE total. Punto de corte, mediana de la misma, 60.....	175
5.2.6.1.11. Número de fármacos a estudio.....	176
5.2.6.1.12. Tiempo transcurrido entre la supuesta reacción y la solicitud de consulta.....	176
5.2.6.1.13. Uso de urgencias.....	178
5.2.6.1.14. Grupo farmacológico.....	178
5.2.6.1.15. Vía de administración.....	179
5.2.6.1.16. Período de latencia.....	179

5.2.6.1.17. Primera dosis.....	180
5.2.6.18. Clínica alérgica.....	180
5.2.6.19. Duración del episodio.....	181
5.2.6.20. Número de episodios.....	182
5.2.6.21. Tolerancia previa.....	182
5.2.6.22. Servicio de procedencia.....	183
5.2.6.2. Elaboración del mejor modelo predictivo. Estudio multivariable.....	184
5.2.7. Análisis de la variabilidad interprofesional.....	200
6. DISCUSIÓN.....	202
6.1. Comparación entre diagnóstico clínico y diagnóstico confirmado.....	203
6.2. Comentarios al modelo definitivo.....	210
6.3. Análisis de probabilidad clínica según subpoblaciones dentro de la muestra.....	212
6.3.1. Probabilidades pretest para los distintos grupos diagnósticos.....	212
6.3.2. Probabilidades pretest en los distintos resultados a los test cutáneos para fármacos.....	213
6.4. Otros comentarios.....	215
7. CONCLUSIONES.....	218
8. BIBLIOGRAFÍA.....	220
9. ANEXOS.....	234
9.1. Hoja de cálculo del modelo confirmado definitivo como test en papel.....	235
9.2. Casos clínicos.....	239

1. INTRODUCCIÓN.

Las reacciones alérgicas por fármacos constituyen un motivo muy frecuente de consulta y demanda asistencial alergológica del Sistema Sanitario en nuestro país tanto de la Atención Primaria como Hospitalaria. Sin embargo, la verdadera incidencia y prevalencia de este tipo de reacciones no es conocida debido a la escasez de estudios específicos con este objetivo epidemiológico y de Salud Pública. Además, los datos existentes se encuentran infravalorados, como consecuencia de una falta de declaración de muchas de las reacciones, como sobrevalorados debido a que, con frecuencia, cualquier reacción inexplicable es clasificada como “alérgica”(1). Esta actitud profesional, bastante frecuente, conlleva riesgos para el paciente, entre ellos, la posibilidad de sufrir un choque anafiláctico, que en un 13% de los casos es debido a alergia a fármacos(2). Aspecto asistencial y competencial profesional que reduce la Calidad Asistencial y la Seguridad del Paciente. Otras consecuencias importantes; pero con menor relevancia clínica son un incremento en los costes derivados del uso de medicamentos alternativos que en muchas ocasiones son más caros y con mayor riesgo de incrementar la resistencia, como es el caso de los antibióticos y, en ocasiones, con mayor número y probabilidad de efectos secundarios. A estos componentes del proceso asistencial hay que añadir los costes derivados del uso de los Servicios de Urgencias y de hospitalización innecesaria(3).

La evaluación alergológica de los pacientes es fundamental ya que permite llegar al diagnóstico en muchos casos y descartar la alergia en muchos otros. La historia clínica tiene un especial interés, y es fundamental identificar y cuantificar los parámetros que con mayor probabilidad se asocian a estas reacciones potencialmente graves. Entre las pruebas diagnósticas disponibles se incluyen las pruebas cutáneas y las pruebas *in vitro*. Sin embargo, la sensibilidad de estos métodos diagnósticos no es óptima, por lo que en muchos casos el único método absoluto para establecer o excluir una relación etiológica entre la mayoría de los fármacos bajo sospecha y las manifestaciones clínicas producidas lo constituyen las pruebas de exposición controlada.

Actualmente, no se conocen con exactitud las causas por las que un paciente desarrolla una reacción alérgica a un medicamento, aunque algunos factores se han asociado con un mayor riesgo de sensibilización y reacción (sexo femenino, edad adulta, atopia, etc.)(4).

1.1. Concepto de reacción adversa y reacción alérgica.

Según la OMS, se entiende por reacción adversa a un fármaco (RAM) “cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad, o para modificar cualquier función biológica” (5).

Las RAM se han clasificado en dos tipos principales (6) :

1.1.1. Reacciones de tipo A.

Las reacciones tipo A son dosis dependientes, predecibles y están relacionadas con la actividad farmacológica del medicamento. Se calcula que son el 80% de las RAM(7). Por lo general, son descubiertas antes de la comercialización. Generalmente no revisten gravedad y habitualmente son de baja mortalidad. Según Brown(8), pueden clasificarse en:

- *Sobredosis o toxicidad*: exceso de dosis tomado de forma accidental o deliberada. Ejemplo: hipoglucemia por insulina, cefalea, vómitos por teofilina, sordera por aminoglucósidos

- *Efectos colaterales*: acciones farmacológicas terapéuticamente indeseables, a menudo, inevitables, que tienen lugar con la dosis del fármaco que se prescribe habitualmente. Ejemplo: sedación por antihistamínicos. Otros efectos colaterales pueden manifestarse con retraso, e incluyen teratogénesis (focomelia inducida por talidomida) y carcinogénesis (linfomas consecutivos a ciclofosfamida).

- *Efectos secundarios*: son una consecuencia indirecta, pero no inevitable, de la acción farmacológica primaria del fármaco. Ejemplo: Osteoporosis por corticoides. En

presencia de antimicrobianos (ampicilina, clindamina), *Clostridium difficile* puede florecer en el tracto gastrointestinal.

- *Interacción entre fármacos*: modificación del efecto de un fármaco por la administración previa o simultánea de otro. El grupo con mayor riesgo son los ancianos, que a menudo reciben medicación múltiple. Ejemplo: los antihistamínicos de segunda generación, terfenadina y astemizol, se metabolizan por oxidasas del sistema de citocromo p450. La combinación de estos antihistamínicos con fármacos que inhiben el sistema enzimáticos p-450, como los antimicóticos imidazol, ketoconazol o los macrólidos, ertitromicina y claritromicina, aumentan en la concentración de los antihistamínicos, esto causa la prolongación potencial del intervalo QT, produciendo torsades de pointes u otras arritmias graves (9). Afortunadamente, las interacciones entre fármacos de importancia clínica son relativamente poco frecuentes (10).

1.1.2. Reacciones de tipo B.

Las reacciones tipo B no dependen de la dosis del fármaco, impredecibles, no están relacionadas con la acción farmacológica del medicamento y aparecen en un pequeño porcentaje de sujetos expuestos. Estas últimas representan sólo un 10-15% de las RAM y, dentro de éstas, se incluyen las reacciones alérgicas. Constituyen el quehacer diario del alergólogo y pueden clasificarse, según su mecanismo de acción, en (11):

- *Intolerancia*: Disminución del umbral de acción farmacológico del medicamento. Ejemplo: tinnitus después de recibir grandes dosis de salicilatos y quinina, temblor por dosis mínimas de salbutamol.

- *Idiosincrasia*: Respuesta cualitativamente anormal a un fármaco, distinta de las acciones farmacológicas del mismo, en las que están involucrados mecanismos genéticos relacionados con deficiencias metabólicas o enzimáticas. Puede corresponder a una alteración de la farmacocinética o de la farmacodinamia del medicamento implicado. Un ejemplo es el déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa

que, por hemólisis, puede producir anemia hemolítica, o la porfiria hepática, los barbitúricos pueden precipitar una crisis de porfiria.

- *Reacción pseudoalérgica o anafilactoide*: Clínicamente indistinguible de las reacciones alérgicas, pero producido por mecanismo no inmunológico, por liberación inespecífica de histamina y otros mediadores. No precisa una sensibilización previa.

- *Alérgicas*: Una reacción alérgica a un fármaco es aquella que está mediada por mecanismos inmunológicos y se caracteriza por: ser específica, estar mediada por anticuerpos circulantes específicos y/o linfocitos específicamente sensibilizados y ser recurrente sí el paciente se re-expone al fármaco (12).

La clasificación descrita por Gell y Coombs(13) realizada en 1960 basada en mecanismos fisiológicos, propone la existencia de cuatro mecanismos principales:

- *Reacciones de tipo I, de hipersensibilidad inmediata o mediadas por IgE*. Ocurren en la primera hora tras la exposición al fármaco. Se producen por la interacción de un antígeno o un complejo hapteno-molécula transportadora a un anticuerpo IgE que se encuentra unido a receptores de la superficie de mastocitos y basófilos. Esto desencadena una cascada de transmisión de señales que provoca finalmente la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, leucotrienos y triptasa, entre otras sustancias, que serán los responsables de la sintomatología clínica.

- *Reacciones de tipo II, citotóxicas, mediada IgG, IgM*. Las inmunoglobulinas G, M y, en menor medida, la A, reconocen antígenos unidos a la membrana de eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas o mucosas induciendo la activación del complemento. En el caso de las reacciones medicamentosas, las células que se afectan con mayor frecuencia son las de la circulación sanguínea, hígado y riñón.

- *Reacciones de tipo III, reacciones mediadas por inmunocomplejos*. Estas reacciones se producen por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en determinados tejidos, y los síntomas clínicos dependerán del órgano diana en que se

depositen los mismos, principalmente los riñones y la piel. Tradicionalmente, la enfermedad del suero se incluye en este grupo, aunque con poca frecuencia se deba a una reacción adversa a un medicamento.

- *Reacciones de tipo IV, hipersensibilidad retardada o mediada por células T.* No están mediadas por anticuerpos, sino que el antígeno interacciona directamente con linfocitos específicos del fármaco desencadenando una serie de procesos entre los que se pueden incluir la liberación de citocinas proinflamatorias y mecanismos citotóxicos.

En general, la mayoría de las reacciones a fármacos con afectación cutánea no se ajustan completamente al tipo IV de esta clasificación. Así, Pichler y cols (14) (15)(tabla 1) han propuesto una subclasificación de reacciones de tipo IV en las que la citotoxicidad está producida preferentemente por el reclutamiento y activación de monocitos en las tipo IVa, de eosinófilos en las tipo IVb, por la acción directa de linfocitos T citotóxicos CD4 y CD8 en las tipo IVc y por la activación y reclutamiento preferente de neutrófilos en las tipo IVd.



Figura 1. Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas por Gell y Coobs (1968) y revisada por Pichler (2003) (12).

1.2. Datos epidemiológicos de las reacciones alérgicas a fármacos.

Las reacciones alérgicas a fármacos son responsables del 6-10% de todas las RAM. Se ha sugerido que el riesgo de reacción alérgica es del 1-3% para la mayoría de fármacos. Se estima que, aproximadamente, el 5% de adultos puede ser alérgico a uno o más fármacos. Sin embargo, hasta un 15% cree ser o ha sido incorrectamente catalogado como alérgico a uno o más fármacos (16) (17).

Las RAM constituyen un problema importante en la práctica médica diaria y en la asistencia alergológica. En España, la alergia a medicamentos, constituye el tercer motivo de consulta en los Servicios de Alergia (18).

Los datos epidemiológicos para las reacciones alérgicas por medicamentos son imprecisos. De manera global afectan al 10-20% de los pacientes hospitalizados y hasta un 7% de los pacientes ambulatorios (19). Estos datos deben ser interpretados de forma cautelosa, ya que estas reacciones no suelen ser clasificadas de forma adecuada, es frecuente su infradiagnóstico, no suelen ser comunicadas adecuadamente, y el término alergia se usa de manera indiscriminada. Asimismo, hay que considerar que los datos generalmente no se obtienen de la población general, sino de enfermos hospitalizados o recibidos en los Servicios de Urgencias (20).

1.2.1. Datos sobre la población hospitalizada.

Lazarou (21), en una revisión sistemática y meta-análisis de 33 estudios prospectivos realizados en EE.UU entre 1966 y 1996, mostraba que un 15,1% de los pacientes hospitalizados presentaban una RAM, de las cuales un 6,7% fueron graves; asimismo, los ingresos hospitalarios motivados por una RAM oscilaron entre el 3,1 y el 6,2% .

En el estudio prospectivo realizado en Singapur por Thongen (2) con un total de 90.910 pacientes, se comunicaron 366 casos de sospecha de alergia a medicamentos de los cuales, tras la evaluación alergológica, se confirmó la alergia a medicamentos en 210 de ellos. Las manifestaciones cutáneas fueron las más habituales, en un 95,7% y un 30% fueron reacciones sistémicas. Los autores concluyeron que la frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes hospitalizados era de 4,2 por cada 1000

hospitalizados, y la mortalidad atribuible a alergia a medicamentos fue del 0,09 por 1000. El 75% de las reacciones fue atribuida a antibióticos y antiepilépticos.

Pirmohamed (22) dirigió un estudio prospectivo en dos hospitales del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido, 18.820 pacientes, mayores de 16 años, ingresados durante un periodo de 6 meses. En este estudio se encuentra que el 6,5% de los ingresos están relacionados con una RAM, con una mortalidad del 0,15%. La mayor parte de las RAM estudiadas, el 95%, fueron clasificadas como predecibles, por tanto no relacionadas con fenómenos de alergia.

En el meta-análisis realizado por Impicciatore (23), se recogen 17 estudios prospectivos, sobre RAM en población pediátrica encontrando que, en niños hospitalizados, la incidencia media de RAM es del 9,53%, de las cuales se consideraron graves un 12,29%. Los ingresos hospitalarios motivados por RAM fueron del 2,09%. En población general, la incidencia fue del 1,46%.

Otros estudios realizados en varios países, entre ellos, Suiza, Australia y Alemania, han indicado que las RAM eran la causa del 2-6,1% de las admisiones/ingresos hospitalarias (24)(25).

1.2.2. Datos sobre la población general.

La información de reacciones adversas a fármacos en pacientes ambulatorios es comparativamente menor, debido a que, en general, no se mandan informes de las mismas a las compañías farmacéuticas ni a los registros nacionales a través de los Sistemas de Farmacovigilancia (1).

En el estudio *Alergológica* (18), llevado a cabo por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, sobre población que acude a una consulta especializada de alergología, el 12,63% de los pacientes atendidos refería una reacción adversa medicamentosa, confirmándose un mecanismo de hipersensibilidad en el 63% de los casos.

En el año 1997, Padial y cols (26), sobre población adulta atendida en un centro de medicina de familia y pediatría, en Madrid, encuestaron a 1.003 personas, de las cuales 899 eran de 14 o más años. Referían RAM en algún momento de su vida 196 (21,8%), de las cuales un 60% sugerían mecanismo inmunológico, lo que se

corresponde con el 13,1% de la población asistencial. En el estudio posterior, se confirmó la presencia de alergia a medicamentos en el 37,9% de los casos. Respecto a los 104 niños entrevistados, 16,3% referían haber presentado una RAM, de las cuales el 52% sugerían mecanismo inmunológico; sin embargo, en el estudio posterior, incluyendo la provocación medicamentosa, no se confirmó en ningún caso (27).

Gomes (28) realizó un estudio transversal durante un año en Oporto (Portugal), sobre población adulta, mediante cuestionario autoadministrado que completaron 2309 pacientes. La prevalencia de alergia a medicamentos, comunicada por los propios sujetos, fue del 7,8%. Un 4,5% de los sujetos se consideraban alérgicos a penicilina y otros beta-lactámicos; un 1% a la Aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos y 1,5% lo relacionaban con otros medicamentos. En el 43% de los casos se trataba de reacciones inmediatas y un 78,5% ocurrieron durante el primer día de tratamiento. Un 63,5% presentaron manifestaciones clínicas cutáneas.

1.3. Datos sobre la mortalidad asociada a hipersensibilidad por fármacos.

Las reacciones alérgicas y pseudoalérgicas a medicamentos representan una parte muy importante de la patología yatrogénica. Su mortalidad, morbilidad y coste son, frecuentemente, infravalorados (29).

En el estudio de Lazarou y col. (21) se demuestra que el 0,32% de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos murieron por una reacción adversa a medicamento, una estimación de 106.000 muertes en el año 1994, lo que podría suponer la cuarta causa de muerte en el país. La proporción de reacciones alérgicas en este estudio no ha sido evaluada, pero podría estimarse en alrededor un 23,8%.

Pirmohamed (22) encontró que la tasa de mortalidad relacionada con reacciones adversas a medicamentos fue 0,15% y calculó que las reacciones adversas a medicamentos que habían dado lugar a los ingresos hospitalarios fueron responsables de 5700 muertes al año en el Reino Unido.

La anafilaxia es una reacción grave comúnmente asociada a la alergia a medicamentos. Suelen tratarse de reacciones mediadas por IgE y es una reacción potencialmente letal. En Italia, Cianferoni (30) llevó a cabo un estudio retrospectivo en

los que se incluyeron 107 pacientes que acudieron al servicio de Urgencias por anafilaxia. La causa más frecuente de *reacción anafiláctica* fueron los medicamentos (49%) seguidos del veneno de himenópteros (29%). Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron los AINE y los antibióticos (49%), seguido del veneno de himenóptero (29%).

La Red de Vigilancia Alergológica Europea (31) ha realizado un estudio en el que ha recogido pacientes entre los años 2002 hasta 2010 que ha sufrido una anafilaxia severa debida a medicamentos. Se recogieron 333 pacientes. Los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron: antibióticos (49,6%), relajantes musculares, látex y anestésicos (15%), AINE (10,2%), paracetamol (3,9%), medios de contraste radiológico para resonancia(4,2%), inmunoterapia y vacunas (3,9%) y otros fármacos (10,2%). Seis muertes (1,8%) estaban vinculados a las inyecciones de los siguientes medicamentos: suxametonio (2), amoxicilina (2)(se dio en el feto), hidroxibalamina (1), y por vía oral ingesta de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (1).

Otras reacciones más infrecuentes, son las *reacciones ampollosas*, mediadas por linfocitos T, graves y potencialmente mortales como es el caso del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) que tiene un riesgo de mortalidad del 10% y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) con un riesgo de mortalidad del 40% y una incidencia estimada de 0,4-1,2 y 1,2-6 casos por millón de habitantes al año, respectivamente (32), son otros ejemplos de reacciones que amenazan la vida (33). En el estudio de Thong (2) las reacciones adversas severas como el SSJ y NET ocurrieron en 11 (5,2%) de 210 pacientes diagnosticados de alérgicos a medicamentos.

En un estudio retrospectivo durante 10 años en un hospital maternoinfantil de Toronto (55) se diagnosticaron 61 niños de SSJ, NET o EM, de los cuales un paciente murió por sepsis. Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron las sulfonamidas (26%) y las penicilinas (20%).

Un estudio multicentrico internacional (34) de casos control realizado en Francia, Alemania, Italia, Portugal, Holanda, Austria e Israel en el que se incluyeron 80 pacientes menores de 15 años hospitalizados por SSJ y /o NET y 240 controles. Los

fármacos implicados como factor de riesgo fueron sulfonamidas, carbamacepina, lamotrigina y fenobarbital. El riesgo de mortalidad fue de 7,5% mientras que el promedio entre pacientes adultos está en torno al 20-25% (35) y este dato confirma la hipótesis de que el incremento de edad tiene un efecto negativo en el pronóstico (36)(37).

1.4. Factores que influyen en la aparición de reacciones inmunes por fármacos.

Se han identificado diversos factores que pueden influir en la inducción de respuestas inmunes específicas a fármacos:

1.4.1. Factores relacionados con el fármaco.

a.-Naturaleza del fármaco.

Los antígenos de alto peso molecular (como los antisueros heterólogos y la insulina) son muy inmunogénicos, mientras que los de bajo peso molecular no lo son en condiciones normales. De Weck (38) asegura que las sustancias de peso molecular inferior a 5.000 daltons tienen escaso poder antigénico. La mayoría de los fármacos tienen masas moleculares de menos de 1000 daltons y no suelen ser inmunógenos por sí mismos. La inmunogenicidad está determinada por el potencial del fármaco o, más a menudo, de un metabolito del fármaco para formar conjugados con proteínas portadoras (1).

Los antibióticos B-lactámicos, la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las sulfonamidas son responsables del 80% de las reacciones alérgicas o pseudoalérgicas.

b.- Dosis, duración y número de tratamientos previos.

Actualmente, hay evidencias que indican que la frecuencia de administración del fármaco afecta a la probabilidad de sensibilización (20). De esta forma, los ciclos frecuentes de tratamiento tienen más probabilidades de sensibilizar. Cuanto más largos sean los intervalos entre terapias, menos probable será la sensibilización a un fármaco.

El riesgo de desarrollar sensibilización a un fármaco aumenta con el incremento de la dosis diaria, o cuando existe una alteración en la excreción del fármaco (defecto enzimático congénito, o insuficiencia renal o hepática).

Generalmente, cuando se utilizan los fármacos a dosis altas y durante largos periodos de tiempo, existe una mayor probabilidad de sensibilización a los mismos. Sin embargo, con la penicilina se ha demostrado que el empleo de dosis moderadas durante poco tiempo con intervalos libres induce sensibilización con mayor frecuencia que cuando se utiliza a dosis altas y sin dejar intervalos libres.

c.- Vía de administración.

En general, se considera que la aplicación cutánea de un fármaco tiene mayor riesgo de sensibilizar al paciente (39). El efecto adyuvante de algunos preparados por vía intramuscular puede aumentar el riesgo de sensibilización; por ejemplo, la incidencia de reacciones a la penicilina benzatina es más alta que para otros preparados de penicilina. La vía intravenosa puede ser la que menos sensibilice al paciente. La anafilaxia es menos común después de la administración oral del fármaco, aunque se han producido algunas reacciones graves.

d.- Impurezas.

Es frecuente detectar la existencia de impurezas, que en algunos casos son las responsables, más que el fármaco en sí, de la sensibilización al fármaco. Las primeras penicilinas utilizadas contenían una alta proporción de macromoléculas contaminantes; al mejorar la purificación, se consiguió reducir de manera sensible el número de reacciones alérgicas.

Los aditivos utilizados pueden, a su vez, actuar como sensibilizantes o bien como carriers macromoleculares, favoreciendo la formación de conjugados inmunogénicos (1).

1.4.2. Factores relacionados con el paciente.

a.- Edad y sexo.

Las reacciones alérgicas a fármacos son más frecuentes en la población adulta que en la infantil (40)(41). Los ancianos son menos propensos a desarrollar

sensibilizaciones medicamentosas. Aunque no está plenamente demostrado, la sensibilización medicamentosa es más frecuente en mujeres que en varones (42)(43).

b.- Factores genéticos.

Los genes específicos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) han sido relacionados con el riesgo de alergia a fármacos. En estudios de la población china, Han ha demostrado una fuerte asociación entre el síndrome de Stevens Johnson inducida por carbamacepina y HLA-B*1502, y entre HLA-B*5801 y reacciones cutáneas graves por fármacos (SSJ y NET) debidas al alopurinol (44). Se ha visto una relación entre HLA-B5201 y la hipersensibilidad frente a abacavir, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa en una población de pacientes con VIH de Australia Occidental (45). Esto ha sido confirmado en varios estudios de cohortes (46)(47); sin embargo, no se ha detectado esta asociación en poblaciones de raza negra (48).

La velocidad en que se metaboliza un fármaco puede influir en la prevalencia de la sensibilización. Los individuos que genéticamente se denominan acetiladores lentos tienen más probabilidades de desarrollar LEIF asociado con la administración de hidralacina y procainamida (49). Las reacciones adversas a sulfonamidas pueden ser más graves para los acetiladores lentos (50).

En cuanto a las reacciones adversas por AINE, se ha sugerido que la hemorragia gastrointestinal por AINE podría estar relacionada con dos polimorfismos de citocromo P₄₅₀2C9 (51). En lo que se refiere a la hipersensibilidad a AINE se ha descubierto unos cuantos polimorfismos. En biopsias de pacientes con asma inducido por aspirina, se ha detectado una sobreexpresión de leucotrieno C4 sintetasa. Este hecho podría explicarse por un polimorfismo del gen en la región promotora de esta enzima (52). Un estudio japonés demostró que el polimorfismo del gen promotor -1993T>C en el gen TBX21 que codifica para T-bet, un factor de transcripción asociado al riesgo de padecer asma inducido por aspirina.

Recientemente se ha descrito la posible existencia de alergia familiar a fármacos (53). Un 25,6% de adolescentes cuyos padres habían sufrido una reacción alérgica a antibióticos, experimentó una reacción alérgica a un antimicrobiano,

mientras que sólo tuvo una reacción alérgica el 1,7% de adolescentes con padres que no reaccionaban a los antibióticos.

c.- Atopia.

El papel de la atopia es aún objeto de debate, pero no parece ser un factor de riesgo importante (54). La influencia de la atopia puede, sin embargo, depender del fármaco en cuestión. Es por ello que la atopia es un factor de riesgo en la hipersensibilidad AINE, especialmente cuando las reacciones cutáneas están presentes (55).

Aunque la atopia no predispone al desarrollo de hipersensibilidad a fármacos mediada por IgE, parece ser un factor de riesgo de reacciones más graves, una vez tiene lugar la sensibilización, especialmente, en pacientes asmáticos (39).

Los pacientes con antecedentes de rinitis alérgica, asma o dermatitis atópica no tienen un riesgo mayor de sensibilizarse a fármacos que la población general (1)(39). Sin embargo, parece que los pacientes atópicos tienen mayor probabilidad de desarrollar reacciones pseudoalérgicas, sobre todo, con los medios de contraste radiológico (4).

c.- Reacciones anteriores a fármacos.

Sin duda, el factor de riesgo más importante son los antecedentes de reacción de hipersensibilidad previa a un fármaco (1). Sin embargo, la hipersensibilidad al fármaco puede no persistir de forma indefinida. Está bien establecido que, después de una reacción alérgica a la penicilina, la vida media de los anticuerpos IgE antipeniciloil en suero abarca desde 55 días hasta un intervalo largo indeterminado que puede exceder los 2.000 días (39). Se estima que diez años después de una reacción de tipo inmediato a la penicilina, sólo un 20% de los individuos mantiene unas pruebas cutáneas positivas frente a los determinantes de la penicilina.

Puede haber sensibilización cruzada entre fármacos. Los pacientes que han demostrado hipersensibilidad a fármacos en el pasado parecen tener más tendencia a sensibilizarse a nuevos fármacos. Los pacientes alérgicos a la penicilina tienen un riesgo 10 veces mayor de reaccionar a fármacos antimicrobianos no B-lactámicos

(56)(57). En niños con antecedentes de múltiples sensibilidades a antibióticos, el 26% tuvo resultados positivos en las pruebas cutáneas a la penicilina (58).

d.- Enfermedades subyacentes.

La incidencia de reacciones alérgicas a medicamentos depende en parte de la existencia de enfermedades que alteren el metabolismo y la excreción de los mismos, como las enfermedades hepáticas y renales crónicas, si bien actúan probablemente potenciando los efectos tóxicos de los medicamentos más que favoreciendo la sensibilización (29).

Las erupciones maculopapulosas posteriores a la administración de aminopenicilinas tienen lugar con más frecuencia con las infecciones víricas por el virus de Epstein-Barr y en pacientes con leucemia linfática (59).

El VIH está asociada con un incremento en la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos, muchas de las cuales parecen ser de naturaleza alérgica (60). Un estudio retrospectivo que comparó la neumonía por pneumocystis carinii en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con una neumonía parecida en pacientes en otras condiciones de inmunosupresión, se observaron reacciones adversas a trimetoprim-sulfametoxazol en el 65% de los pacientes con SIDA en comparación con el 12% de los pacientes con otras enfermedades inmunosupresoras, lo cual sugiere que esta alteración pueda deberse a la infección por VIH (61).

El lupus eritematoso sistémico se asocia a una alta incidencia de exantemas por fármacos (62).

Las reacciones de hipersensibilidad a AINE se producen con frecuencia en población asmática (63).

Ventura describe que la hipersensibilidad a aspirina es un factor de riesgo en pacientes que han presentado reacciones inmediatas a glucocorticoides (64).

Algunos medicamentos pueden cambiar el riesgo y la gravedad de las reacciones al fármaco. Los pacientes tratados con bloqueantes B-adrenérgicos, incluso con la solución oftalmológica de maleato de timolol, pueden ser más susceptibles a anafilaxia inducidas por fármacos ser más resistentes, requiriendo más reposición de fluidos y posiblemente más adrenalina para superar el bloqueo B (65).

Por último, muchos factores pueden conjugarse entre sí para dar lugar a una reacción de alergia a fármacos: medicamentos (66), infecciones (67), ejercicio, alergia alimentaria (68), puede crear sinergias entre sí para desencadenar una reacción de hipersensibilidad o aumentar su gravedad (20).

1.5. Coste originado por las reacciones alérgicas a los medicamentos.

Existen pocos estudios llevados a cabo sobre el coste originado por la alergia a los medicamentos. Para ello hay que tener en cuenta no solo los costes directos (tratamiento de esa reacción, hospitalización y prolongación de la hospitalización), sino también los costes indirectos (baja por enfermedad, invalidez, y coste del tratamientos alternativo que suele ser más caros y más tóxicos que la primera línea de tratamiento (69).

Preston realizó un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel sobre el coste derivado de los antibióticos empleados en pacientes con supuesta alergia a penicilina en comparación con pacientes no alérgicos a penicilina. Durante la estancia en el hospital la media del coste de los antibióticos usados como alternativa en pacientes con supuesta alergia a penicilina fue un 63% mayor que en los controles (3).

Lee y col (70) realizaron un estudio retrospectivo para calcular la incidencia de alergia a penicilina en población hospitalizada y observó que 98 (39,7%) de 247 pacientes que referían alergia a penicilina y /o cefalosporina recibieron vancomicina. De forma similar, 53 de 247 pacientes que refería alergia a penicilina y /o cefalosporina recibieron levofloxacino.

En el estudio caso-control realizado por Classen y col (71) en el que se incluyeron 1580 casos y 20197 controles. Los pacientes que presentaron una reacción adversa por medicamento fueron hospitalizados durante 1,91 días más que los controles, lo que supuso un coste adicional de 2262 dólares por paciente.

En el estudio de Sastre y colaboradores (72), de los 505 pacientes hospitalizados en un día elegido al azar seleccionados para el estudio, 81 tenían historia de alergia a medicamentos. Los medicamentos implicados al comienzo del

estudio fueron: 31 (38%) antibióticos, 23 (28%) AINE, 15 (19%) medios de contraste iónico y 12 (15%) otros fármacos. En 6 casos los antibióticos betalactámicos se sustituyeron por quinolonas o vancomicina, y en otros 5 casos, los AINE se sustituyeron por coxibs o paracetamol. Los medicamentos alternativos incrementaron la media del gasto en 273,47 euros por paciente y día. De los 71 pacientes estudiados en profundidad, se confirmó el diagnóstico de alergia a medicamentos en solo 26 (32%) pacientes.

1.6. Clasificación clínica de las reacciones alérgicas a fármacos.

Una clasificación frecuentemente utilizada es la propuesta por Levine (73) y que divide las reacciones alérgicas en inmediatas, aceleradas y tardías.

Las *reacciones inmediatas* son aquellas que suceden en los minutos posteriores y a menudo incluyen reacciones de anafilaxia. Las *reacciones aceleradas*, son aquellas que tienen lugar de 1 hora a 3 días después de la exposición, se manifiestan, normalmente, con urticaria, angioedema y exantemas con fiebre. Las reacciones tardías aparecen a los tres días o más del inicio de la terapia con el fármaco y, normalmente, incluyen un grupo diverso de erupciones cutáneas, fiebre farmacológica y reacciones similares a las de la enfermedad del suero, y menos frecuentemente, reacciones hematológicas, pulmonares, hepáticas y renales, vasculitis y un estado similar al lupus eritematoso.

Actualmente estas reacciones se han simplificado en *reacciones inmediatas y no inmediatas* (29). Se llaman reacciones inmediatas aquellas que ocurren en la primera hora tras la administración del fármaco y que generalmente están mediadas por anticuerpos IgE (reacciones de hipersensibilidad de tipo I de la clasificación de Gell y Combs) y reacciones no inmediatas aquellas que aparecen a partir de la hora de la administración del fármaco y que incluirían las reacciones mediados por los otros mecanismos de hipersensibilidad especialmente las de tipo IV o mediadas por células T

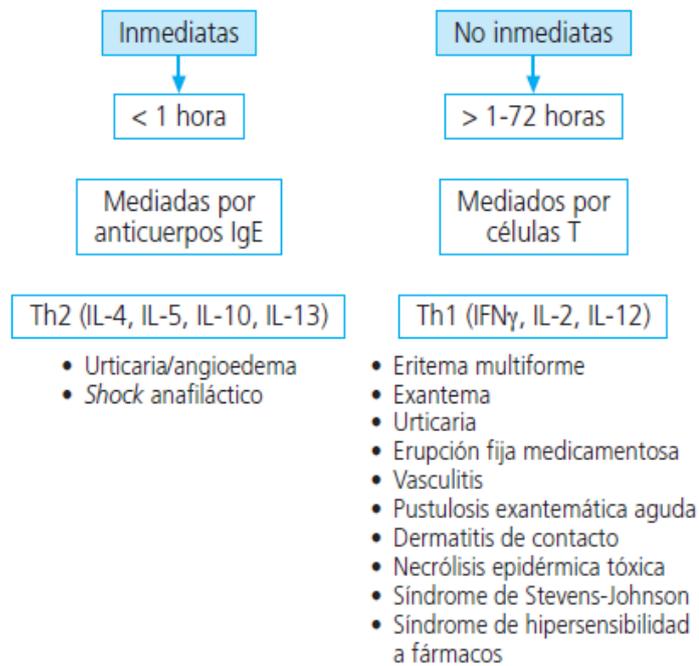


Figura 2. Clasificación clínica de las reacciones alérgicas medicamentosas. Pelaez, Dávila. Tratado de Alergología. (42)

1.7. Manifestaciones clínicas por órganos y sistemas de la alergia a los fármacos.

En la tabla 1 (1) se proporciona una visión general de la clasificación clínica, basada en los sistemas de órganos implicados, participación generalizada multisistémica y respuestas predominantemente específicas de órgano.

Tabla 1. MANIFESTACIONES CLÍNICA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS

A. REACCIONES SISTÉMICAS:

- Anafilaxia.
- Fiebre medicamentosa
- Enfermedad del suero
- Vasculitis por hipersensibilidad
- Reacciones similares al LES
- Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos o DRESS.

B. REACCIONES ORGANO-ESPECÍFICAS:

B.1. Manifestaciones cutáneas:

Frecuentes

- Erupción exantemática o morbiliforme
- Urticaria y angioedema
- Dermatitis de contacto alérgica/dermatitis de contacto sistémica

Menos frecuentes

- Exantema fijo medicamentoso
- Dermatitis exfoliativa generalizada (eritrodermia)
- Fotosensibilidad
- Eritema multiforme

Infrecuentes

- Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
- Pustulosis exantemática generalizada
- Erupciones purpúricas
- Eritema nudoso

B.2. Manifestaciones hematológicas:

- Eosinofilia
- Trombocitopenia
- Neutropenia
- Anemia hemolítica

B.3. Manifestaciones hepáticas:

- Colestasis
- Daño hepatocelular
- Patrón mixto

B.4. Manifestaciones respiratorias:

- Broncoespasmo
- Infiltrados pulmonares
- Fibrosis pulmonar

B.5. Manifestaciones renales:

- Nefritis intersticial aguda
- Glomerulonefritis. Síndrome nefrótico.

B.6. Manifestaciones cardiológicas:

- Miocarditis por hipersensibilidad
- Isquemia miocárdica

B.7. Manifestaciones neurológicas.

Tabla 1. Clasificación clínica de las reacciones alérgicas a fármacos. Patterson. Enfermedades alérgicas. 2011.(1)

A continuación se comentan cada una de estas entidades clínicas, incluyendo una lista de los fármacos más frecuentemente implicados.

A. REACCIONES SISTÉMICAS.**A.1. Reacciones generalizadas inmediatas: anafilaxia y reacciones anafilactoides.**

Greenberger (74) usó el término de reacciones inmediatas generalizadas para subrayar el hecho de que muchas no están mediadas por IgE.

La anafilaxia (75) es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

1. Inicio agudo (minutos u horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (urticaria, eritema, flushing, edema) junto con al menos uno de los siguientes:

- Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, ↓FEM, hipoxemia).
 - Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia).
2. Aparición rápida (minutos u horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:
- Afectación de piel y/o mucosas.
 - Compromiso respiratorio.
 - Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica.
 - Síntomas gastrointestinales persistentes.
3. Disminución de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:
- Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso de PAS>30%.
 - Adultos: PAS<90mmHg o descenso >30% sobre la basal.

Los antibióticos b-lactámicos, en particular, la penicilina, son las causas más comunes de anafilaxia inducida por fármacos (97).

En la tabla 2 se resumen los fármacos asociados más frecuentemente con las reacciones inmediatas generalizadas.

Tabla 2. FÁRMACOS RESPONSABLES DE REACCIONES INMEDIATAS GENERALIZADAS

Anafilaxia (mediada por IgE)

Antibiótico B-lactámico

Extractos de alérgenos

Antisuero heterólogo

Insulina

Vacunas (basadas en huevo)

Estreptocinasa

Quimopapaína

L-Asparaginasa

Cisplatino

Carboplatino

Látex

Reacciones anafilactoides (independientes de IgE)

Radiocontraste

Aspirina

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Dextrano y hierro dextrano

Anestésicos

Inductores

Relajantes musculares

Protamina

Vancomicina

Ciprofloxacino

Paclitaxel (Taxol)

Tabla 2. Fármacos responsables de las reacciones inmediatas generalizadas. Patterson. Enfermedades alérgicas. 2011.(1)

A.2. Fiebre medicamentosa.

La fiebre es una reacción conocida de hipersensibilidad medicamentosa.

La fiebre medicamentosa puede ser la única manifestación de alergia a un fármaco, pero frecuentemente va unida a otros signos como erupciones, enzimas hepáticas elevadas y eosinofilia.

La característica más uniforme de la fiebre medicamentosa es la rápida desaparición de la misma, por lo general, en un plazo de 48-72 horas después de la retirada del compuesto causante.

Diagnóstico: se realiza por exclusión (76), es decir, se confirma con ensayo terapéutico, suspendiendo la medicación o sustituyéndola por otra.

Las autopsias de pacientes que murieron durante la fiebre medicamentosa indican arteritis y necrosis focal en muchos órganos, como miocardio, pulmón e hígado.

A.3. Enfermedad del suero.

Patogenia: Se trata de una enfermedad de hipersensibilidad a fármacos, producida cuando se depositan en los vasos sanguíneos grandes cantidades de complejos inmunes circulantes (compuestos antígeno-anticuerpo). Estos depósitos activan al sistema de complemento, y los productos de complemento generados inducen liberación de mediadores de los mastocitos y atraen neutrófilos a las paredes vasculares, los cuales liberan enzimas destructoras y radicales libres derivados del oxígeno que dañan los vasos. Los antibióticos b-lactámicos están considerados como la causa no serológica más común de reacciones parecidas a la enfermedad del suero

Sintomatología: Comienza normalmente de 6 a 21 días después de la administración del fármaco causante. Las manifestaciones clínicas son fiebre y malestar, erupciones cutáneas, síntomas en las articulaciones y linfadenopatías.

Diagnóstico: se realiza según la sintomatología, aunque algunos hallazgos de laboratorio sirven para su confirmación, como los valores del complemento hemolítico

total (CH50) y de componentes específicos del complemento (C3), que pueden estar reducidos, y la velocidad de sedimentación globular, elevada.

Pronóstico: de completa recuperación es excelente. Los síntomas pueden ser leves, y durar sólo unos días, o bastante graves, persistiendo durante varias semanas o más.

A.4. Lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF).

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO(77)

Para decir que una persona tiene LES se requiere que reúna 4 ó más de estos 11 criterios en serie o simultáneamente, durante cualquiera de los periodos de observación.

1. RASH MALAR. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. RASH DISCOIDE. Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
3. FOTOSENSIBILIDAD. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. ULCERAS ORALES. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. ARTRITIS. No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:
 - hipersensibilidad al tacto dolor a la presión
 - hinchazón
 - derrame articular.
6. SEROSITIS.

1. Pleuritis:

- Historia de dolor pleurítico, o
- roce pleural, o
- derrame pleural.

2. Pericarditis:

- Documentada por EKG, o
- roce pericárdico, o

- derrame pericárdico.

7. TRASTORNOS RENALES.

1. Proteinuria persistente. Mayor de 0,5 grs/día o mayor de 3 + si no se cuantifica, o
2. Cilindros celulares: Eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos.

8. TRASTORNOS NEUROLOGICOS.

1. Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o
2. Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.

9. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS.-

1. Anemia hemolítica con reticulocitosis, o
2. Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o
3. Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o
4. Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.

10. TRASTORNOS INMUNOLOGICOS.-

1. Células LE positivas, o
2. Anticuerpos anti DNA nativo, o
3. Anticuerpos anti Sm, o
4. Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:
 - por lo menos 6 meses consecutivos.
 - confirmadas por: inmovilización Treponema; FTA abs.
5. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. Un título anormal de Acs. Antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en Síndrome Lupus inducido.

El lupus medicamentoso se trata de un síndrome de ANA positivos que se acompañan de fiebre, malestar general, artritis o artralgias o mialgias intensas, serositis, eritema o cualquier combinación de éstas. Éste síndrome comienza durante el tratamiento con ciertos fármacos y sustancias biológicas; predomina en individuos de raza blanca, es más común en mujeres, rara vez daña a los riñones o el encéfalo, rara vez conlleva anti-dnsDNA, a menudo conlleva anticuerpos contra las histonas y

suele resolverse en un lapso de algunas semanas después de suspender el medicamento causal.

Los medicamentos asociados a esta entidad son: hidralacina, sulfadiacina, procainamida, isoniacida, clorpromacina, metildopa, quinidina, minociclina, anticonvulsivos, b-bloqueantes, antitiroideos, penicilamina, sulfasalacina, litio, infliximab y etanercept.

Por lo general los ANA preceden a los síntomas, pero muchos de los fármacos antes mencionados inducen la formación de ANA en pacientes que jamás manifiestan síntomas de lupus medicamentoso. Conviene realizar un análisis de ANA a la primera indicación o síntoma sugestivo y utilizar los resultados de la prueba para decidir si se debe suspender el medicamento sospechoso (78).

A.5. Vasculitis por hipersensibilidad.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD (79)

1. Edad de comienzo de la enfermedad mayor de 16 años. Desarrollo de los síntomas después de los 16 años.
2. Medicación al comienzo de la enfermedad. La medicación tomada al principio de los síntomas puede que haya sido un factor precipitante.
3. Púrpura palpable. Rash purpúrico ligeramente elevado en una o más áreas de la piel que no palidece a la presión y no está relacionado con trombocitopenia.
4. Rash maculopapular. Lesiones de varios tamaños planas o elevadas en una o más áreas de la piel.
5. Biopsia incluyendo arteriola y venula. Cambios histológicos demostrando granulocitos en localización peri o extravascular. Para decir que un paciente tiene Vasculitis por Hipersensibilidad deben estar presentes 3 de estos 5 criterios.

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia son diuréticos, penicilina, sulfonamidas, tiorucilos, hidantoínas, yoduros y alopurinol.

El diagnóstico se establece por biopsia y el pronóstico es excelente y la eliminación del compuesto culpable, en caso de existir, normalmente, basta como terapia.

A.6. Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos o DRESS (Drug Rash, Eosinophilia and Systemic Symptoms).

El síndrome de hipersensibilidad o DRESS primariamente descrito para los anticonvulsivantes, es un síndrome raro, a veces severo, que se presenta como fiebre y erupción cutánea con eosinofilia, como principales síntomas, aunque pueden aparecer adenopatías, edema facial, leucocitosis, hepatitis o nefritis. La afectación de mucosas es rara. Presenta una mortalidad de menos del 10%, excepto que se presente con hepatitis, que puede alcanzar más del 30% (80). Sin embargo, la mayoría se recupera sin secuelas en 2-3 semanas de retirar el fármaco. Los medicamentos implicados con mayor frecuencia son los anticonvulsivantes, alopurinol, minocilina, sulfonamidas y antirretrovirales como abacavir (81). Existe una fuerte asociación entre el síndrome de hipersensibilidad por abacavir y el alelo HLA-B5701 encontrado en población caucasiana pero no en población africana (45)(82)

El diagnóstico se confirma con la presencia de 5 criterios (83):

- 1.Exantema maculopapular desarrollado en más de 3 semanas después del inicio del tratamiento con un número limitado de fármacos.
- 2.Linfadenopatía.
- 3.Fiebre (>38°C)
- 4.Leucocitosis (>10×10⁹/L).
 - a. Linfocitosis atípica.
 - b. Eosinofilia
- 5.Hepatitis (ALT>100 UI/L).
- 6.Reactivación de VHH-6.

B. REACCIONES ÓRGANO ESPECÍFICAS.

B.1. Manifestaciones dermatológicas.

Las erupciones cutáneas son las manifestaciones más frecuentes de reacciones alérgicas a medicamentos y ocurren en el 2-3% de los pacientes hospitalizados (84).

Entre los medicamentos implicados se incluyen los antibióticos b-lactámicos (sobre todo, ampicilina y amoxicilina) las sulfonamidas, AINE, anticonvulsivos y depresores del sistema nervioso central (85).

La mayor parte tienen gravedad leve o moderada, a menudo, remiten a los pocos días y no plantean ninguna amenaza para la vida. En raras ocasiones, estas erupciones pueden ser graves o incluso poner en riesgo la vida, por ejemplo, SJS u NET.

Algunas de las características más típicas de la erupción inducida por fármacos es el inicio agudo (1 a 2 semanas después de la exposición al fármaco), la distribución simétrica, la participación torácica predominante, la coloración brillante y el prurito.

B.1-1. Erupciones exantemáticas o morbiliformes.

Los exantemas o erupciones morbiliformes son las erupciones más frecuentes inducidas por fármacos y son difíciles de distinguir de los exantemas víricos. La erupción puede ser principalmente eritematosa, maculopapular o morbiliforme (parecida al sarampión), y a menudo empieza en el tronco o en áreas de presión, por ejemplo, en la espalda de los pacientes encamados. El prurito es variable o mínimo. Ocasionalmente, el prurito puede ser un síntoma inicial, que precede al desarrollo de las manifestaciones cutáneas. Por lo general, esta erupción inducida por fármacos aparece a lo largo de la semana siguiente del inicio del tratamiento. Son reacciones no inmediatas producidas con más frecuencia por antibióticos betalactámicos, particularmente durante el tratamiento con amoxicilina (86).

Las infecciones víricas son reconocidos cofactores que participan en la formación de una erupción exantemática debido a antibióticos betalactámicos. Entre 10 y 100% de los pacientes que reciben aminopenicilinas durante una infección por virus Epstein-Barr desarrolla exantema maculopapular. Este fenómeno puede

también ocurrir con virus herpes simple, citomegalovirus, VIH y probablemente otras muchas infecciones virales. Los mecanismos implicados en la patogénesis incluyen un fracaso en la tolerancia de la inmunidad, intensificación de la respuesta inmune y/o alteración del metabolismo del fármaco (87)(88). En muchos casos, la infección por VEB asociado al exantema por amoxicilina es reversible y los pacientes toleran antibióticos después de haber pasado la reacción. Sin embargo, en otros pacientes, la reexposición puede inducir la reacción nuevamente (89).



Figura 3. Exantema morbiliforme.

B.1-2. Urticaria y angioedema.

La urticaria (90) es una de las dermatosis más frecuentes (afecta al 15-20% de la población) consistente en una reacción vascular cutánea que cursa con vasodilatación local y aumento de permeabilidad con el consiguiente edema tisular. En la urticaria se afecta la dermis superficial y se producen lesiones papulares (habones) evanescentes con prurito, y en el angioedema se afecta la dermis profunda y el tejido subcutáneo, y se produce tumefacción localizada sin prurito o siendo escaso.



Figura 4. Angioedema.

Figura 5. Urticaria.

Un estudio indicó que los antibióticos b-lactámicos (por un mecanismo alérgico) eran responsables de un tercio de las urticarias inducidas por fármacos y los AINE (por un mecanismo pseudoalérgico) explicaban el otro tercio (91).

El angioedema se asocia a menudo con la urticaria, pero puede darse aisladamente. Normalmente el angioedema afecta a la cara y a los tejidos orofaríngeos y puede causar obstrucción aguda de las vías aéreas, haciendo necesaria una intervención de emergencia.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son responsables de la mayor parte de los casos de angioedema que requieren hospitalización (92).

B.1-3. Dermatitis de contacto alérgica/dermatitis de contacto sistémica.

Es una reacción inflamatoria de la piel producida por el contacto directo con agentes externos. En el caso de los medicamentos tópicos, la mayoría de las veces afecta en particular a pacientes con dermatitis eczematosa debida a otras causas y a individuos con otras dermatosis (especialmente, dermatitis de estasis y úlceras en las piernas); más raramente, es una enfermedad ocupacional en trabajadores del medio hospitalario, empleados de la industria farmacéutica o veterinarios.

Los pacientes con riesgo elevado de dermatitis alérgica de contacto son aquellos con dermatitis por estasis, úlceras en la pierna, dermatitis perianal y eccema en las manos(93). Algunos de los responsables más comunes son neomicina, benzocaína y etilendiamina. Otros sensibilizantes menos comunes son los ésteres de

parabeno, el timerosal, los antihistamínicos, la bacitracina y, en pocas ocasiones, las cremas de sol y los corticoides de uso tópico (94).



Figura 6. Dermatitis de contacto.

B.1-4. Exantema fijo medicamentoso.

La erupción o exantema fijo por medicamentos es un eccema numular que recurre en el mismo lugar cuando se reexpone al medicamento. A diferencia de la mayor parte de las dermatosis inducidas por medicamentos, las erupciones fijas se consideran patognomónicas de hipersensibilidad medicamentosa. La lesión habitual empieza con edema, seguido de eritema, que luego se oscurece tomando un color rojo-vinoso.



Figura 7. Exantema fijo medicamentoso.

El tiempo desde la reexposición al fármaco hasta la aparición de los síntomas oscila entre 30 minutos y 8 horas. Las lesiones únicas o múltiples suelen remitir en 2 ó 3 semanas después de dejar el medicamento, aunque suelen dejar una hiperpigmentación más duradera de la zona. Los fármacos implicados con más frecuencia son las sulfonamidas, tetraciclinas, antiinflamatorios no esteroideos y aminopenicilinas (95).

B.1-5. Dermatitis exfoliativa generalizada (eritrodermia).

La dermatitis exfoliativa es una enfermedad cutánea grave y potencialmente peligrosa para la vida, que se caracteriza por eritema, descamación, fiebre y pérdida de fluido. Frecuentemente se desarrolla una infección secundaria y, en ocasiones, puede haber glomerulonefritis. Las víctimas más frecuentes son ancianos o pacientes debilitados.

La eritrodermia puede ser una complicación de otros trastornos preexistentes (psoriasis, dermatitis seborreica, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), linfomas, leucemias y otras neoplasias malignas o reacciones medicamentosas.

Los medicamentos implicados con más frecuencia son sulfonamidas, penicilina, barbitúrico, carbamacepina, fenitoína, fenilbutazona, alopurinol y sales de oro(96).

B.1-6. Fotosensibilidad.

Las reacciones de fotosensibilidad se producen por la interacción entre un fármaco presente en la piel y la energía de la luz. El fármaco puede administrarse por vía tópica, oral o parenteral, Aunque, normalmente, se requiere luz solar directa, la luz filtrada o artificial puede producir reacciones. La erupción se limita a las áreas expuestas a la luz, como la cara, el área V del cuello, los antebrazos y el dorso de las manos.

La fotosensibilidad puede ser un fenómeno fototóxico no inmunológico y, con menos frecuencia, una reacción fotoalérgica inmunológica.

Las reacciones fototóxicas no son inmunológicas, afectando a un número significativo de pacientes en la primera exposición cuando existe una concentración

del fármaco y una exposición solar adecuadas. El fármaco absorbe la luz y esta energía oxidativa se transfiere a los tejidos, provocando el daño. Clínicamente la reacción se asemeja a una quemadura solar exagerada, con eritema y posterior descamación, que aparece pocas horas después de una exposición solar relativamente corta. La mayoría de las reacciones, se evitan si la luz se filtra a través de una ventana ordinaria de cristal. La tetraciclina, las fluoroquinolonas y la amiodarona son algunos de los muchos compuestos implicados (97).

Las reacciones fotoalérgicas son producidas por medicamentos tópicos y, con menor frecuencia, tras su administración sistémica. Generalmente tienen una morfología ecematosas, imitando una dermatitis de contacto. En este caso, la energía lumínica presumiblemente altera el fármaco formando metabolitos reactivos que se combinan con proteínas cutáneas para formar un antígeno completo, frente al cual se dirige una respuesta inmunológica mediada por células T. Afecta sólo a un pequeño número de pacientes. No ocurren con la primera exposición, precisando un periodo previo de sensibilización de días o meses. La concentración del fármaco necesaria puede ser muy pequeña. Existe reactividad cruzada con otras sustancias relacionadas antigénicamente. Pueden afectarse también a zonas no fotoexpuestas. La reacción puede recurrir durante un periodo de días o meses tras exposición solar, sin continuar la administración del fármaco. No se pueden prevenir aunque la luz se filtre a través de un cristal. Pueden diagnosticarse mediante prueba de fotoparche. Los fármacos implicados con más frecuencia son los diuréticos, AINE, y fluorquinolonas. El ketoprofeno es la causa más frecuente de dermatitis de contacto fotoalérgica(98).

B.1-7. Eritema multiforme.

El eritema multiforme es una reacción aguda, muco-cutánea, con aparición de lesiones de distintas formas. Típicamente aparece una erupción maculopapular y lesiones características en diana, eritematosas con centro más claro, de predominio en extremidades, con escasa afectación del tronco y, generalmente, sin lesiones en cuero cabelludo o cara. Puede haber una mínima afectación de mucosa oral. Este cuadro es autolimitado y se resuelve en 2-4 semanas, sin cicatrices o atrofiaciones cutáneas. Esta causado la mayoría de las veces por infecciones del virus herpes simple y, menos

frecuentemente, de micoplasmas(99). Cuando el eritema multiforme es inducido por medicamentos, suele progresar a la forma más severa, conocida como síndrome de Stevens-Jonson (SJS), que algunos autores colocan junto a Necrólisis epidérmica tóxica (TEN).



Figura 8. Eritema multiforme.

B.1-8. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Muchos autores consideran el SSJ y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) como variantes de la gravedad de la misma enfermedad causada por fármacos (80)(100)(101). En el SSJ, el despegamiento de la epidermis afecta a menos del 10% de la superficie corporal total y en la NET a más del 30%. Además de las reacciones por medicamentos, otras causas incluyen agentes químicos, neumonía por Mycoplasma, infecciones virales e inmunización.

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es un cuadro grave. Su incidencia es de 1-2 casos por millón de habitantes al año (80).La aparición de las lesiones cutáneas suele estar precedida en 2-3 días por fiebre, cefalea, artromialgias, náuseas y malestar general. La implicación de mucosas es casi constante (90% de los casos), con lesiones erosivas dolorosas y costras en cualquier superficie mucosa. El 85% de los pacientes desarrollan lesiones conjuntivales, desde hiperemia hasta formación de pseudomembranas. Pueden aparecer importantes complicaciones, como la queratitis

seca, erosiones corneales, uveítis o incluso perforación bulbar. También puede afectarse el epitelio traqueobronquial o gastrointestinal y, con menor frecuencia, la mucosa nasal, anorrectal, vulvovaginal o uretral. La neutropenia sugiere mal pronóstico. No existe eosinofilia. Suele mejorar en unas 6 semanas. La mortalidad es del 10%, siendo la sepsis la principal causa. Los fármacos asociados con mayor frecuencia son: sulfamidas, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína), barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, alopurinol, aminopenicilinas y nevirapina. Los síntomas comienzan típicamente 1-3 semanas después de iniciar el tratamiento.

La NET o síndrome de Lyell es un cuadro infrecuente (0,4- 1,2 casos por millón de personas y año) (52), fulminante y potencialmente mortal. En este caso, aparecen lesiones ampollosas flácidas que se extienden con la presión y confluyen provocando un despegamiento en sábana de la epidermis, dejando al descubierto una dermis eritematosa con aspecto de escaldadura. Existe signo de Nikolsky positivo (despegamiento de la epidermis con la presión lateral) en las áreas eritematosas. En otras zonas persiste una epidermis pálida necrótica. La afectación de mucosas y sistémica es similar a la del síndrome de Stevens-Johnson. Quedan secuelas oculares en el 35% de los pacientes que sobreviven. La regeneración de la epidermis generalmente lleva 3 semanas, duración típica del ingreso hospitalario. Las complicaciones de la NET son similares a las de los grandes quemados, con desequilibrios hidroelectrolíticos e insuficiencia renal prerrenal. La sobreinfección bacteriana de la piel y una inmunidad disminuida aumentan el riesgo de sepsis. Puede desarrollarse una neumonitis intersticial difusa que lleve a un síndrome de distrés respiratorio del adulto. La mortalidad es del 30%(33), principalmente por sepsis o afectación pulmonar. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de la piel escaldada estafilocócico (afecta a niños y responde al tratamiento antibiótico), la dermatitis exfoliativa generalizada, la pustulosis exantemática generalizada aguda y las enfermedades ampollares autoinmunitarias. La biopsia cutánea muestra necrosis de la epidermis en todo su espesor. Es característica la escasez o ausencia de infiltrado inflamatorio en la dermis papilar. Existe una fuerte asociación con fármacos específicos en un 80% de los casos (los mismos que en el SSJ).



Figura 9. Necrolisis epidérmica tóxica.

B.1-9. Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

La PEAG es una erupción aguda con numerosas pústulas pequeñas (menos de 5 mm), estériles, que aparece con fiebre y neutrofilia (recuentos periféricos de más de $7 \times 10^3/\text{mcl}$). Las pústulas son intraepidérmicas y aparecen sobre una base eritematosa y edematosa. Frecuentemente, afectan al tronco, extremidades superiores y, sobre todo, a pliegues cutáneos del cuello, axila e ingle. Es frecuente la coexistencia de insuficiencia renal transitoria e hipocalcemia(102). La PEAG puede ser distinguida histológicamente de la psoriasis pustular(103). Se debe frecuentemente a hipersensibilidad a fármacos, siendo los antibióticos, en particular, las aminopenicilinas y diltiazem, los implicados con más frecuencia (100). Es una enfermedad autolimitada, con erupciones cutáneas que se producen poco después de que la medicación sea administrada por primera vez (menos de 2 días). Va seguida de descamación superficial y resolución espontánea en menos de 15 días (103).

B.1-10. Erupciones purpúricas.

La púrpura medicamentosa se produce por extravasación sanguínea en la dermis como resultado de una trombocitopenia o de una lesión vascular. Éstas pueden deberse a un mecanismo no inmunológico (alteraciones de la coagulación por fármacos anticoagulantes, alteración de la función plaquetaria por ácido valproico, fragilidad vascular por corticoides, depresión de médula ósea por quimioterápicos) o a un mecanismo inmunológico. La trombocitopenia inmunológica ocurre por unión del

fármaco a las plaquetas y puede estar mediada por inmunocomplejos y activación del complemento o por mecanismo de citotoxicidad. Los fármacos más implicados son la heparina, los AINE, la quinina, la clorotiazida y el cotrimoxazol (104).

También se ha descrito la púrpura simple o púrpura pigmentada no trombocitopénica en relación con las pirazonas, aspirina, sulfonamidas, barbitúricos, sales de oro, bromisal, cabromal, meprobamato, cumarínicos, antihistamínicos, yoduros y carbamacepina. El mecanismo se desconoce. Se caracteriza por una típica erupción simétrica, localizada en partes declives (pies, tobillos y parte baja de las piernas) con posterior extensión ascendente. Generalmente, no se afectan ni la cara ni el cuello. Son máculas pequeñas bien delimitadas de color rojo parduzco, que no blanquean a la presión y con frecuencia son pruriginosas. Dejan hiperpigmentación residual.

B.1-11. Eritema nudoso.

Es una paniculitis caracterizada por la aparición de nódulos o placas eritematosas calientes, simétricas, dolorosas y bilaterales, localizadas preferentemente en zonas pretibiales. A medida que evolucionan se tornan violáceas, semejando característicamente un hematoma en involución. No se ulceran ni supuran. Se resuelven en días, o varias semanas, sin atrofia ni cicatriz residual. Habitualmente se acompañan de fiebre, malestar general y artralgias. Ocurre en asociación con infecciones estreptocócicas, tuberculosis, lepra, infecciones fúngicas profundas, linfogranuloma venéreo, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y neoplasias. La asociación con fármacos (sulfamidas, anticonceptivos orales, compuestos yodados o bromados) es poco frecuente por lo que siempre hay que descartar otras entidades. Incluso existe polémica sobre si la asociación con fármacos es causal o coincidente (105).



Figura 10. Eritema nudoso.

B.2. MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS:

B.2-1. Eosinofilia.

La inducción de eosinofilia (más de 450 eosinófilos/ μ L de sangre) por los fármacos puede ocurrir con o sin otras manifestaciones clínicas. En la mayoría de los casos de eosinofilia inducida por medicamentos, el mecanismo es desconocido. Aunque la aparición de eosinofilia aislada no es indicativa de que se deba suspender el medicamento, sí requiere una observación más detenida. La incidencia global es menor del 0,1%, excepto para algunos medicamentos, como las sales de oro, que producen eosinofilia en casi la mitad de los pacientes (106). Habitualmente, al retirar el medicamento, cesa la eosinofilia en menos de 2 semanas, sin progresar hacia eosinofilia crónica o síndrome hipereosinofílico. No obstante, se han descrito casos de afectación cardíaca por eosinofilia medicamentosa, de tipo crónico (107). De las eosinofilia producidas por la reciente utilización de citocinas específicas, cabe destacar el GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos), que estimula la eosinofilo-poyesis, o el G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos), que puede producir una verdadera eosinofilia tisular y sanguínea, o la administración de IL-2, que también puede producir eosinofilia a través de la producción de IL-5 (108).

B.2-2. Trombocitopenia.

De los mecanismos de producción de trombocitopenia inducida por medicamentos, el más frecuente es el de la actuación del medicamento como hapteno al unirse a una proteína plasmática para formar inmunocomplejos, que reaccionan con las plaquetas, produciendo trombocitopenia. Los inmunocomplejos activan el complemento y las plaquetas se destruyen en el proceso como espectadores inocentes. En este caso, el examen de médula ósea revela un número normal o aumentado de megacariocitos (108). El tratamiento incluye la retirada del medicamento sospechoso y la observación del número de plaquetas, que se suele recuperar, per se, en unas semanas, desapareciendo antes los signos clínicos de sangrado, como son las petequias difusas y la equimosis. La transfusión de plaquetas resulta inútil dada su rápida destrucción. La quinidina y la quinina son los mejores ejemplos de este mecanismo.

B.2-3. Neutropenia.

La mayor parte de los casos de neutropenia inducida por fármacos se deben a la supresión de la médula ósea, pero también pueden estar mediados por mecanismos inmunológicos (109). El proceso, por lo general, se desarrolla entre 6 y 10 días después del inicio de la terapia con el fármaco; la readministración del fármaco después de la recuperación puede causar un descenso audo de los granulocitos en 24-48 horas. Los pacientes desarrollan frecuentemente fiebre alta, escalofríos, artralgias y postración grave. Se desconoce el mecanismo inmunológico exacto por el que algunos fármacos inducen neutropenia. Aunque, ocasionalmente, han participado muchos fármacos, los que se observan más frecuentemente son sulfonamidas, sulfasalacina, propiltiouracilo, quinidina, procainamida, fenitoína, fenotiacinas, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas y oro. Después de la retirada del compuesto causante, la recuperación se produce, habitualmente, en 1-2 semanas, aunque puede requerir varias semanas o meses.

B.3-4. Anemia hemolítica.

La inducción de anemia hemolítica por la administración de medicamentos obedece a uno de los siguientes mecanismos: (a). hapteno-transportador (carrier);(b). inmunocomplejos y (c) autoinmunidad. La anemia inducida por medicamentos representa entre el 8 y el 18% de todas las anemias hemolíticas autoinmunes adquiridas (1).

El mecanismo de inmunocomplejos explica la mayoría de los casos. Algunos fármacos que participan en este mecanismo son quinidina, clorpropamida, nitrofurantoína, probenecida, rifampicina y estreptomicina.

La penicilina es el prototipo de fármaco que induce anemia hemolítica por el mecanismo de adsorción del hapteno (110) y la metildopa es la causa más frecuente de hemólisis autoinmune inducida por medicamentos (111).

B.3. MANIFESTACIONES HEPÁTICAS:

El hígado es especialmente vulnerable a las lesiones inducidas por fármacos porque desempeña un papel destacado en la biotransformación de fármacos a metabolitos reactivos potencialmente tóxicos. Las reacciones hepáticas inducidas por los medicamentos pueden imitar cualquier enfermedad hepatobiliar aguda o crónica.

B.3-1. Colestasis.

Se manifiesta con ictericia, elevación aislada de la fosfatasa alcalina, normalmente durante las cuatro primeras semanas de tratamiento. A veces se acompaña de erupciones cutáneas, fiebre y eosinofilia. Habitualmente, la recuperación suele durar semanas después de retirar el medicamento sospechoso y, sólo ocasionalmente, la colestasis se puede cronificar(146). El ejemplo típico es la fenotiazina, pero puede ocurrir con el estolato de eritromicina, clorpropamida, tolbutamida, imipramina, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, cotrimoxazol, clordiacépoído o troleandomicina, entre otros (1).

B.3-2. Daño hepatocelular.

Las reacciones hepatocelulares se caracterizan por elevación de las enzimas hepáticas, pudiendo inducir un fallo hepático fulminante. Puede haber necrosis zonal con el tetracloruro de carbono, esteatosis con las tetraciclinas, o necrosis difusa con la difenilhidantoína o la alfametildopa (112).

B.3-3. Patrón mixto.

También se han observado patrones mixtos de colestasis y daño hepatocelular, con elevación moderada de las enzimas y de la fosfatasa alcalina, apareciendo a veces ictericia, con la administración de vitamina A (113), nitrofurantoína (114) o triacetilolendomicina (115).

B.4. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS:

B.4-1. Broncoespasmo.

El broncoespasmo inducido por medicamentos, habitualmente, se produce en sujetos que tienen previamente asma. Cualquier ruta de administración del medicamento, inhalada, oral o parenteral, puede inducir broncoespasmo. El síndrome de la tríada de la Aspirina® o asma asociada a una intolerancia a los AINE es uno de los mejores ejemplos conocidos (115). La aspirina y los AINE, actuando como inhibidores de las enzimas prostaglandina sintetasas, pueden producir una sobreproducción de leucotrienos que ocasiona, además del broncoespasmo, urticaria, anafilaxia o exacerbaciones de la rinosinusitis en estos sujetos (116).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos, tanto por vía oral como por vía oftálmica, pueden inducir broncoespasmo en casi todos los pacientes con asma, a dosis suficientes (153).

En otros casos, la inhalación de ciertos medicamentos, como los antibióticos o el psyllium durante su manufacturación y preparación final, también pueden inducir broncoespasmo.

Además del angioedema, los IECA pueden producir tos crónica, que se puede confundir con un asma bronquial (117). Esto ocurre en el 25% de los pacientes que

toman estos medicamentos, generalmente en los primeros 2 meses de tratamiento, aunque algunas veces ocurre a lo largo del primer año. La tos se resuelve en una o 2 semanas tras la retirada del fármaco. La reintroducción de los IECA desencadena de nuevo los síntomas. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no suelen asociarse con este síndrome (118).

B.4-2. Infiltrados pulmonares.

Diversos medicamentos pueden producir infiltrados pulmonares con eosinofilia, especialmente los antibióticos y AINE (119), que se manifiestan por una clínica variable de tos, cefalea, malestar general, fiebre, rinitis, disnea, dolor torácico e incluso erupción maculopapular. La radiografía de tórax muestra infiltrados migratorios o difusos. Puede elevarse la IgE total. A veces los síntomas aparecen de forma insidiosa a lo largo de varios años de tratamiento, pudiendo aparecer pérdida de peso junto a los síntomas anteriores (120). Ocasionalmente, se puede acompañar de derrame pleural, especialmente con el dantrolene (121). El tratamiento con corticoides es efectivo en acelerar la recuperación pero, con la reintroducción del medicamento, aparecen los síntomas en menos de 48 horas, así como los infiltrados en los mismos lugares de origen.

B.4-3. Fibrosis pulmonar.

Algunos quimioterápicos citotóxicos, como la bleomicina o el metotrexato y las sales de oro, pueden producir una lenta pero progresiva neumonitis o fibrosis pulmonar, especialmente en pacientes con artritis reumatoide (98). El mecanismo de la fibrosis pulmonar crónica inducida por medicamentos es desconocido pero probablemente no inmunológico (122). La radiografía de tórax muestra infiltrados mixtos alvéolo-intersticiales, con predilección por los lóbulos superiores, y la histología muestra el mismo patrón que la de la propia artritis reumatoide, con afectación intersticial, siendo la retirada del medicamento y la resolución del cuadro el único método diagnóstico efectivo.

B.5. MANIFESTACIONES RENALES:

El riñón es especialmente vulnerable a la toxicidad inducida por fármacos porque recibe, transporta y concentra dentro de su parénquima diversas sustancias potencialmente tóxicas. Se puede producir necrosis tubular después del shock anafiláctico inducido por fármacos. La enfermedad renal inmune inducida por fármacos es rara, pero en ocasiones, se ha atribuido a la hipersensibilidad a fármacos, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y nefritis intersticial aguda.

B.5-1. Nefritis intersticial aguda.

Se debe sospechar una nefritis intersticial aguda (NIA) inducida por fármacos cuando la insuficiencia renal aguda se asocia con fiebre, erupción cutánea, artralgias, eosinofilia, proteinuria moderada, microhematuria y eosinofilia, que comienzan días o semanas después de inicio de la terapia.

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia en esta entidad son los antibióticos b-lactámicos (especialmente, meticilina), los AINE, la rifampicina, los derivados de la sulfonamida, captopril, alopurinol, metildopa, anticonvulsivos, cimetidina, ciprofloxacino y IBP.

La NIA inducida por AINE, normalmente se desarrolla después de varios meses de tratamiento en ancianos y se debe a proteinuria masiva y fallo renal rápidamente progresivo.

El pronóstico es excelente tras la suspensión del fármaco, con total recuperación a los 12 meses. Después de la recuperación, el fármaco causante o cualquiera que esté relacionado químicamente deberían ser evitados por la posibilidad de reactividad cruzada entre la meticilina y otros B-lactámicos o entre varios AINE.

B.5-2. Glomerulonefritis. Síndrome nefrótico.

El síndrome nefrótico inducido por fármacos se produce principalmente en procesos inmunológicos que causan glomerulonefritis membranosa. Frecuentemente, se asocia con metales pesados (sobre todo, sales de oro), captopril, heroína, AINE, penicilamina y probenecid, y, con menos frecuencia, con anticonvulsivos (mesantoína,

trimetadiona y parametadiona), sulfonilureas, litio, ampicilina, rifampina y metamizol (1).

B.6. MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS:

B.6-1. Miocarditis por hipersensibilidad.

Es una enfermedad inflamatoria del miocardio normalmente relacionada con la administración de fármacos (123). Entre los fármacos implicados se encuentran la metildopa, penicilinas y derivados, hidroclorotiazida, furosemida, digoxina, tetraciclina, aminofilina, fenitoína, benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos (124).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Su rápido diagnóstico es vital, siendo éste de sospecha; la presencia de signos y síntomas de hipersensibilidad (exantema cutáneo, fiebre, eosinofilia) y hallazgos cardiacos inespecíficos (cambios electrocardiográficos, taquicardia o elevación de enzimas cardiacas) sugieren esta entidad clínica(125).

La biopsia aporta el diagnóstico definitivo aunque, en más de la mitad de los casos, no se observan infiltrados por ser lesiones focales.

El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco implicado y, en algunos casos, en la administración de corticoides e inmunosupresores (126).

B.7. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS.

Las manifestaciones neurológicas con afectación del sistema nervioso central y del periférico, en el contexto de una reacción alérgica producida por fármacos, son poco frecuentes. Se han descrito manifestaciones neurológicas en la enfermedad del suero así como neuritis periférica asociada a la administración de colchicina, sales de oro, sulfonamidas y nitrofurantoína, aunque no se ha comprobado el mecanismo inmunológico implicado (1). Por otro lado, se han observado manifestaciones neurológicas post-vacunación, entre otras tras la administración de la vacuna DTP (difteria- tétanos-Pertussis)(127) y la del sarampión-paperas-rubéola (128). La clínica varía desde convulsiones, tanto febriles como afebriles, hasta encefalitis; esta última parece asemejar la encefalitis alérgica inducida en animales.

1.8. Evaluación de pacientes con sospecha de hipersensibilidad a fármacos.

La investigación y la identificación de un fármaco responsable de una reacción alérgica dependen de la evidencia circunstancial y de las habilidades clínicas del médico. Por lo general, no hay ninguna prueba absoluta de que un fármaco sea el causante real porque, con pocas excepciones, no hay métodos convencionales para el diagnóstico de los trastornos alérgicos, son poco exactos o son inseguros.

En la tabla 3 se hace un resumen de los métodos empleados para evaluar y diagnosticar las reacciones alérgicas a fármacos.

Tabla 3. MÉTODOS USADOS EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD POR FARMACOS	
Historia detallada	Considerar la posibilidad de hipersensibilidad Antecedentes completos de todos los fármacos tomados y cualquier reacción anterior Manifestaciones clínicas Coincidencia temporal
Ensayos in vivo	Pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas Pruebas epicutáneas Prueba de provocación
Ensayos in vitro	Anticuerpos IgE específicos del fármaco. TTL

Tabla 3. Métodos usados en la evaluación de pacientes con sospecha de hipersensibilidad por fármacos Patterson. Enfermedades alérgicas. 2011.(1)

1.8.1. Historia clínica detallada.

Para llegar a un buen diagnóstico es fundamental la realización de una historia clínica adecuada, que servirá para reconocer el tipo de reacción sospechosa y determinar la justificación de realizar el resto de las pruebas diagnósticas.

La historia clínica debe incluir un cuestionario en donde, además de detallar todas las enfermedades concurrentes, se determinen los siguientes elementos (Tabla 4)

Tabla 4. CUESTIONARIO DE LA HISTORIA CLÍNICA
<ul style="list-style-type: none">• Fármaco o fármacos implicados.• Dosis y vía de administración.• Cuadro clínico que motivó su uso.• Síntomas durante la reacción alérgica.• Tratamiento efectuado durante la reacción.• Tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el inicio de los síntomas.• Tolerancia previa del fármaco.• Fármacos tolerados con posterioridad.• Historia de reacciones a medicamentos anteriores.• Intervalo de tiempo entre la reacción alérgica y el estudio alergológico.

Tabla 4. Cuestionario de la historia clínica. Patterson. Enfermedades alérgicas. 2011.(1)

La consideración más importante en la evaluación de una posible alergia a un fármaco es la sospecha de que un signo o síntoma sin explicación pueda deberse un fármaco que esté recibiendo actualmente el paciente. Los síntomas y signos generalmente indicadores de alergia a un fármaco, en contraposición a la reacción adversa no inmunológica, son la presencia de un periodo previo de sensibilización, el que pequeñas dosis del fármaco puedan producir la reacción alérgica y el que la sintomatología típica de la reacción alérgica, tal y como son la urticaria y la anafilaxia, suela aparecer inmediatamente tras la administración del fármaco o en caso de reacciones no inmediatas, durante las primeras 72 horas tras la administración del mismo (tabla5).

También es necesario conocer de los fármacos que producen habitualmente reacciones alérgicas (Tabla 6)

Tabla 5. CRITERIOS SUGERENTES DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS

1. Se producen sólo en un pequeño porcentaje de pacientes que reciben el fármaco y no pueden predecirse en estudios experimentales con animales.
2. Las manifestaciones clínicas no se parecen a las acciones farmacológicas del fármaco.
3. Después de la sensibilización, incluso varios años después, la reacción puede desarrollarse rápidamente tras la nueva exposición al fármaco.
4. Reacciones como anafilaxia, urticaria, asma y otras, como erupciones cutáneas, fiebre, infiltraciones pulmonares, hepatitis, nefritis intersticial aguda, lupus, se han atribuido a mecanismos de hipersensibilidad.
5. La reacción puede ser reproducida por pequeñas dosis del fármaco.
6. Algunas veces se han identificado anticuerpos específicos del fármaco o linfocitos T que reaccionan con el fármaco o con alguno de sus metabolitos.
7. La reacción remite varios días después de la suspensión del fármaco.

Tabla 5. Criterios sugerentes de las reacciones alérgicas a fármacos. Patterson. Enfermedades alérgicas. 2011.(1)

Tabla 6. FÁRMACOS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN REACCIONES ALÉRGICAS POR FARMACOS

Aspirina y AINE	Medios de contraste radiológico
Antibiótico beta-lactámico	Antihipertensivos (IECA, metildopa)
Antituberculosos (Isoniacida, rifampicina)	Antiarrítmicos (procainamida, quinidina)
Nitrofuratos	Metales pesados (sales de oro)
Anticonvulsivos (carbamecepa)	Antiseros (antitoxinas, anticuerpos monoclonales)
Compuestos anestésicos (relajantes musculares, tiopental)	Extractos orgánicos (insulina, otras hormonas)
Alopurinol	Vacunas (derivadas del huevo)
Cisplatino	Látex
Tranquilizantes antipsicóticos	

Tabla 6. Fármacos frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas a fármacos. Patterson. Enfermedades alérgicas. 2011.(1)

1.8.2. Pruebas in vivo

Las pruebas in vivo para el diagnóstico de alergia a fármacos comprenden las pruebas cutáneas, que incluyen las pruebas intraepidérmicas (prick) y las pruebas intradérmicas, las pruebas epicutáneas en parche y la prueba de exposición controlada con el medicamento.

Las pruebas in vivo, aunque a menudo ofrecen desacuerdos en la evaluación de la hipersensibilidad a fármacos, son de gran utilidad porque muchas veces no se dispone de otras alternativas posibles previas a la prueba de exposición controlada con el fármaco sospechoso.

La mayoría de grupos y centros especializados en alergia a fármacos llevan a cabo las pruebas cutáneas tras un intervalo de tiempo mínimo de aproximadamente tres semanas pero no más de tres meses, si es posible (129).

Las reacciones alérgicas que se han estudiado con más detalle han sido las producidas por las penicilinas. Los trabajos dedicados al estudio de reacciones alérgicas a las penicilinas representan más del 50% de los realizados sobre reacciones alérgicas a fármacos, constituyendo su estudio el modelo más importante y el que mayor información proporciona para el estudio de las reacciones con base inmunológica a fármacos (130).

Las pruebas in vivo se aplican según el mecanismo fisiopatológico sospechado de la reacción de hipersensibilidad. En la alergia inmediata a los antibióticos betalactámicos, la reacción mediada por la IgE puede demostrarse mediante una prueba intraepidérmica o una prueba intradérmica positiva a los 20 minutos de su realización (131) (132). Por contra, las reacciones no inmediatas a los beta-lactámicos, manifestadas por síntomas cutáneos y que ocurren transcurrida más de una hora desde la administración del medicamento, están mediadas, a menudo, por células T. En estos casos, las pruebas epicutáneas en parche y/o las pruebas intradérmicas con lectura tardía ofrecen mayor rentabilidad (133).

1.8.2.A. Pruebas intraepidérmicas e intradérmicas.

a) *Procedimiento:*

La prueba intraepidérmica se realiza puncionando la piel de la cara volar del antebrazo con una lanceta, a través de la solución alérgica. Es una prueba fácil y segura, pero con una sensibilidad moderada-baja para reacciones alérgicas de tipo inmediata a los medicamentos (134)



Figura 11. Prueba intraepidérmica.

Si la prueba intraepidérmica es negativa, puede efectuarse la prueba intradérmica en la cara volar del antebrazo, aunque en regiones distintas a las anteriormente probadas en la prueba intraepidérmica. Las pruebas intradérmicas se llevan a cabo mediante la inyección de 0,02-0,05 mL del alérgeno. Esta prueba ofrece mayor sensibilidad, aunque menor especificidad, que la prueba intraepidérmica, aunque puede compartir con esta técnica la posibilidad del desarrollo de una reacción sistémica (urticaria y/o anafilaxia), especialmente en el caso de reacciones dependientes de la IgE (135)(136). Cabe destacar que las pruebas intradérmicas tiene un riesgo mayor que las intraepidérmicas y siempre debe de realizarse por personal entrenado en su realización e interpretación y en el tratamiento de reacciones alérgicas sistémicas.



Figura12. Prueba intradérmica.

Durante la realización de las pruebas cutáneas, el paciente no ha de presentar enfermedades infecciosas, fiebre ni reacciones inflamatorias, excepto si las pruebas son necesarias con urgencia. Asimismo, para realizar estas pruebas, es necesario el cese de la administración de ciertos fármacos (antihistamínicos, corticoides) (137).

b) Interpretación de los resultados:

La subsiguiente liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios que se produce en la piel tras el contacto antigénico induce una reacción inmediata y/o tardía consistente en eritema, pápula y/o infiltrado, que pueden medirse (138). La lectura debe realizarse tras 15-20 minutos si se analizan reacciones inmediatas y tras 6-24-72 horas en el caso de reacciones no inmediatas. En determinados casos seleccionados, se recomiendan otras lecturas adicionales.

Como criterio de positividad, empleado en el diagnóstico de alergia a la penicilina y utilizado para el resto de fármacos, las reacciones se consideran positivas cuando el tamaño de la pápula inicial incrementa el diámetro 3 milímetros o más a los 15-20 minutos, y está asociado con eritema.

Las reacciones tardías se documentan por el diámetro del eritema y de la pápula y/o infiltrado, así como por la descripción morfológica.

Pueden ocurrir reacciones falsamente positivas si la solución del fármaco está concentrada y es irritante para la piel, si el fármaco es histaminoliberador, como la codeína, o si la solución en la que se disuelve el fármaco no es fisiológica. Cuando no se conozcan las concentraciones y condiciones adecuadas para probar determinados

fármacos, deben efectuarse en controles para determinar una posible respuesta irritante o falsamente positiva.

En la práctica clínica diaria, una prueba cutánea positiva sugiere que el paciente puede tener un riesgo de una reacción mediada por la IgE si se administra el fármaco testado; sin embargo, una prueba cutánea negativa no elimina esa posibilidad (139). Los sujetos con historia de alergia a un fármaco pueden tener pruebas cutáneas negativas por diversas razones, entre las que se incluyen una respuesta IgE selectiva a un fármaco y/o metabolito no testado y la pérdida de la sensibilidad de las pruebas cutáneas debido a la evolución natural de la alergia a los fármacos. Sin embargo, la razón más común es la baja sensibilidad de las pruebas cutáneas, particularmente en los casos estudiados tras un periodo largo de tiempo desde que ocurrió la reacción (140).

Por todo ello, es muy importante tener en cuenta que el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción alérgica hasta la realización del estudio alergológico influye decisivamente en el resultado de las pruebas cutáneas, obteniéndose menores porcentajes de resultados positivos a medida que este intervalo de tiempo se incrementa. Los resultados pueden ser falsamente negativos pero, en algunas ocasiones, la repetición de las pruebas cutáneas al cabo de aproximadamente un mes puede poner de manifiesto alguna positividad. Se piensa que ello es debido a que las primeras pruebas cutáneas pudieron actuar como una dosis de recuerdo antigénico.

Las reacciones sistémicas inducidas por las pruebas cutáneas son raras pero existen, Para más seguridad, la prueba intraepidérmica debe ser negativa para realizar las pruebas intradérmicas, en las cuales se suele usar una dosis entre 100 y 1.000 veces menor que la utilizada en la prueba intraepidérmica. Esta aproximación previene la aparición de síntomas sistémicos, ya que hay un riesgo no despreciable (entre el 0,5 y el 17%) en su realización, sobre todo en pacientes con anafilaxia (141)(142).

1.8.2.B. Pruebas epicutáneas.

Las pruebas epicutáneas en parche (prueba del parche) son útiles en el diagnóstico de las dermatitis de contacto producidas por la aplicación tópica de fármacos, y también en reacciones cutáneas de tipo retardado inducidas por la administración sistémica del medicamento.

a) Procedimiento.

Las pruebas epicutáneas en parche consisten en aplicar de forma directa, o vehiculizado adecuadamente (p. ej., vaselina), y bajo oclusión, el medicamento que se va a testar, durante 2 días, leyéndose el resultado generalmente a las 48 y 96 horas tras su aplicación.

Las pruebas epicutáneas en parche se realizan sobre la piel de la espalda sana, no afectada ni tratada y limpiada previamente con alcohol; los alérgenos se cubren con un esparadrapo hipoalergénico. Previamente a la realización de estas pruebas, deben excluirse la existencia de reacciones de tipo inmediato mediante las técnicas adecuadas.

Las pruebas epicutáneas no deberían realizarse tras una exposición UV previa intensa, porque la reactividad de la piel suele estar disminuida. En estas pruebas también se aconseja la supresión previa de ciertos fármacos (antihistamínicos y glucocorticoides). Al igual que durante la realización de las pruebas cutáneas, el paciente ha de estar libre de infecciones, fiebre y/o reacciones inflamatorias durante la realización de la prueba.



Figura 13. Pruebas epicutáneas.

b) Interpretación de los resultados

La lectura debe realizarse al menos en dos tiempos consecutivos: a las 48 y 96 horas. Para algunos fármacos deben realizarse lecturas adicionales, incluso a los 7 días de la aplicación de los parches. Generalmente, se sugiere seguir la gradación preconizada por el Grupo de Investigación Internacional de Dermatitis de Contacto (ICDRG) para la valoración de los resultados (143).

Tabla 7. EXPRESIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LAS PRUEBAS EPICUTÁNEA EN PARCHES SEGÚN ICDRG.		
+	Reacción dudosa	Ligero eritema
+	Reacción positiva débil(no vesicular)	Eritema, infiltración, posibles pápulas
++	Reacción positiva fuerte (vesicular)	Eritema, infiltración, pápulas y vesículas
+++	Reacción positiva intensa	Extenso eritema, infiltración y vesículas coalescentes

Tabla 7. Expresión de los resultados según las pruebas epicutánea en parche según ICDRG. Pelaez, Dávila. Tratado de Alergología. (29)

Pueden obtenerse resultados falsos negativos debidos a que el fármaco testado no haya penetrado en la epidermis o que la concentración usada en el parche sea demasiado baja para inducir una reacción (144). Otra explicación puede ser que la reacción que ha presentado el paciente hubiera sido debida a uno de los metabolitos del fármaco, y no al fármaco en sí (145).

1.8.2.C. Interpretación de los resultados de las pruebas cutáneas.

En las reacciones de tipo inmediato, el valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas cutáneas es, generalmente, bajo. En cambio, en las reacciones no inmediatas, el VPN de la lectura tardía de las pruebas intradérmicas, así como de las pruebas epicutáneas en parche, parece ser bueno, ya que la mayoría de pacientes con un resultado negativo en estas pruebas toleran el fármaco (129). Esto puede deberse al hecho de que los metabolitos fisiológicos, más que el fármaco activo por sí mismo, son responsables de la reacción y porque muchos fármacos son haptenos, los cuales tienen que conjugarse con una proteína transportadora (carrier) antes de llegar a ser un alérgeno. Así, un resultado negativo en prueba cutánea y/o epicutánea frente a un fármaco, no descarta una alergia a ese medicamento.

Por el contrario, cuando se emplean técnicas y antígenos del fármaco apropiados, un resultado positivo en estas pruebas normalmente indica un diagnóstico de alergia al fármaco. El valor predictivo positivo (VPP) de las pruebas in vivo tiende a ser más alto (134). Tal y como ocurre con las pruebas cutáneas positivas con otros alérgenos, el resultado se debe interpretar junto con la historia clínica y los resultados de las pruebas in vitro, cuando se disponga de ellas. Cuando hay una reacción específica en las pruebas cutáneas, además de en la historia clínica, se le avisa al paciente para que evite el fármaco relevante y los fármacos relacionados.

En los centros interesados en la alergia a los fármacos y bajo estrictos protocolos de investigación, aún con pruebas cutáneas positivas confirman el diagnóstico con pruebas de exposición controlada, para ver la efectividad de las pruebas cutáneas, los falsos positivos o negativos que puedan dar así como el VPP y VPN para fármacos concretos y manifestaciones clínicas.

1.8.2.C. Pruebas de exposición controlada.

Una prueba de exposición controlada con un medicamento consiste en la administración controlada de un fármaco para diagnosticar, confirmar el diagnóstico o descartar alergia a ese fármaco.

Es el único método absoluto para establecer o excluir una relación etiológica entre la mayoría de los fármacos bajo sospecha y las manifestaciones clínicas.

Es imprescindible para su realización la autorización previa del paciente.

a) Indicaciones (146).

Básicamente, las pruebas de exposición controlada con fármacos pretenden conseguir alguno de los siguientes objetivos:

1.- Excluir hipersensibilidad en los pacientes con una historia no sugerente de alergia a los medicamentos y en los pacientes con sintomatología inespecífica: la historia no es sugestiva de hipersensibilidad a un fármaco (sin corresponder a un efecto secundario descrito para el fármaco), o bien la historia no resulta concluyente, con frecuencia porque la secuencia de presentación de síntomas y la ingestión del

fármaco no es la esperada, o bien concurren varios fármacos en la misma reacción, en cuyo caso es preciso comenzar con aquellos que con menor probabilidad puedan haber desencadenado la reacción; esta última posibilidad es la que suele presentarse con más frecuencia.

2.- Proveer de fármacos seguros en casos de probada hipersensibilidad. Se realiza una prueba de exposición con fármacos no relacionados farmacológica o estructuralmente con el fármaco imputado en la reacción.

3.- Exclusión de reactividad cruzada con fármacos relacionados con el que se es alérgico; por ejemplo: estudio de cefalosporinas en pacientes alérgicos a las aminopenicilinas, o bien búsqueda de alternativas en pacientes asmáticos con intolerancia a la aspirina.

4.- Establecer un firme diagnóstico en el caso de una historia sugestiva de hipersensibilidad con resultados no concluyentes o negativos en las pruebas alérgicas.

b) Contraindicaciones.

1.- En las gestantes, pacientes con gran riesgo debido a otras enfermedades (infección aguda, asma pobremente controlada, enfermedad cardíaca, hepática o renal grave, etc.) en los que la exposición podría dar lugar a una situación de difícil control médico. No obstante, se deben valorar excepciones según el caso.

2.- Provocación con fármacos en desuso, como la estreptomina o las sulfamidas (si bien este último grupo tiene una amplia indicación en pacientes VIH), o sustancias de validez dudosa.

3.- En caso de reacciones graves previas: vasculitis, dermatitis exfoliativas, síndromes cutáneos graves como eritema exudativo multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell, etc.

4.- En el exantema fijo medicamentoso puede plantearse la prueba de exposición, si bien habría que considerar la posibilidad de procesos evolutivos o que resultara un proceso difícil de distinguir de un Stevens-Johnson.

c) Procedimiento:

Según el grupo europeo ENDA (147):

Se realiza en una sala de pruebas, accesible a la llamada de urgencias, que debe contar con la infraestructura necesaria para el tratamiento de una reacción que pudiera ocurrir y para proporcionar comodidad al paciente durante el tiempo que dure la prueba.

El control inicial y la realización de la prueba recaen habitualmente en la enfermería, por lo que se requiere personal formado en el reconocimiento y manejo inicial de posibles reacciones.

El equipo médico, debe estar presente a lo largo de toda la prueba.

El fármaco con el que se va a trabajar debe estar preparado con antelación para que no haya contratiempos de preparación o falta de dosis.

d) Pauta administrada:

El comité de medicamentos de la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) (148), en el caso de una reacción inmediata, aconseja comenzar con una dosis entre 1:10.000 y 1:10 de la dosis terapéutica, aplicadas con un intervalo de tiempo de 30 minutos. Si la reacción fue tardía, la dosis de iniciación no debe ser superior a 1:100.

Las pautas de administración oral son las más utilizadas.

En el caso de exclusión de hipersensibilidad en historia clínica no sugestiva se comienza con un cuarto de la dosis terapéutica, cada 30-60 minutos aumentando a la mitad de la dosis y, finalmente, la dosis terapéutica. Si se quiere establecer un firme diagnóstico en una historia clínica sugestiva con pruebas previas no concluyentes se inicia con dosis bajas, habitualmente 1/10 de dosis terapéutica. En el caso de prever dosis inferiores, es preferible pasar a vía parenteral.

En ocasiones, puede resultar aconsejable continuar con la ingestión del fármaco en el domicilio del paciente según la posología habitual durante varios días consecutivos (149)(150), pautando medicación de rescate (antihistamínico oral y corticoide oral) por si se precisa.

e) Manejo de las reacciones presentadas tras la prueba de exposición controlada(151):

Cuando el paciente presenta síntomas, lo primero es suspender la prueba y, seguidamente, tratar al paciente.

Hay que valorar la posibilidad de síntomas inespecíficos y somatizaciones, que aparecen muchas veces en relación al estrés de la prueba.

Se deben objetivar los síntomas, valorando los pródromos de una reacción anafiláctica: prurito palmo-plantar, prurito inguinal, prurito en calota craneal, inyección conjuntival, tos seca persistente, etc.

Los datos de los cambios quedarán recogidos mediante la exploración física, la toma de constantes, espirometría, PEF y, en algunos casos, fotografías.

Ante la duda sobre la clínica inespecífica presentada y la posibilidad de síntomas subjetivos se debiera dar placebo. En algunas ocasiones, debido a la ansiedad que la prueba puede provocar en el paciente, se aconseja iniciar el estudio con placebo en la misma vía de administración.

Si el paciente presenta una reacción leve debe permanecer en observación dos horas tras recibir el tratamiento. Si la reacción es grave, es aconsejable hospitalizar al paciente por si aparece una reacción tardía. Al alta se le debe hacer un informe indicando lo ocurrido y el tratamiento con antihistamínicos, corticoides y/o broncodilatadores si fuera preciso.

f) Limitaciones del estudio

No todas las reacciones presentadas tras recibir tratamiento con un fármaco están mediadas por un mecanismo inmunológico.

Existen muchos factores que intervienen en la posibilidad de que un paciente presente una reacción o no, en la prueba de exposición. Pueden dar lugar a falsos positivos los síntomas psicológicos o los provocados por la enfermedad de base. En cambio, pueden llevar a un diagnóstico falsamente negativo los tratamientos con antihistamínicos o corticoides, cuando falta algún factor que coincidió en el momento de la reacción, una exposición o tiempo de observación corto, reacciones antiguas, dosis muy bajas y la posibilidad de que al pautar una posología muy lenta estemos realizando una desensibilización con la propia exposición.

g) Interpretación de las pruebas.

Tras finalizar la prueba, se debe realizar el informe médico (147) en el que conste el juicio clínico indicando el grupo/s de fármacos a los que el paciente es alérgico, las normas de evitación y los fármacos cuya tolerancia se ha confirmado; los listados nunca pueden ser completamente exhaustivos, son sólo indicativos. El paciente deberá advertir su condición de alérgico en futuras asistencias médicas.

1.8.3. Pruebas in vitro.

A. Anticuerpos IgE específicos.

El enzimoimmunoanálisis CAP (Phadia) es la técnica utilizada para cuantificar IgE específica. Existe un panel limitado de medicamentos disponibles (penicilina, protamina, succinilcolina, cefaclor)(152).

Si estos ensayos son positivos, pueden ser útiles para identificar a los pacientes con riesgo; si son negativos, no excluyen dicha posibilidad.

La sensibilidad del CAP FEIA (Pharmacia) en la alergia a los betalactámicos (BL), según estudios realizados en pacientes alérgicos a los betalactámicos y con prueba cutánea positiva a los mismos, es del 74%, obteniendo los mejores resultados con amoxicilina y bencilpenicilina (BPO) con una especificidad de alrededor del 96% según algunos autores (153), mientras que otros encuentran una sensibilidad del CAP para los betalactámicos del 36,7% y una especificidad del 83,3% (154). En los pacientes con una prueba cutánea negativa, la sensibilidad del CAP oscila entre el 13,8% (155) y el 21,7% (156).



Figura 14. Inmunocap (Phadia)

B. Prueba de transformación linfoblástica (TTL).

El TTL mide proliferación celular o blastogénesis tras la incubación de las células linfomonocitarias del paciente con el medicamento sospechoso, en las condiciones adecuadas. Se ha empleado en las reacciones las reacciones tardías de beta-lactámicos. Debido a que existe una elevada incidencia de falsos negativos y de falsos positivos, estos ensayos tienen poca relevancia clínica (157).

1.8.4. Evaluación del paciente con sospecha de alergia a antibióticos B-lactámicos (158).

A. Algoritmo diagnóstico en reacciones inmediatas.

El primer paso consiste en realizar una historia clínica detallada, explicar al paciente todas las pruebas que se van a realizar, firmar el consentimiento informado. Los dos datos fundamentales que nos van a permitir clasificar la reacción como inmediata o no inmediata son el período de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas y el tipo de reacción presentada.

El segundo paso consiste en la realización de pruebas cutáneas con PPL y MDM y, si éstas son negativas, se procederá a la prueba de exposición con bencilpenicilina (BP) a dosis crecientes. Si es positiva se considera al paciente alérgico a todo el grupo de penicilinas (pacientes con reactividad cruzada). Si todo es negativo, en el plazo de

una semana se realizarán pruebas cutáneas con el fármaco implicado a una dosis no irritante y siempre que se disponga del mismo en forma soluble. Si las anteriores son negativas se procederá a la exposición con el fármaco a dosis crecientes. Si las pruebas cutáneas o la exposición son positivas se considera al paciente con alergia selectiva al fármaco implicado y si son negativas se considera al paciente no alérgico. Solamente en el caso de pacientes con historia muy clara y con un intervalo de más de dos años entre el estudio y la reacción se repetirá el estudio completo al mes para valorar la posibilidad de una resensibilización. Si vuelve a ser negativo se considerará al paciente como no alérgico.

En el caso de que la reacción inicial del paciente fuera muy poco probable, se puede realizar el diagnóstico en un sólo día realizando pruebas cutáneas con bencilpeniciloil-polilisina (PPL), mezcla de determinantes menores (MDM) y el fármaco implicado y, si son negativas, realizar la exposición tan sólo con el fármaco implicado.

La ventaja de realizar el algoritmo completo es que, al detectar, pacientes con reacciones selectivas a determinadas penicilinas con buena tolerancia a otras, la prohibición de todo el grupo implica más riesgo que beneficio por las potenciales consecuencias adversas de infecciones no tratadas o la elección de fármacos más tóxicos.

B. Algoritmo diagnóstico de reacciones no inmediatas.

El algoritmo de las reacciones no inmediatas es, básicamente, igual al de las reacciones inmediatas con algunas peculiaridades.

Así, en este tipo de reacciones, la prueba intraepidérmica puede ser opcional y siempre hay que realizar una lectura tardía de las pruebas cutáneas a las 48 y 72 horas. Por ello, las pruebas de tolerancia no se realizan en el mismo día de las pruebas cutáneas, sino una vez aclarado que las pruebas cutáneas son negativas.

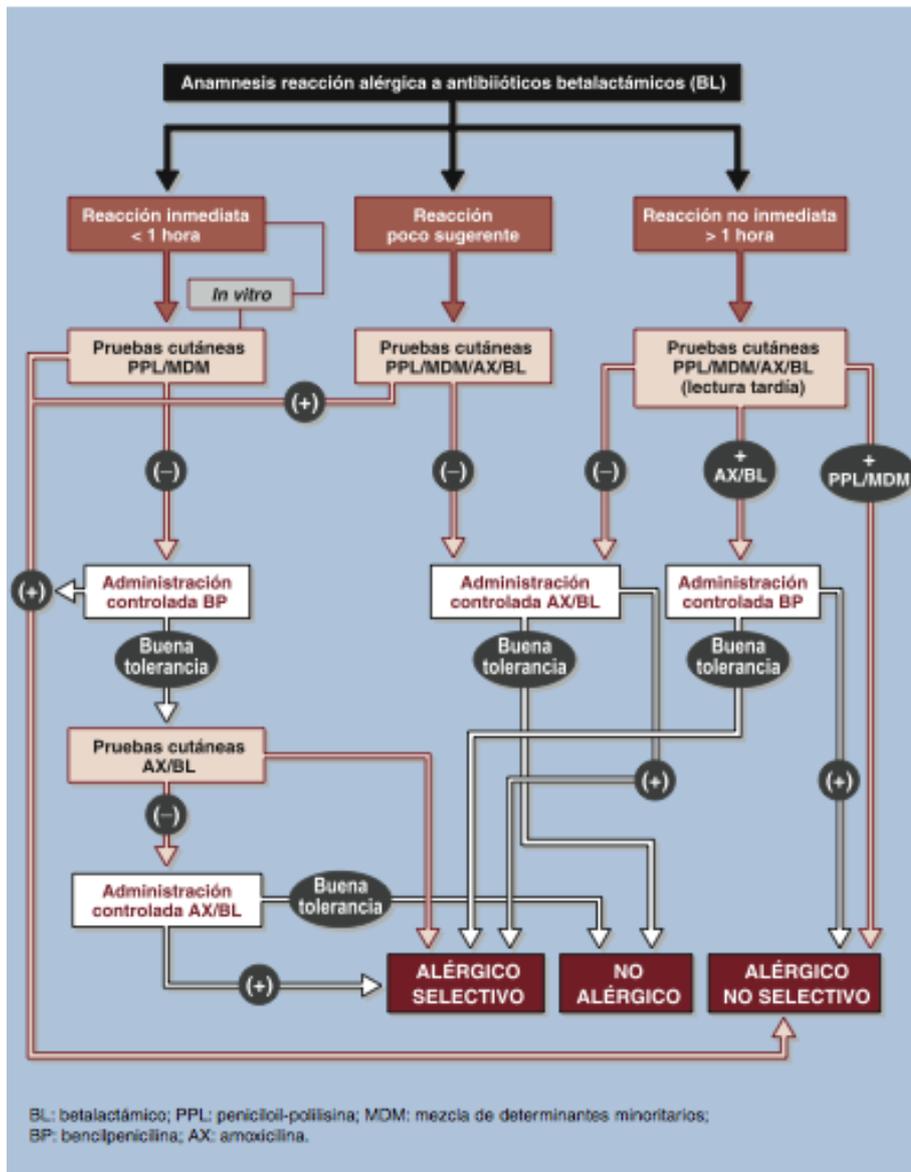


Figura 15. Algoritmo diagnóstico de las reacciones alérgicas a antibióticos betalactámicos (159).

C. Peculiaridades de las reacciones selectivas.

Tras la aparición de nuevas penicilinas y, sobre todo, las aminopenicilinas, se empezaron a describir reacciones selectivas a dichos betalactámicos.

De forma general, y basándonos en las estructuras químicas de los anticuerpos IgE frente a penicilinas, estos pueden ser específicos a la porción nuclear del betalactámico, que es común a todas las penicilinas y produce reactividad cruzada, o a la cadena lateral de los betalactámicos, produciendo reacciones selectivas.

La mayoría de los estudios de reactividad cruzada se han llevado a cabo en sujetos alérgicos a las penicilinas. En éstos, la reactividad cruzada con cefalosporinas se

ha estimado en aproximadamente un 10% con cifras que pueden superar el 30% cuando comparten la misma cadena lateral (amoxicilina y cefadroxilo), y es prácticamente inexistente con cefalosporinas de segunda o tercera generación (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3a)(158)(160). La reactividad cruzada entre penicilinas y carbapenémicos, considerada inicialmente elevada, parece según trabajos más recientes muy baja (grado de recomendación B, nivel de evidencia 3b (160).

1.8.5. Evaluación del paciente con sospecha de alergia a AINE (161).

A. Tipos de reacciones.

Los síntomas tras la toma de AINE se engloban su mayoría en tres tipos según los órganos afectados: síntomas respiratorios, cutáneos y reacciones sistémicas (anafilácticas/anafilactoides) (193).

Los síntomas pueden aparecer exclusivamente tras la administración de un fármaco u otros del mismo grupo, presentando un patrón de reactividad selectiva, generalmente mediada por mecanismos inmunológicos, denominándose reacciones alérgicas a AINE. Los síntomas pueden aparecer con AINE de diferente estructura química, presentando un patrón de reactividad múltiple, o reacciones pseudoalérgicas, que recibe la denominación de intolerancia a AINE.

La intolerancia a AINE en personas susceptibles se produce básicamente por una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico debido a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas de la COX: la COX-1 (la constitutiva) y la COX-2 (la inducible). Los AINE inhiben ambas isoformas en mayor o menor grado. Existen AINE inhibidores selectivos de la COX-2 que suelen ser bien tolerados en este tipo de pacientes, ya que la inhibición de la COX-1 y el aumento de la producción de metabolitos de la vía de la lipooxigenasa son los responsables de la mayoría de los síntomas. Este fenómeno es lo que se denomina reactividad cruzada entre AINE, es decir, una persona intolerante a un AINE puede presentar una reacción tras la primera toma de otro AINE, que también inhibe la COX, aunque tenga diferente estructura química al que produjo la primera reacción.

B. Diagnóstico.

La prueba de exposición controlada (PEC) es la que proporciona el diagnóstico definitivo. Actualmente el gold-estándar diagnóstico es la prueba de exposición oral controlada con AINE.

En las reacciones con sospecha de mecanismo inmediato, los test cutáneos pueden ser positivos y confirmar el diagnóstico. Son útiles en las pruebas con pirazolonas, aunque no se dispone de experiencia suficiente con otros AINE. Si las pruebas cutáneas son negativas se pasará a la PEC. En los casos de reacciones retardadas se pueden realizar pruebas del parche o fotoparche.

C. Indicaciones para la realización de una prueba de exposición controlada.

(195)

1. Uso del fármaco o fármacos para el tratamiento de una enfermedad específica.
2. Confirmación del diagnóstico de sospecha: en caso de historia clínica sugestiva, presentar reacciones con fármacos de 2 grupos distintos de AINE y si ha habido una reacción, realización de una prueba de exposición con un AINE de otros grupos, siempre que la situación clínica del paciente lo permita.
3. Necesidad de realizar una desensibilización al AAS.

D. Contraindicaciones para la prueba de exposición controlada.

1. Pacientes que presentan una enfermedad respiratoria obstructiva grave en los que los valores del FEV1 son $< 1,5$ L o en aquellos que durante las exposiciones con placebo presentan unos valores del FEV1 que manifiesten una variabilidad $> 20\%$ debido, por ejemplo, a la existencia de una hiperreactividad bronquial.
2. Pacientes que rechazan el estudio.
3. Pacientes con una enfermedad infecciosa como pudiera ser: una sinusitis purulenta, asma reagudizada por una infección, o en aquellos que en ese momento tengan una exacerbación del cuadro respiratorio.
4. Pacientes con trastornos psiquiátricos que interfieren la realización de la PEC.
5. Pacientes que no puedan tolerar los AINE por la aparición de efectos secundarios, colaterales, etc.

La existencia de antecedentes documentados de reacción anafilactoide previa a un AINE puede ser una contraindicación para la realización de una PEC con el fármaco implicado.

E. Algoritmo diagnóstico.

Cuando un paciente acude por una reacción adversa por AINE se intenta clasificar, según la historia clínica, en reacción con síntomas fundamentalmente respiratorios, cutáneos o anafilactoides/anafilácticos. La existencia de una reacción sistémica contraindica una nueva exposición a ese AINE o a otro estructuralmente relacionado, por lo que la actitud que se debe tomar es la selección y posterior PEC con un AINE no estructuralmente relacionado con el que desencadenó la reacción (figura 16).

F. La exposición oral controlada en las reacciones de tipo respiratorio.

El protocolo más utilizado en la mayoría de los hospitales es el que emplea la Scripps Clinic and Research Foundation de La Jolla, California (170) que precisa de 3 días para su realización.

En el primer día del estudio, el paciente recibe 3 cápsulas de placebo a intervalos de 3 horas. Las mediciones del VEMS se realizan de forma horaria y no deben presentar una variabilidad superior al 10%. Estos registros, posteriormente, van a servir como valores basales. A continuación, en el segundo día, se administra AAS. Dependiendo de la historia clínica del paciente, se comienza con una mayor o menor dosis de AAS. Por ejemplo: si es un asma leve o moderada, podría iniciarse el estudio con una dosis de 30 mg y, a continuación, administrar 60 y 100 mg de AAS, con un intervalo de 3 horas entre cada dosis. Posteriormente, durante el tercer día, 150, 325 y 650 mg de AAS. En un asma bronquial con historia previa de reacción al AAS o que presente una intensidad grave, tras el día de placebo, se administrarán las dosis de AAS en dos días consecutivos y a intervalos de 3 horas. El primer día, entre 3 y 30 mg como primera dosis, seguida de 45 y 60 mg. En el segundo día se administrarán 100, 150 y 650 mg. Si se llega a una dosis de 650 mg de AAS, y el paciente no presenta síntomas, la PEC se considera negativa.

	8 am	11 am	2 pm
Primer día	Placebo	Placebo	Placebo
Segundo día	AAS, 30 mg	AAS, 60 mg	AAS, 100 m
Tercer día	AAS, 150 mg	AAS, 325 mg	AAS, 650 m

Tabla 8. Protocolo de exposición simple ciego controlado con placebo con ácido acetil salicílico (161).

G. La exposición controlada en las reacciones de tipo cutáneo.

La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones clínicas con dosis que oscilan entre 150 y 650 mg de ASA, por lo que la secuencia de exposición oral más común consiste en iniciar el estudio a primera hora de la mañana mediante la administración del placebo seguido de 150 mg de AAS, con un intervalo de 2 horas. En el segundo día se continúa con 300 y 650 mg de AAS, manteniendo el mismo intervalo entre dosis. Las lesiones cutáneas suelen aparecer entre las 2 y las 6 horas de la administración del fármaco. En ocasiones, se puede intercalar una cápsula de placebo entre las dosis crecientes. En los pacientes con urticaria crónica, es conveniente una posterior evaluación a las 22 horas de la última dosis antes de pasar al 2º día de PEC.

Existen otras reacciones de tipo cutáneo, que aparecen de forma exclusiva cuando el paciente se ve expuesto a los AINE. La clínica consiste en un cuadro de urticaria y/o angioedema, presentando una reactividad cruzada con los diferentes AINE (162). En este apartado se puede incluir también la forma infanto-juvenil que se manifiesta con el angioedema aislado periorbitario, asociado con la atopia y a reacciones que con frecuencia son anafilácticas, tras la toma de alimentos contaminados por ácaros (163).

El método de exposición utilizado es la vía oral simple ciego controlada con placebo. En todas las exposiciones orales se alcanza una dosis terapéutica en un mismo día, excepto en el caso de la aspirina, la dipirona y el ibuprofeno, que se realizan en dos días. Los intervalos de administración entre las diferentes dosis van aumentando en relación directa con la potencia del AINE.

El orden de administración de los AINE se realiza según la potencia teórica de inhibición de las ciclooxigenasas (164) (COX- 1 y COX-2). De tal forma que, en primer

lugar, se administra el inhibidor selectivo de la COX-2: el celecoxib. Posteriormente, si no existe respuesta clínica, se administraban los AINE inhibidores preferenciales de la isoenzima COX-2, como el meloxicam. En tercer lugar, si no se documentaba una respuesta clínica durante la exposición, los AINE débiles inhibidores de ambas isoformas (por ejemplo, el paracetamol y la isonixina) para continuar, por último, con otros AINE de mayor capacidad de inhibición de ambas isoformas, COX-1 y COX-2.

H. La exposición controlada en las reacciones de tipo anafiláctico.

Desde nuestro punto de vista, la existencia de una anafilaxia contraindica una nueva exposición a ese AINE u otro estructuralmente relacionado, evidentemente debido a que la nueva exposición al fármaco implicado conlleva la posibilidad de que aparezca, de nuevo, una respuesta clínica potencialmente grave.

Existen pocos casos en los que el AINE implicado en una reacción sugestiva de corresponder a una reacción de tipo inmediato no pueda ser sustituido por otro fármaco con similares características terapéuticas por lo que, generalmente, la actitud que se ha de tomar es, por tanto, la selección y posterior exposición oral controlada con un AINE no estructuralmente relacionado con el que desencadenó la reacción (165). En los pacientes con una reacción de tipo anafiláctico frente al AAS y que necesiten este fármaco para la prevención de la enfermedad trombótica, porque el resto de los inhibidores plaquetarios disponibles en el mercado no sean efectivos, puede estar indicada la realización de una desensibilización.

Las reacciones sugestivas de corresponder a una reacción de tipo inmediato mediada por IgE, de tipo anafiláctico, presentan unas características clínicas diferentes de los cuadros clínicos anteriormente citados. En la mayoría de los casos, alrededor del 90% de los pacientes presentan un patrón selectivo de sensibilidad frente a ese AINE, o al grupo farmacológico al que pertenece, de tal forma que pueden tomar otros AINE, incluso aquellos con una elevada potencia de inhibición de la COX-1, sin que por ello aparezca de nuevo una reacción. La necesidad de confirmar que el proceso relatado por el paciente corresponde a este tipo de cuadro de patrón selectivo justifica la conveniencia de realizar pruebas de exposición controlada con fármacos de otros grupos farmacológicos; la existencia de buena tolerancia con ellos confirma el diagnóstico y descarta la presencia de intolerancia.

En este tipo de procesos es conveniente valorar la posibilidad de realizar pruebas cutáneas con los fármacos supuestamente implicados en la reacción.

En resumen, hasta la fase final del estudio se evita el fármaco implicado en la historia clínica. De esta manera podemos confirmar la existencia o no de la reacción, y además se constata la presencia o no de reactividad cruzada entre los fármacos, clasificándola como intolerancia o como alergia selectiva. Si todas las exposiciones a los diferentes AINE son toleradas, se administra el AINE implicado, siempre y cuando el paciente no presente una historia previa compatible con un cuadro anafilactoide/anafiláctico (165).

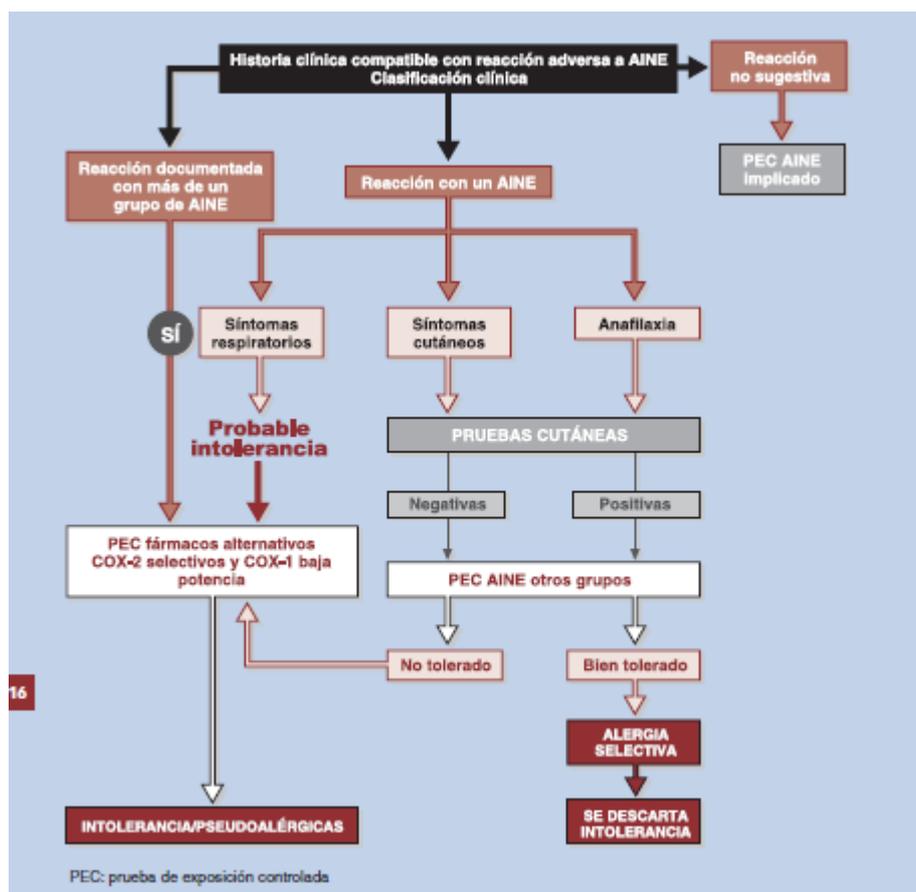


Figura 16. Algoritmo diagnóstico de las reacciones adversas medicamentosas con antiinflamatorios no esteroideos (166).

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

H. NULA (H_0).- No existe relación entre las variables establecidas por la anamnesis realizadas por los médicos a los pacientes y el diagnóstico final (confirmado, descartado, o de sospecha) de alergia a medicamentos. Si esta es cierta toda variabilidad observada se puede explicar por el azar.

H. ALTERNATIVA (H_1).- Existe relación entre las variables establecidas por la anamnesis realizadas por los médicos a los pacientes y el diagnóstico final (confirmado, descartado, o de sospecha) de alergia a medicamentos.

Si esta se cumple mediante esta investigación, es decir, la variabilidad observada no se explica por el azar se realizaría un modelo predictivo de cálculo de probabilidades que presenta cada paciente para una posible explicación de la reacción alérgica y debida al fármaco en estudio, previo a la realización de pruebas complementarias utilizadas para la confirmación del diagnóstico.

3. OBJETIVOS.

1. Describir las características de los pacientes que acudieron con *sospecha de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos* al Servicio de Alergia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca durante el año 2010.
2. Mejorar el protocolo clínico empleado para la elaboración de la *Historia Clínica Alergológica*.
3. Establecer el porcentaje de fármacos que podrían no estar correctamente clasificados cuando el diagnóstico se ha hecho exclusivamente por la historia clínica.
4. Establecer indicaciones de derivación desde Servicios de Urgencias y Atención Primaria a partir de la gravedad y probabilidad de la probable reacción alérgica a medicamentos descrita.
5. Estimar qué perfil clínico de pacientes son subsidiarios de test de exposición controlada y cuáles no.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1.- Ámbito Asistencial del estudio.

En el Servicio de Alergia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca se realiza, de modo sistemático, un estudio clínico de todos los pacientes con sospecha y/o probable alergia a fármacos. Esta valoración permite realizar un diagnóstico y un seguimiento posterior de los mismos procurando darles la mayor Calidad Asistencial y Seguridad Clínica.

Este trabajo se realizó a lo largo del año 2010 analizándose todos los pacientes seguidos durante este período y que fueron un total de 466 pacientes.

4.1.1. Criterios de inclusión.

Se incluyeron, de modo retrospectivo, todos los pacientes mayores de 14 años a los que se realizó un estudio por sospecha de *alergia a medicamentos* entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010.

A todos los pacientes, o sus representantes legales, se les solicitó su consentimiento informado por escrito antes de la realización del estudio de alergia. Los datos se obtuvieron de la revisión de todas sus historias clínicas a través de un protocolo realizado para esta investigación. No se excluyó del estudio a ningún paciente que reuniera los anteriores criterios.

4.1.2. Variables recogidas.

Las variables recogidas para conseguir los objetivos planteados en este trabajo fueron los siguientes:

1. Edad del paciente, en años.

2. Sexo del paciente, hombre o mujer.
3. Fecha en la que el paciente sufre la supuesta reacción alérgica y que motiva la consulta.
4. Fecha en la que se solicita consulta en el Servicio de Alergología.
5. Fecha en que tiene lugar la primera consulta en el Servicio de Alergología.
6. Fecha en la que tiene lugar la primera prueba complementaria del estudio.
7. Fecha en que tiene lugar la última prueba complementaria, y que finaliza el estudio.
8. Antecedentes familiares de primer grado de atopia (padre o madre) si, no o desconocido.
9. Antecedentes familiares de primer grado (padre o madre) de alergia a medicamentos sí, no o desconocido.
10. Antecedentes personales de atopia sí, no o desconocido.
11. Antecedentes personales de alergia a medicamentos sí, no o desconocido.
12. Resultados (positivo, negativo o no realizado) de las pruebas intraepidérmicas frente a aeroalérgenos y trofoalérgenos cuando se hubieren realizados.
13. Antecedentes de enfermedad crónica sí, no o desconocido.
14. Número de medicamentos consumidos de manera habitual.
15. Motivo de consulta tal como se expresa en la historia.
16. Servicio clínico que remite al paciente.
17. Motivo de administración del fármaco tal como se expresa en la historia.
18. Número de medicamentos implicados en la reacción.
19. Simultaneidad de los medicamentos implicados en la reacción.
20. Vía de administración tal como se expresa en la historia.

21. Período de latencia desde la última dosis administrada hasta la aparición de los síntomas medido en horas.
22. Número de dosis administrada.
23. Clínica presentada tal como se expresa en la historia.
24. Duración de los síntomas en horas, días.
25. Número de episodios.
26. Asistencia a urgencias sí, no o desconocido.
27. Número de visitas a urgencias.
28. Si precisó ingreso hospitalario, sí, no o desconocido.
29. Tolerancia previa del medicamento implicado en la reacción sí, no o desconocido.
30. IgE total expresada en Unidades Internacionales (UI).
31. Resultados de las pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas con los fármacos implicados, expresado en positivo, negativo o no realizado.
32. Resultado de las pruebas de exposición controlada, expresado como positivo, negativo, o no realizado
33. Abandono del estudio sí o no.
34. Principales fármacos empleados como alternativas terapéuticas.

La recogida de datos e información se desarrolló una base de datos mediante el programa Excel 2007. Se hizo de forma disociada respecto a la identidad del paciente.

4.2. Metodología del estudio.

Los estudios con los distintos medicamentos se habían realizado de acuerdo con los protocolos y reactivos especificados en el Servicio de Alergia.

Los métodos empleados fueron los siguientes (descritos previamente en la introducción: apartado 1.8. Evaluación del paciente con sospecha de alergia medicamentosa) y que de forma resumida se presentan a continuación:

- Historia clínica

- Pruebas in vivo:

pruebas intraepidérmicas

y/o pruebas intradérmicas

y/o pruebas epicutáneas

y/o Pruebas de exposición controlada

- Pruebas in vitro: determinación de IgE específica (en casos concretos)

4.3. Análisis estadístico.

La base creada en Excel 2007 se transformó a otra base de datos para el programa SPSS versión 15.0. Con este último es con el que se han realizado la mayor parte de los cálculos para obtener los resultados. Varios contrastes de hipótesis y la elaboración de las curvas ROC se hicieron con el programa epidemiológico Epidat 3.1. Las figuras se realizaron en su mayor parte con el programa Excel 2007 y 2010. Un pequeño número de las mismas se realizaron con el programa SPSS 15.0. Se utilizó Visual Basic para aplicaciones para automatizar los cálculos matemáticos de los modelos.

4.4.A. Estudio descriptivo.

Se realizó en primer lugar un estudio descriptivo de frecuencias y porcentajes de los eventos analizados. En el mismo establecieron los siguientes apartados de análisis:

- **Características de la población:** descrita por medio del número total de supuestas reacciones alérgicas a fármacos estudiadas, número total de pacientes, número de hombres y mujeres y su proporción, distribución por edades. Hay que destacar que la unidad de registro de la base de datos no es el paciente, sino cada uno de los fármacos estudiados. Así, hay pacientes en los que se estudia más de un fármaco. Se calculó el número de pacientes identificando los números de historia duplicados. Se calcularon las frecuencias absolutas y los porcentajes de hombres y mujeres; la media, mediana y moda, desviación típica, varianza, mínimo y máximo de la edad; se estudió si la edad seguía una distribución normal; por último, se calculó la media de fármacos implicados por paciente.

- **Actividad asistencial:** este apartado comprende los periodos de tiempo que comprenden el estudio, el número de visitas necesarias, los servicios que remiten al paciente y el motivo por el que lo hacen (que no siempre en primera instancia es por alergia a medicamentos, en muchas ocasiones se sospecha después), el uso de los servicios de urgencias, y el número de consultas de urgencias que supuso la supuesta reacción. Las fechas en que tienen lugar los distintos actos de la actividad asistencial es uno de los datos en ocasiones peor recogidos en las historias clínicas, por lo que lo primero que se hará es calcular los registros perdidos de cada una de las variables de fechas. Como vimos en el apartado “variables recogidas”, éstas son: fecha en la que el paciente sufre la supuesta reacción alérgica y que motiva la consulta; fecha en que tiene lugar la primera consulta en el Servicio de Alergia; fecha en la que tiene lugar la primera prueba complementaria del estudio. A partir de estas fechas se calcula el tiempo desde la fecha de la reacción hasta la consulta; el tiempo medio desde la fecha de solicitud de consulta hasta la fecha en que el paciente fue visto por primera vez en el servicio de Alergia; el tiempo desde que los pacientes son vistos en consulta por

primera vez hasta que se realiza la primera prueba diagnóstica; y el tiempo desde que se realiza la primera consulta hasta que se realiza la última prueba, y que describe el tiempo total que se requiere para completar el estudio de supuesta alergia al medicamento. Cada uno de estas diferencias de fechas se calculará en días y hallaremos la media, la mediana, la moda, la desviación típica, el mínimo y el máximo de las diferencias.

- **Antecedentes del paciente:** se hallarán las frecuencias absolutas y los porcentajes para tener antecedente familiar o no de atopia, antecedente familiar o no de alergia a medicamentos, antecedentes personales de enfermedades alérgicas de los pacientes, antecedentes personales de alergia a medicamentos sí o no, resultados de las pruebas cutáneas a aeroalérgenos y trofoalérgenos.

- **Fármaco implicados en la reacción:** frecuencia absoluta y porcentajes del número de medicamentos implicados en cada reacción, frecuencia absoluta y porcentaje de los motivos por los que se administraron, frecuencia absoluta y porcentaje de los fármacos estudiados, frecuencia absoluta y porcentaje de los grupos farmacológicos, frecuencia absoluta y porcentaje de los distintos grupos farmacológicos de AINEs, frecuencia absoluta y porcentaje de los distintos grupos farmacológicos de B-lactámicos.

- **Cuadro clínico:** período de latencia desde la toma del fármaco hasta el inicio de la supuesta reacción alérgica, comprendido en los tiempos menos de una hora, entre 1 y 24 horas, entre 24 y 72 horas, y mayor de 72 horas. Por otra parte entendido en reacción inmediata (período de latencia igual o inferior a una hora) y no inmediata (período de latencia superior a una hora). Se hallaran las frecuencias absolutas y porcentajes de cada uno de ellos. Frecuencias absolutas y porcentajes de las distintas reacciones clínicas, especificando en concreto las frecuencia absolutas y los porcentajes de las reacciones cutáneas. Frecuencias absolutas y porcentajes de la duración del cuadro clínico, establecido como menor de 24 horas, o mayor de 24 horas. Frecuencias absolutas y porcentajes del número de episodios presentados. Si la reacción ocurrió con la primera dosis de ese tratamiento o no, frecuencias absolutas y porcentajes. Había tolerancia previa al fármaco o no, es decir, si ha tomado el

medicamento previamente a la reacción y ha sido bien tolerado. Vía de administración (oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, tópica, intraarticular, inhalada, ocular, rectal, epidural, intradérmica), frecuencias absolutas y porcentajes de cada una de las vías.

- **Pruebas complementarias:** resultado global de las pruebas cutáneas con medicamentos (negativo, positivo, no realizado), frecuencias absolutas y porcentajes. Resultado de las pruebas cutáneas realizadas fármaco a fármaco (frecuencia absoluta de reacciones estudiadas para ese fármaco, frecuencias absolutas de negativos y positivos, porcentaje de positivos. Prueba de exposición controlada, realización o no, frecuencias absolutas y porcentajes. Resultados de la prueba de exposición controlada, fármaco a fármaco, frecuencias absolutas de resultados negativos y positivos, y porcentaje de positivos. Principales fármacos empleados como alternativas terapéuticas, frecuencias absolutas y porcentajes.

-**Diagnóstico final:** Frecuencia absoluta y porcentaje de los abandonos del estudio, frecuencias absolutas y porcentajes del diagnóstico al final del estudio, comprendiendo las posibilidades confirmado (mediante pruebas cutáneas positivas o prueba de exposición controlada positiva), de sospecha (mediante anamnesis sin la realización de pruebas complementarias concluyentes), reacciones de idiosincrasia a AINE (reacciones adversas tipo B, no alérgicas, confirmadas mediante test de exposición controlada con ácido acetil salicílico positivo). En cualquier caso, se desaconseja la toma de este fármaco, descartado (tanto las pruebas cutáneas como la prueba de exposición controlada son negativos), o no concluyente (no fue posible acabar el estudio). Se realizará desglose del diagnóstico final para los distintos grupos farmacológicos, en frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizará desglose de las distintas manifestaciones clínicas de las supuestas reacciones alérgicas que motivaron el estudio, y su diagnóstico final, en frecuencias absolutas y porcentajes.

4.4.B. Estudio analítico.

En el presente estudio analítico, se buscó establecer si existe relación o no entre las distintas variables estudiadas y el diagnóstico final (confirmado, descartado, o de sospecha). Por otra parte, si existieran variables con relaciones lo suficientemente firmes con el diagnóstico final, se quiere realizar un modelo predictivo que calcule la probabilidad que presenta un paciente para que la supuesta reacción sea alérgica y debida al fármaco en estudio, previo a la realización de pruebas complementarias.

Para ambos objetivos se utilizó Regresión Logística Binaria. Es el método de elección cuando se desea conocer cómo una serie de variables y/o factores influyen en una variable cualitativa o categórica dicotómica. Se basa en la suposición que cualquier evento, en este caso *Reacción Alérgica a Medicamentos*, es multivariable para cualquier suceso y rara vez existe un solo predictor. Los análisis estadísticos utilizados intentan explicar lo que se observa teniendo presente varias variables. Todas las variables que son candidatas a predecir la ocurrencia de ese fenómeno se utilizarían como variables independientes en un modelo de regresión logística (167).

En este estudio, la variable diagnóstico no es dicotómica, puesto que existe diagnóstico descartado, confirmado y de sospecha. Dado este hecho, haremos el análisis dos veces. La primera vez consideraremos la no ocurrencia del suceso como el diagnóstico descartado (0=diagnóstico descartado) y a la ocurrencia del suceso el diagnóstico confirmado y de sospecha (1=diagnóstico confirmado y de sospecha). La segunda vez consideraremos la no ocurrencia del suceso como el diagnóstico descartado (0=diagnóstico descartado) y la ocurrencia del suceso únicamente como el diagnóstico confirmado (1=diagnóstico confirmado), eliminando del análisis todos los registros que acaben como diagnóstico de sospecha. Al primer análisis se le denomina “análisis por diagnóstico clínico” y al segundo “análisis por diagnóstico confirmado”. Adviértase que el análisis clínico indicará la probabilidad que tiene un fármaco de ser proscrito tras pasar por este Departamento de Alergia, y el análisis confirmado la probabilidad que tiene de ser el causante de la reacción y que ésta sea auténticamente alérgica.

A fin de elaborar un modelo predictivo, se utilizarán los pasos indicados por expertos epidemiólogos (168) y que se resumen a continuación:

-Regresión logística univariante: se realizará un análisis univariante para establecer la asociación de cada variable independiente (predictora) con la variable dependiente (evento), en nuestro caso el evento como ya mencionamos es diagnóstico o no de alergia al fármaco. En el caso de las variables cuantitativas (en nuestro caso edad, número de medicamentos implicados en la reacción, número de medicamentos consumidos de manera habitual, número de dosis administrada, número de episodios, número de visitas a urgencias, IgE total, logaritmo neperiano concentración IgE, tiempo transcurrido entre la supuesta reacción y la solicitud de consulta), debe comprobarse si son lineales en el logit categorizándolas a través de la creación de categorías excluyentes, preferiblemente quintiles y comprobar si la odds ratio crece o decrece monotónicamente.

Una variable independiente que presente un valor $p < 0,25$ en el análisis univariante de regresión logística, sería en principio candidata a formar parte del análisis multivariante. También tendremos en cuenta variables que a pesar de presentar un valor $p > 0,25$ consideremos que tengan importancia biológica, como son la edad y el sexo.

Así, incluiremos como posibles variables predictoras, además de las variables cuantitativas anteriormente descritas, las variables cualitativas sexo, edad, antecedentes familiares de enfermedades alérgicas considerada como dicotómica; antecedentes personales de enfermedades alérgicas considerada como dicotómica, antecedentes personales de alergia a fármacos considerada como dicotómica, presencia de enfermedad crónica considerada como dicotómica, test cutáneos a neumoalergenos considerada como dicotómica, test cutáneos a trofoalergénos positivos considerada como dicotómica servicio de procedencia recodificado como Atención Primaria, o especializada y urgencias, uso de urgencias considerada como dicotómica, grupo farmacológico recodificado en 3 categorías (B-lactámicos, AINEs, resto de fármacos), vía de administración recodificando las categorías en tópica mucosa (incluye administración tópica, inhalada, ocular, rectal), subcutánea (categoría

independiente, sólo incluye subcutánea), parenteral (incluye vía intramuscular y vía intravenosa), oral (categoría independiente, sólo incluye oral), período de latencia (recodificado como tardío, inmediato o desconocido), primera dosis (recodificado como primera, varias o desconocido), manifestaciones clínicas agrupando las categorías RNC (rinoconjuntivitis) y asma en “asmarnc”, en “cutáneas” urticaria, exantema, angioedema, urticaria-angioedema, EFM (exantema fijo medicamentoso), eccema, “graves” anafilaxia y DRESS, “otros” (otros + hipertermia) y “desconocido”. Síntomas vagales se dejó como estaba. Por otra parte se recodificará considerando únicamente “clínica sugerente de patología alérgica” en donde incluiríamos angioedema, asma y agravamiento de asma, anafilaxia, eczema, disfagia y disnea, exantemas (fijo, descamativo, maculopapular), prurito, prurito generalizado, rinoconjuntivitis, rinoconjuntivitis y disnea, urticaria, urticaria-angioedema, urticaria y vómito. Como “clínica no sugerente de patología alérgica” incluiríamos aftas en la boca, astenia, dolor, hipertermia, mareo, parestesias lengua, síntomas vagales, prurito vaginal, vómitos, diarrea. La siguiente variable a considerar es duración del episodio, recodificado como menor de 24 horas, mayor de 24 horas, o desconocido. La última variable a considerar es tolerancia previa, tratada como dicotómica.

-Regresión Logística Multivariante: Se creará un modelo de regresión multivariante provisional sin incluir los términos de interacción. Sólo se construirá el modelo de efectos principales. Se probará a ir eliminando del modelo una a una, todas aquellas variables con coeficientes de regresión que presenten test de razón de verosimilitud sin significación estadística y para las que no exista una razón biológica irrefutable que lleve a la necesidad de ajustar por ellas. Antes de decidir definitivamente eliminarlas, debe tenerse muy en cuenta cómo cambian las OR de la variable principal cuyo efecto se valora al eliminar alguna de estas variables (pueden ser factores de confusión, aunque no sean significativas).

-Valorar posibles interacciones: Solamente aquellas interacciones significativas y fácilmente interpretables serán incluidas en el modelo final.

-Comprobar la bondad de ajuste: Se realizará a través del test de Hosmer-Lemeshow. Se deben comprobar las diferencias en cada una de las 20 casillas (10 para

eventos y 10 para no eventos) entre observados y esperados y no sólo chequear que la ji cuadrado no es significativa. Si la ji cuadrado fuese significativa o hubiese clara disparidad entre observados y esperados, debe especificarse mejor el modelo (cambiar categorizaciones, probar términos cuadráticos o interacciones).

-Historial de iteraciones: Se considerará válido el modelo que alcance convergencia en menos de 20 iteraciones.

-Validación del modelo: Se extraerá aleatoriamente un 10% de la muestra, se construirá el modelo con el 90% restante y luego se observarán los valores que pronostica con el 10% original. Si los casos predichos son parecidos en ambos casos daremos por válido el modelo.

-Construcción de una curva ROC: Sólo si se pretende utilizar el modelo logístico con carácter predictivo, debe construirse una curva ROC y hallar el área bajo la curva con su correspondiente límite de confianza. Esta área proporciona la capacidad de discriminación del modelo logístico.

-Realizar las primeras aplicaciones del modelo: estimación de posible sobrediagnóstico en los diagnósticos de sospecha. Recomendaciones de derivación en Atención Primaria. Cuándo realizar una prueba de exposición controlada. Estimación de falsos positivos en el diagnóstico confirmado.

5. RESULTADOS

5.1. Estudio descriptivo.

5.1.1. Datos demográficos.

De 1 enero a 31 de diciembre de 2010 acudieron un total de 466 pacientes a realizar estudio de alergia a medicamentos. El número total de fármacos presuntamente causantes de reacciones fue de 696, de los cuales se obtuvo la historia completa en 626. La media de fármacos por paciente fue, por tanto, de 1,5. El 70,7% (492) de los registros corresponden a mujeres mientras que el 29,3% (204) de los registros corresponden a hombres.

La edad media de los pacientes en el momento de la consulta fue 48 años, con una desviación típica de 17,7, una mediana de 49 y una moda de 52. La edad en el momento del estudio sigue una distribución normal, con una Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,919 y una significación para esta prueba de 0,369. (Ver Figura nº 17). El paciente más joven tenía 14 años, edad a partir de la cual los pacientes adultos son estudiados, y el de mayor edad 89 años.

Otra fecha importante es la edad que el paciente tenía en el momento en el que presentó la reacción. Sigue también una distribución normal con un valor Z de Kolmogorov-Smirnov de 0,870 y una significación bilateral de 0,436, una media de 42 años, una mediana de 41 años y una moda de 34 años, con una desviación típica de 18,11. El valor mínimo corresponde a un paciente que tuvo la reacción antes de cumplir el año de edad y el valor máximo son 89 años (Ver tabla 10).

En la tabla 10 se puede observar la distribución por sexo y la frecuencia de los fármacos que dieron lugar a *Reacciones Alérgicas a Medicamentos*. Destacar que 71% son mujeres y el 29% hombres.

Tabla 9: Distribución por sexo

	Frecuencia	%
Hombre	204	29,3
Mujer	492	70,7
Total	696	100,0

Tabla 10: Distribución por edad en el momento de la consulta.

N	Válidos	575
	Perdidos	121
Media		47,99
Mediana		49,00
Moda		52
Desv. típ.		17,676
Varianza		312,430
Mínimo		14
Máximo		89

Figura 17. Distribución por edad en el momento de la consulta.

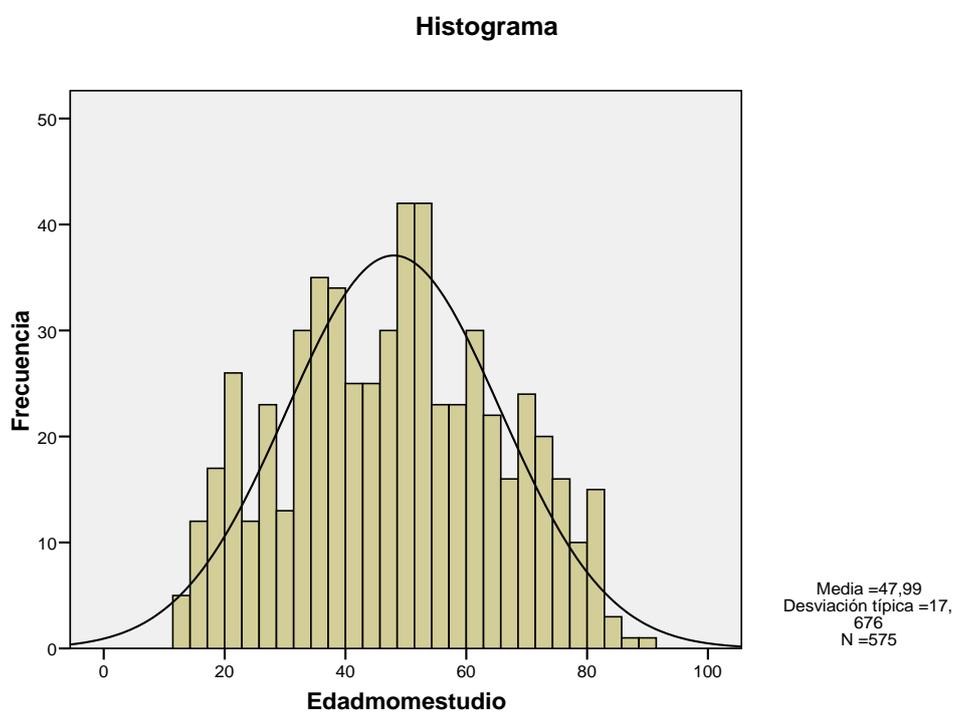
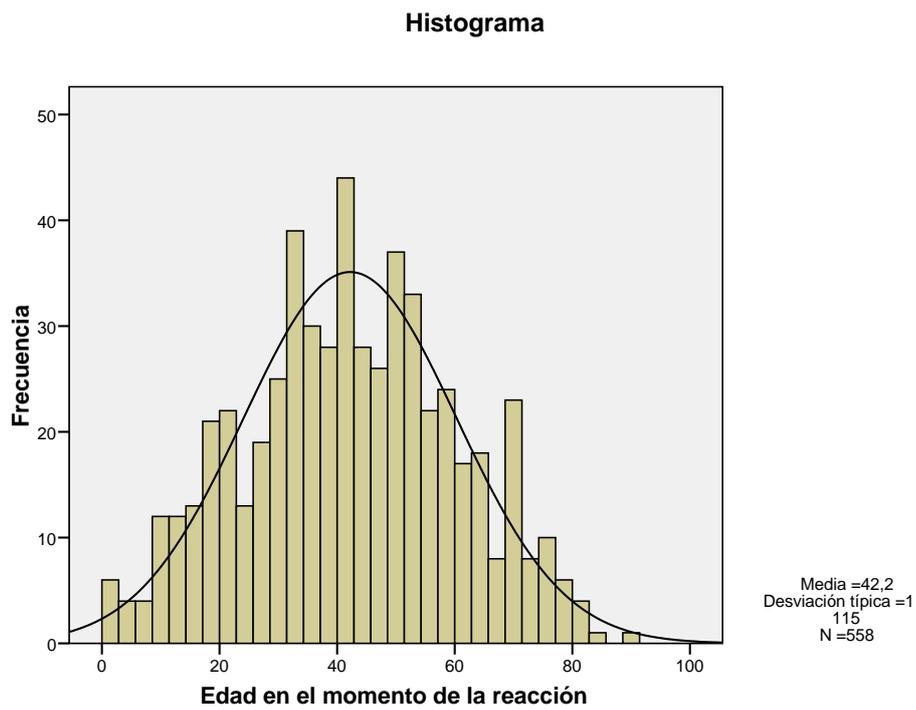


Tabla 11: Distribución de la edad en el momento de la reacción

N	Válidos	558
	Perdidos	68
Media		42,20
Mediana		41,00
Moda		34
Desv. típ.		18,115
Mínimo		0
Máximo		89

Figura 18. Distribución de la edad en el momento de la reacción.



5.1.2. Actividad asistencial.

En la tabla 12 se presentan datos concernientes a fechas en las que se desarrolló la actividad asistencial, los resultados válidos y los resultados perdidos.

Tabla 12 : Fechas en las que se producen los procesos asistenciales.

	FINTER	FALER	F1PRU	FUPRU	FREACC
Válidos	392	664	555	516	654
Perdidos	305	33	142	181	42

FINTER: fecha en la que se solicita la consulta. FALER: fecha de primera consulta en el servicio de alergia. F1PRU: fecha de primera prueba complementaria para realizar el estudio. FUPRU: fecha de la última prueba complementaria para finalizar el estudio. FREACC: fecha en la que se produce la reacción.

El mayor número de resultados perdidos corresponde a la fecha en la que se solicita la consulta y el menor número de resultados perdidos corresponde a la fecha de primera consulta en el Servicio de Alergología.

En la tabla 13 se muestran los distintos valores para los días transcurridos entre varios sucesos de la historia clínica. El tiempo medio de la reacción hasta la consulta (T1) fue de 2061 días debido a que la reacción en estudio ocurrió, en muchos casos, hace años. Por ello el valor más adecuado para apreciar este parámetro es la mediana que fue de 123 días. El tiempo medio desde la fecha de solicitud de consulta hasta la fecha en que el paciente fue visto en el Servicio de Alergia (T2) fue de 57 días. El tiempo medio desde que los pacientes son atendidos en la consulta por primera vez hasta que se le realiza la primera prueba diagnóstica (T3) fue de 22 días.

El tiempo desde que se realiza la primera consulta hasta que se realiza la última prueba describe el período de tiempo total que se requiere para completar el estudio de alergia al medicamento (T4). Su media fue de 57 días.

Tabla 13: Períodos de tiempo analizados en días

		T1	T2	T3	T4
N	Válidos	617	541	373	499
	Perdidos	80	156	324	198
Media		2061,22	57,83	22,46	57,47
Mediana		123,00	43,00	8,00	42,00
Moda		61	63	0	14
Desv. Típ.		3556,912	64,961	44,079	62,063
Mínimo		0	0	0	0
Máximo		21050	429	378	401

En la tabla 14 se muestran el número de visitas al Servicio de Alergología que se requieren para completar el estudio. La media y mediana fue de 4 visitas, y lo más frecuente (moda) fue 3.

Tabla 14: Número de visitas

N	Válidos	564
	Perdidos	133
Media		4,03
Mediana		4,00
Moda		3
Desv. típ.		1,799
Mínimo		1
Máximo		11

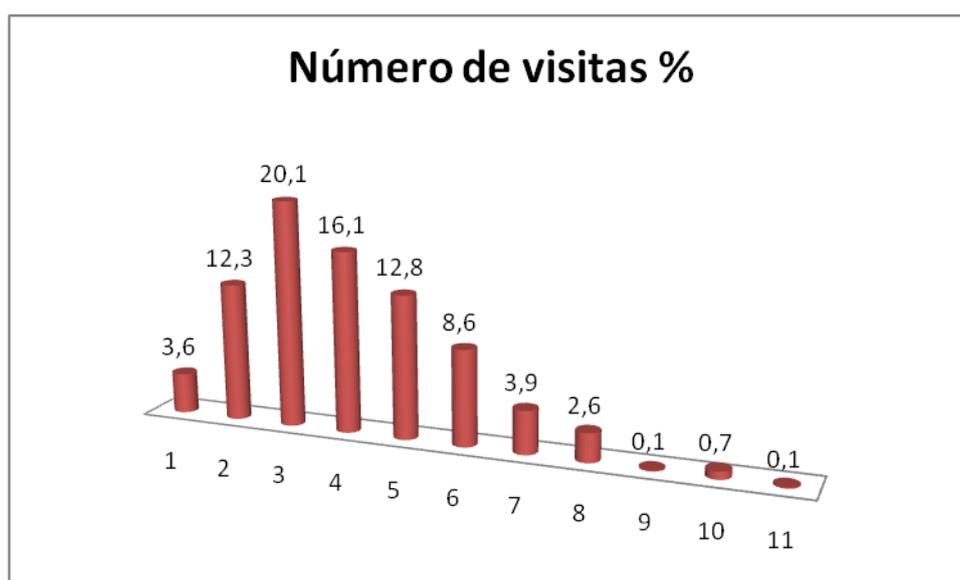


FIGURA 19. Distribución del número de visitas necesarias para realizar el diagnóstico.

5.1.3. Procedencia de los pacientes y motivo de consulta.

Los dos servicios que más pacientes solicitaron un estudio de alergia a medicamentos fueron Atención Primaria, con el 68,8%, y Urgencias, con el 4,3%.

Tabla 15: Servicio de procedencia

	Frecuencia	Porcentaje
ANESTESIOLOGÍA	13	1,9
ATENCION PRIMARIA	480	68,8
CARDIOLOGÍA	4	,6
CIRUGÍA	7	1,0
DERMATOLOGÍA	23	3,3
DIGESTIVO	4	,6
HEMATOLOGÍA	4	,6
MEDICINA INTERNA	5	,7
NEFROLOGÍA	2	,3
NEUMOLOGÍA	3	,4
OBSTETRICIA	2	,3
ODONTOLOGÍA	5	,7
OFTALMOLOGÍA	5	,7
ONCOLOGÍA	4	,6
OTORRINOLARINGOLOGÍA	8	1,1
TRAUMATOLOGÍA	1	,1
URGENCIAS	30	4,3
UROLOGÍA	1	,1
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	1	,1
Desconocido	94	13,6
Total	696	100,0

El motivo de consulta más frecuente fue la sospecha a alergia a medicamentos, pero en otras ocasiones los pacientes fueron derivados al Servicio de Alergología de Salamanca por otras causas, como un estudio de alergia respiratoria (asma o rinitis), alergia a alimentos y otros, en los que en la anamnesis se encontraba una posible reacción con fármacos. A un porcentaje no despreciable de pacientes de edad avanzada (3,2%) se les había realizado un estudio de medicamentos previo realizado en Valladolid, por ser en su momento el centro de referencia.

Tabla 16: Motivo de consulta inicial

	Frecuencia	Porcentaje
ANAFILAXIA	2	,3
ANGIOEDEMA-URTICARIA	41	5,9
DERMATITIS	5	,7
REACCIÓN ALIMENTOS	4	,6
REACCIÓN POR FARMACOS	490	70,3
ALERGIA RESPIRATORIA	87	12,5
RNC-ASMA	20	2,9
ESTUDIO PREVIO EN VALLADOLID	22	3,2
Desconocido	24	3,6
Total	696	100,0

RNC: RINOCONJUNTIVITIS

5.1.4. Antecedentes familiares.

En la tabla 17 se observa que un 20,2% de los registros llevaban asociados antecedentes familiares de atopia en familiares de primer grado (padres y hermanos).

Tabla 17: Antecedentes familiares de atopia.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	508	72,9
SÍ	141	20,2
Desconocido	47	6,9
Total	696	100,0

Sólo un 9,3% de los registros asociaban concomitantemente la presencia de un familiar de primer grado con antecedentes de alergia a medicamentos.

Tabla 18: Antecedentes familiares de alergia a medicamentos.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	572	82,1
SÍ	65	9,3
Desconocido	59	8,6
Total	696	100,0

5.1.5. Antecedentes personales.

El 35,2% de los registros tenían concomitantemente otra patología alérgica (tabla 19).

Tabla 19: Antecedentes personales de enfermedades alérgicas

	Frecuencia	Porcentaje
ALERGIA ALIMENTOS	5	,7
ALERGIA HIMENÓPTEROS	3	,4
ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO	2	,3
HIPERSENSIBILIDAD ANISAKIS	1	,1
ASMA	25	3,6
ASMA Y RNC	53	7,6
DERMATITIS DE CONTACTO	10	1,4
MÁS DE UN DIAGNOSTICO	12	1,7
POLIPOSIS	4	,6
PRURITO	2	,3
RINOCONJUNTIVITIS	80	11,5
SIN INTERÉS ALERGOLÓGICO	450	64,6
URTICARIA	31	4,4
Desconocido	16	2,5
Total	696	100,0

En la tabla 20 se observa que el 17,2% de los registros ya tenían previamente un diagnóstico de alergia a uno o más medicamentos. En la tabla 21 se especifican los fármacos implicados.

Tabla 20: Antecedentes personales de alergia a medicamentos.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	539	77,3
SÍ	120	17,2
Desconocido	37	5,5
Total	696	100,0

Tabla 21: Antecedentes personales de alergia a medicamentos: fármacos implicados.

	Frecuencia	Porcentaje
INTOLERANCIA AINE	40	4,9
INTOLERANCIA AINE +		
BETALACTAMICOS	12	1,6
ATRACURIO	1	0,1
BETALÁCTAMICOS	35	5,1
CEFALOSPORINAS	6	0,8
CORTICOIDES	2	0,3
ESTREPTOMICINA	2	0,3
GRUPO PARA	23	4
IBUPROFENO	1	0,1
SULFAMIDAS	1	0,1
NINGUNO	541	77,6
Desconocido	36	5,3
Total	696	100

5.1.6. Resultados de las pruebas cutáneas con aeroalérgenos y trofoalérgenos.

En el 55% de los registros se realizaron, además, pruebas cutáneas con aeroalérgenos y en el 24,9% con trofoalérgenos. Sus resultados se muestran a continuación:

Tabla 22: Resultados de pruebas cutáneas con aeroalérgeno.

	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVOS	169	24,2
NEGATIVOS	215	30,8
Desconocido	313	44,9

Tabla 23: Resultados de pruebas cutáneas con trofoalérgenos.

	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVOS	65	9,1
NEGATIVOS	110	15,8
Desconocido	522	74,9

5.1.7. Fármaco implicado en la reacción.

En la tabla 24 se muestra el número de medicamentos implicados en la supuesta reacción adversa, de tal manera que en el 42,1% de los casos está implicado un único fármaco.

Tabla 24. Número de medicamentos implicados por reacción

	Frecuencia	Porcentaje
1	295	42,3
2	208	29,8
3	115	16,5
4	34	4,9
5	12	1,7
Total	664	95,3
Perdidos Sistema	33	4,7
Total	697	100,0

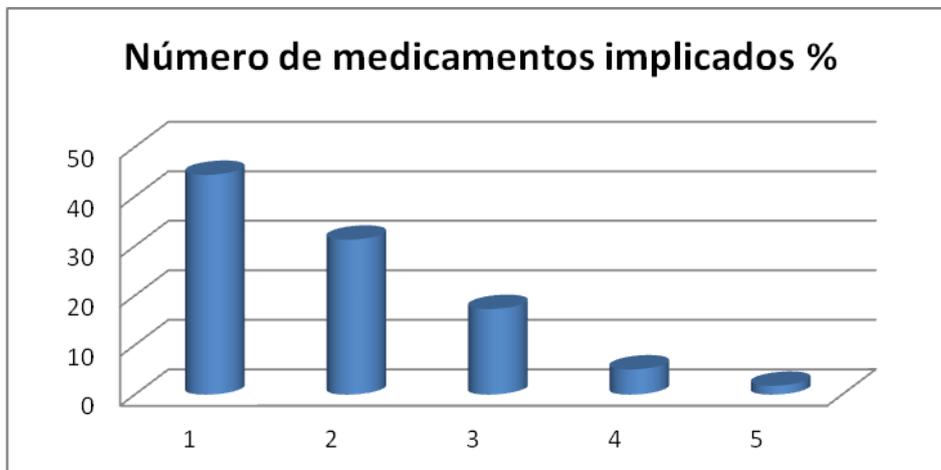


Figura 20 . Distribución del número de fármacos implicados en cada reacción.

En la tabla 25 se especifica el motivo de administración de los fármacos implicados en la reacción alérgica.

Tabla 25. Motivo de administración

	Frecuencia	Porcentaje
ANALGESIA, FIEBRE, INFLAMACIÓN	235	33,7
INFECCIONES	190	27,3
MISCELÁNEA	23	3,3
PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR	10	1,4
EXPLORACIONES MÉDICAS	4	,6
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA	3	,4
DESCONOCIDO	232	33,3
Total	697	100,0

En la tabla 26 se muestran todos los fármacos que se estudiaron, por orden de frecuencia y alfabético. No siempre el paciente especificaba el nombre del mismo, de ahí las inexactitudes que puedan apreciarse. Los datos concernientes a los datos de exclusión corresponden a pruebas en las que el motivo de consulta original no era el estudio de fármacos y no se conocía de primera mano el fármaco causante.

TABLA 26. Fármacos estudiados.

	Frecuencia	Porcentaje
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	76	10,9
IBUPROFENO	75	10,8
METAMIZOL	66	9,5
AMOXICILINA	54	7,7
PENICILINA	41	5,9
AAS	33	4,7
PARACETAMOL	24	3,4
AINE SIN ESPECIFICAR	18	2,6
DEXKETOPROFENO	16	2,3
DICLOFENACO	16	2,3
TRIMETROPIN-SULFAMETOXAZOL	16	2,3
ANESTESICOS	14	2,0
ANTIBIOTICO SIN ESPECIFICAR	8	1,2
AZITROMICINA	8	1,1
LEVOFLOXACINO	8	1,1
CLARITROMICINA	6	0,9

TRAMADOL	6	,9
CIPROFLOXACINO	5	,7
CODÉINA	5	,7
CONTRASTE RADIOLOGICO	5	,7
MOXIFLOXACINO	5	,7
OMEPRAZOL	5	,7
BROMURO DE HIOSCINA	4	,6
CEFUROXIMA	4	,6
DEXAMETASONA	5	,7
ERITROMICINA	4	,6
LIDOCAINA	4	,6
TETRAZEPAM	4	,6
BUPIVACAINA	3	,4
CARBOCISTEINA	3	,4
CEFAZOLINA	3	,4
CELECOXIB	3	,4
COTRIMOXAZOL	3	,4
DEFLAZACORT	3	,4
HIDROCORTISONA	3	,4
MEPIVACAINA	3	,4
PROPIFENAZONA	3	,4
SULFAMIDA	3	,4
TETRACICLINA	3	,4
METILPREDNISOLONA	3	,4
ACECLOFENACO	2	,3
AMBROXOL	2	,3
AMPICILINA	2	,3
B12	2	,2
DIMENHIDRINATO	2	,3
CLINDAMICINA	2	,3
CLOXACILINA	2	,3
DESLORATADINA	2	,3
DIAZEPAM	2	,3
ESTREPTOMICINA	2	,3
ETOFENAMATO	2	,3
FLUOXETINA	2	,3
FOSFOMICINA	2	,3
GABAPENTINA	2	,2
HEPARINA	2	,3
HIDROCLOROTIAZIDA	2	,3
LORNOXICAN	2	,3
METRONIDAZOL	2	,3
MORFINA	2	,3
PANTOPRAZOL	2	,3
ACETILCISTEINA	1	,1
ACIDO ALENDRONICO	1	,1
AMIODARONA	1	,1

AMLODIPINO	1	,1
ARTICAINA	1	,1
BROMEXIDINA	1	,1
BROMURO DE ETILONIO	1	,1
CALCIO	1	,1
CAPTOPRIL	1	,1
CEFTIBUTENO	1	,1
CEFIXIMA	1	,1
MONOCID	1	,1
CEFOTAXIMA	1	,1
CEFPODOXIMA	1	,1
CETIRICINA	1	,1
CINITRAPIDA	1	,1
CLONIXINATO DE LISINA	1	,1
CLOPERASTINA	1	,1
CLOPIDOGREL	1	,1
COLIRIOS CICLOPEJICOS	1	,1
CONDROITIN SULFATO	1	,1
COULDINA	1	,1
DEXTROMETORFANO	1	,1
DIMENHIDRINATO	1	,1
DIOSMINA	1	,1
DOXICICLINA	1	,1
ENOXAPARINA	1	,1
ESPIRAMICINA-METRONIDAZOL	1	,1
ESTREPTOQUINASA	1	,1
ETORICOXIB	1	,1
FAMCICLOVIR	1	,1
FENILEFRINA	1	,1
FENTANILO	1	,1
FLECAINIDA	1	,1
FLUMACENILO	1	,1
FLUTICASONA	1	,1
FRENADOL	1	,1
GALODINEO	1	,1
GENTAMICINA	1	,1
HIERRO	1	,1
INFLIXIMAB	1	,1
ISONIACIDA	1	,1
KETOPROFENO	1	,1
LOPERAMINA	1	,1
MELOXICAM	1	,1
MEROPENEM	1	,1
METOCARBANOL	1	,1
METOCLOPRAMIDA	1	,1
METROTEXATE	1	,1
MICTUROL	1	,1

MIDAZOLAM	1	,1
DIACETILMIDECAMICINA	1	,1
NABUMETONA	1	,1
NAPROXENO	1	,1
OLMESARTAN	1	,1
PIPERAZILINA-TAZOBACTAM	1	,1
PIRAZINAMIDA	1	,1
PIRAZOLONAS	1	,1
PIROXICAM	1	,1
POLARAMINE	1	,1
PREDNISONA	1	,1
PREGABALINA	1	,1
RANITIDINA	1	,1
RIFAMPICINA	1	,1
SALMETEROL	1	,1
TETRACEPAM	1	,1
TOBRAMICINA	1	,1
TRIAMCINOLONA	1	,1
VANCOMICINA	1	,1
VARIDASA	1	,1
EXCLUSIÓN	16	2,3
Total	697	100,0

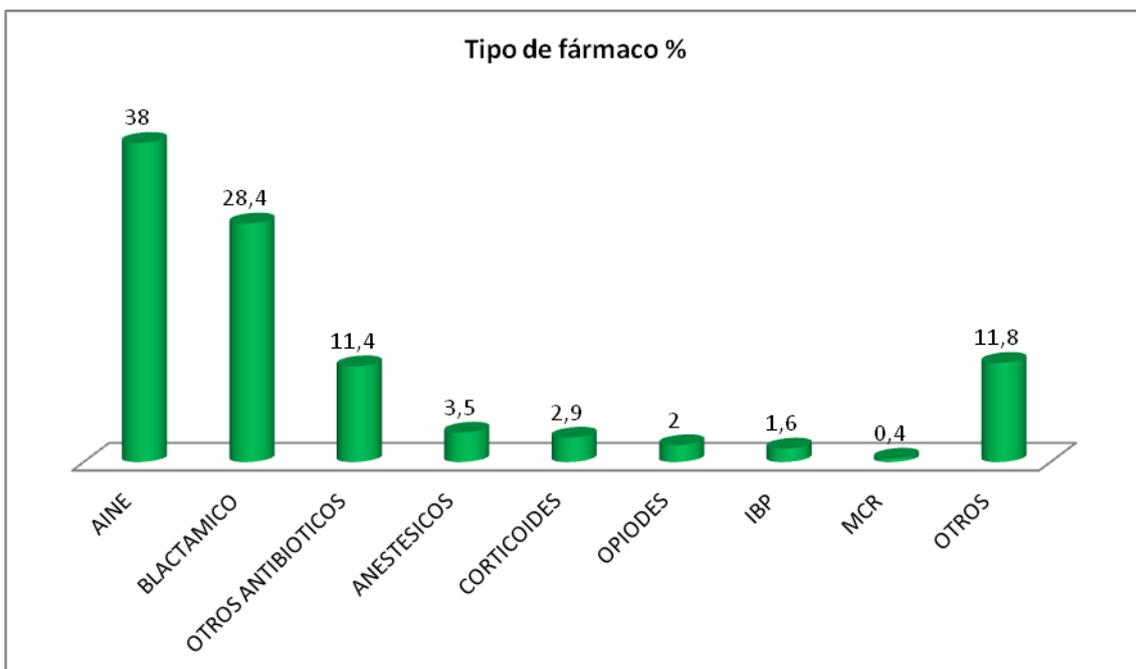


Figura 21. Grupos farmacológicos implicados.

Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron los AINE y los B-lactámicos, que supusieron el 66,2% (figura 21). El resto de grupos es mucho más heterogéneo y se resumen en la tabla 22:

Tabla 22. Fármacos implicados en la reacción distribuidos por grupos.

	Frecuencia	Porcentaje
AINE	270	38,8
BLACTÁMICO	191	27,4
MISCELÁNEA	36	5,2
ANESTÉSICOS LOCALES	26	3,7
MACROLIDO	18	2,6
QUINOLONAS	18	2,6
CORTICOIDES	15	2,2
ESPIRAMICINA-METRONIDAZOL	15	2,2
OPIODES	14	2
OTROS ANTIBIÓTICOS	12	1,7
ANTITUSIGENOS	9	1,3
ANTIISTAMÍNICOS	8	1,1
BENZODIACEPINAS	8	1,1
IBP	8	1,1
SULFAMIDAS	8	1,1
MCR	6	0,9
ESPASMOLÍTICOS	5	0,7
AMINOGLUCOSIDOS	4	0,6
TETRACICLINAS	4	0,6
HEPARINAS	3	0,4
NITROIMIDAZOLES	2	0,3
RELAJANTES MUSCULARES	2	0,3
Total	697	100

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

MCR: medio de contraste radiológico.

Dentro del grupo de los AINE, los ácidos propiónicos y las pirazolonas representan los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados, con un 38,8% y un 28% respectivamente (figura 22).

Dentro de los antibióticos B-lactámicos, las aminopenicilinas y las penicilinas naturales representan los fármacos más frecuentemente implicados, con un 69,5% y un 22,5 % respectivamente (figura 23).

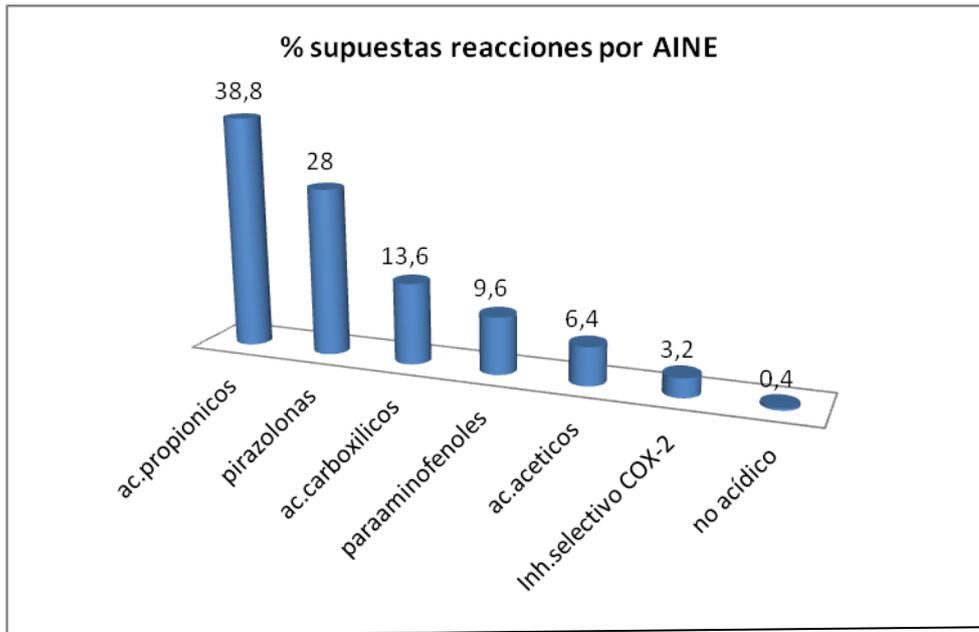


Figura 22. Tipos de AINE implicados.

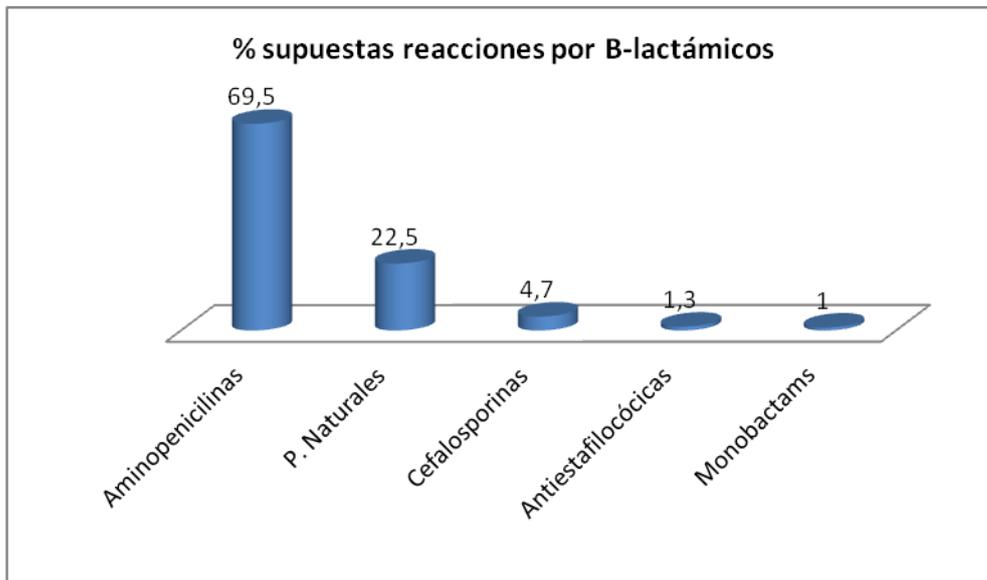


Figura 23. Tipos de B-lactámicos implicados.

5.1.8. Período de latencia, manifestaciones clínicas, duración y número de episodios.

Las reacciones inmediatas supusieron el 35,2%. Las reacciones no inmediatas supusieron el 30,4%. En un importante 34,4% de las reacciones el período de latencia fue desconocido.

Tabla 23. Período de latencia

	Frecuencia	Porcentaje
< 1 hora	245	35,2
>72 horas	23	3,3
Entre 1 y 24 horas	177	25,4
Entre 24-72 horas	12	1,7
Desconocido	239	34,4
Total	696	100,0

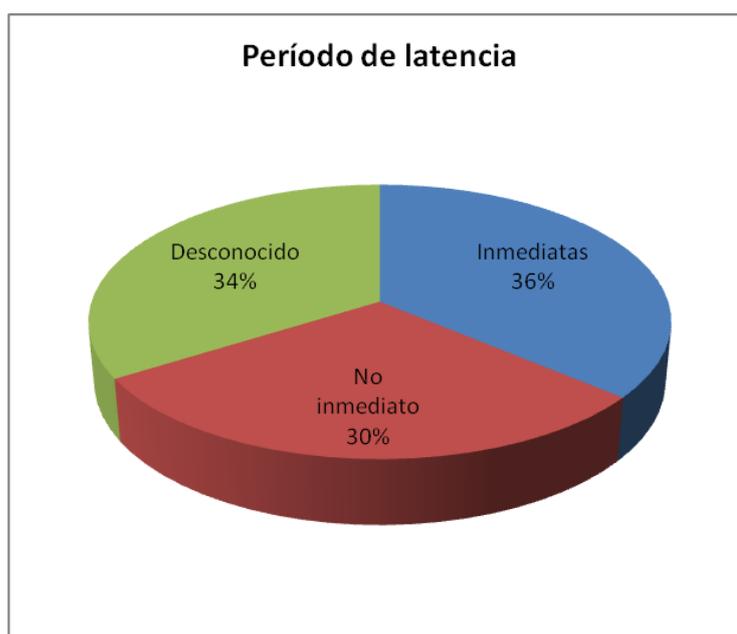


Figura 24. Período de latencia de las reacciones.

La clínica más frecuente fue la cutánea (69,3%) y dentro de ésta la urticaria resultó la manifestación más común, con el 30,3% del total de manifestaciones clínicas. De las reacciones no cutáneas la más frecuente fue la anafilaxia, con un 9,5%.

Tabla 24. Clínica

	Frecuencia	Porcentaje
URTICARIA	211	30,3
EXANTEMA	114	16,4
URTICARIA-ANGIOEDEMA	52	7,5
ANGIOEDEMA	105	15,1
ANAFILAXIA	66	9,5
SINTOMAS VAGALES	38	5,5
OTROS	29	4,2
ASMA	25	3,6
DRESS	13	1,9
ECCEMA	7	1,0
EFM	5	,7
RINOCONJUNTIVITIS	2	,3
HIPERTERMIA	1	,1
DESCONOCIDA	29	4,1
Total	697	100,0

EFM: Exantema fijo medicamentoso.

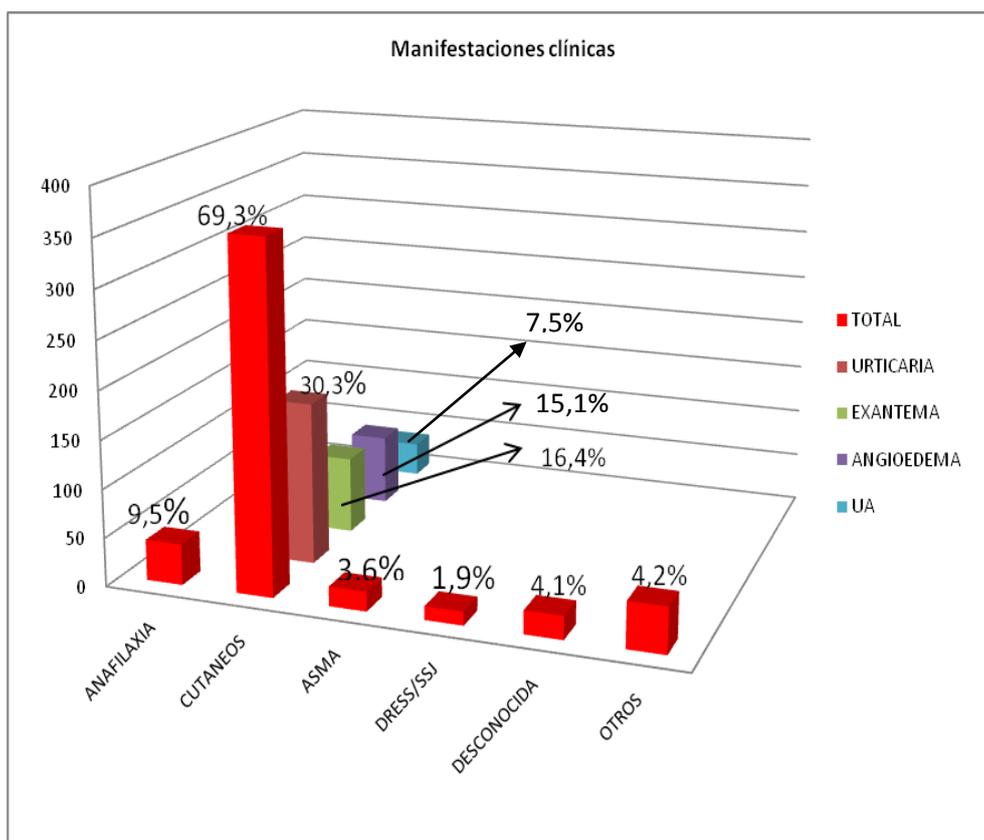


Figura 25. Manifestaciones a estudio supuestamente debidas a la administración del fármaco.

En aproximadamente un tercio de los registros el paciente desconocía la duración del cuadro, en otro tercio fue menor de 24 horas y en el tercio restante mayor de 24 horas.

Tabla 25. Duración del cuadro clínico

	Frecuencia	Porcentaje
< 24 horas	255	36,6
> 24 horas	216	31,0
Desconocida	226	32,4
Total	697	100,0

Lo más frecuente (72,5% de las reacciones para las que se dispone de datos) es que sólo ocurriera un episodio supuestamente relacionado con el fármaco a estudio.

Tabla 26. Número de episodios

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 1	505	72,5
2	85	12,2
3	40	5,7
4	13	1,9
5	6	,9
6	7	1,0
8	1	,1
12	1	,1
Total	658	94,4
Perdidos Sistema	39	5,6
Total	697	100,0

5.1.9. Dosis administrada, tolerancia previa y vía de administración.

El 50,1% de las reacciones fueron referidas como la primera dosis administrada del tratamiento. Esto no quiere decir necesariamente que sea la primera vez que tomaba el fármaco, sino que es la primera dosis de ese tratamiento.

Tabla 27. Dosis tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Primera	349	50,1
Varias	264	37,9
Desconocido	84	12,1
Total	697	100,0

En la Tabla 28 se indica la tolerancia previa o no del fármaco. Por NO tolerancia previa entendemos que el paciente tomaba el medicamento en otras ocasiones y siempre que lo ha tomado ha tenido una reacción presuntamente atribuida al mismo. Por PRIMERA VEZ entendemos que es la primera vez que toma el medicamento y ocurre la reacción, es decir, que, supuestamente, no debería haber habido memoria inmunológica. Por SÍ entendemos que el paciente ha tomado en otras ocasiones el fármaco y lo toleraba hasta ocurrir el episodio presuntamente atribuido a él.

Tabla 28. Tolerancia previa del fármaco en estudio

	Frecuencia	Porcentaje
PRIMERA VEZ	62	8,9
NO	77	11,0
SÍ	261	37,4
DESCONOCIDO	297	42,6
Total	697	100,0

La vía más frecuente de administración fue la vía oral con un 72,9% de los casos (ver tabla 29 en la página siguiente).

Tabla 29. Vía de administración.

	Frecuencia	Porcentaje
ORAL	508	72,9
IM	55	7,9
IV	51	7,3
SUBCUTÁNEA	14	2
TÓPICA	7	1
INTRAARTICULAR	5	0,7
INHALADA	2	0,3
OCULAR	2	0,3
RECTAL	2	0,3
EPIDURAL	1	0,1
INTRADÉRMICA	1	0,1
OFTALMOLÓGICA	1	0,1
Desconocida	48	6,9
Total	697	100

IM: intramuscular

IV: intravenoso

5.1.10. Uso de los servicios de urgencias.

La mayoría de los pacientes (36,4%) acudieron a urgencias hospitalarias, el 17,4% a urgencias del centro de salud y el 26,2% a las consultas de Atención Primaria no urgente. Por tanto se requirió el uso de los Servicios de Urgencia en al menos el 53,8% de las reacciones.

Tabla 30. Uso Servicio Urgencias

	Frecuencia	Porcentaje
Urgencias centro de salud	121	17,4
Consulta AP no urgente	183	26,2
Urgencias hospitalarias	254	36,4
Desconocido	139	19,9
Total	697	100,0

AP: Atención Primaria

En la tabla 31 se muestra el número de veces que el paciente acudió a urgencias presuntamente debido al fármaco en estudio.

Tabla 31. Número de urgencias

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
0	173	24,8	31,0
1	333	47,8	59,7
2	33	4,7	5,9
3	15	2,2	2,7
4	4	,6	,7
Total	558	80,1	100,0
Perdidos Sistema	139	19,9	
Total	697	100,0	

5.1.11. Pruebas complementarias.

En la tabla 32 están representados la frecuencia absoluta y el porcentaje total de las pruebas cutáneas realizadas para completar el diagnóstico. Éstas pueden ser pruebas intraepidérmicas, intradérmicas o epicutáneas. Se puede observar que más de una cuarta parte de las mismas se realizaron con beta-lactámicos.

El resultado de las pruebas cutáneas fue negativo en el 53,5% y positivo en el 8,8%. No se realizaron pruebas cutáneas en el 37,7% de los medicamentos estudiados, con historia completa. En la tabla 33 se muestran las frecuencias totales y el porcentaje de positivos respecto del total de pruebas cutáneas realizadas para ese fármaco.

Tabla 32. Resultados de las pruebas cutáneas con medicamentos.

	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVO	55	7,9
NEGATIVO	335	48,1
No realizado	306	44,0
Total	696	100

Tabla 33. Resultados de las pruebas cutáneas fármaco a fármaco.

	NEGATIVO	no realizado	POSITIVO	% POSITIVOS	total
IBUPROFENO	19	46	2	3,0	67
AMOXICILINA-CLAVULANICO	48	0	18	27,3	66
METAMIZOL	38	11	8	14,0	57
AMOXICILINA	37	0	13	26,0	50
AAS	2	45	0	0,0	47
PENICILINA	34	0	1	2,9	35
PARACETAMOL	7	15	1	4,3	23
DEXKETOPROFENO	4	12	0	0,0	16
DICLOFENACO	11	5	0	0,0	16
ESPIRAMICINA-METRONIDAZOL	9	6	0	0,0	15
ANESTESICO	12	0	0	0,0	12
AZITROMICINA	3	5	0	0,0	8
LEVOFLOXACINO	5	2	1	12,5	8
ANTIBIOTICO SIN ESPECIFICAR	7	0	0	0,0	7
CLARITROMICINA	0	6	0	0,0	6
MCR	6	0	0	0,0	6
TRAMADOL	2	4	0	0,0	6
CODEÍNA	1	4	0	0,0	5
LIDOCAINA	5	0	0	0,0	5
MOXIFLOXACINO	4	1	0	0,0	5
TETRAZEPAM	3	2	0	0,0	5
BROMURO DE HIOSCINA	0	4	0	0,0	4
CEFUROXIMA	4	0	0	0,0	4
CIPROFLOXACINO	3	0	1	25,0	4
ERITROMICINA	1	3	0	0,0	4
BUPIVACAINA	3	0	0	0,0	3
CARBOCISTEINA	2	1	0	0,0	3
CEFAZOLINA	2	0	1	33,3	3
DEFLAZACORT	2	0	1	33,3	3
HIDROCORTISONA	1	1	1	33,3	3
MEPIVACAINA	2	1	0	0,0	3
METILPREDNISOLONA	2	1	0	0,0	3
OMEPRAZOL	2	1	0	0,0	3
PROPIFENAZONA	2	1	0	0,0	3
SULFAMIDA	1	2	0	0,0	3
AMPICILINA	2	0	0	0,0	2
BETALACTAMICO	2	0	0	0,0	2
CELECOXIB	1	1	0	0,0	2
CLINDAMICINA	0	0	2	100,0	2
CLOXACILINA	1	1	0	0,0	2

COTRIMOXAZOL	1	1	0	0,0	2
DEXAMETASONA	1	1	0	0,0	2
DIAZEPAM	2	0	0	0,0	2
DIMENHIDRINATO	0	2	0	0,0	2
ESTREPTOMICINA	2	0	0	0,0	2
ETOFENAMATO	0	1	1	50,0	2
FLUOXETINA	2	0	0	0,0	2
FOSFOMICINA	1	1	0	0,0	2
HEPARINA	1	0	1	50,0	2
HIDROCLOROTIAZIDA	0	2	0	0,0	2
LORNOXICAN	0	2	0	0,0	2
METRONIDAZOL	2	0	0	0,0	2
MORFINA	1	1	0	0,0	2
PANTOPRAZOL	2	0	0	0,0	2
PREGABALINA	0	2	0	0,0	2
TETRACICLINA	0	2	0	0,0	2
TRIMETROPIN- SULFAMETOXAZOL	0	2	0	0,0	2
VARIOS AINES	0	2	0	0,0	2
VITAMINA B	2	0	0	0,0	2
ACECLOFENACO	0	1	0	0,0	1
ACETILCISTEINA	0	1	0	0,0	1
ACIDO ALENDRONICO	0	1	0	0,0	1
AMBROXOL	1	0	0	0,0	1
AMIODARONA	0	0	1	100,0	1
AMLODIPINO	0	1	0	0,0	1
ANESTESICOS	1	0	0	0,0	1
ARTICAINA	1	0	0	0,0	1
B12	0	1	0	0,0	1
BETAMETASONA	1	0	0	0,0	1
BROMEXIDINA	1	0	0	0,0	1
BROMURO DE ETILONIO	0	1	0	0,0	1
CALCIO	0	1	0	0,0	1
CAPTOPRIL	0	1	0	0,0	1
CEFIXIMA	1	0	0	0,0	1
CEFONOCID	1	0	0	0,0	1
CEFOTAXIMA	1	0	0	0,0	1
CEFPODOXIMA	1	0	0	0,0	1
CEFTIBUTENO	1	0	0	0,0	1
CETIRICINA	0	1	0	0,0	1
CINITRAPIDA	0	1	0	0,0	1
CLONIXINATO DE LISINA	0	1	0	0,0	1
CLOPERASTINA	0	1	0	0,0	1
CLOPIDOGREL	0	1	0	0,0	1

CONDROITIN SULFATO	1	0	0	0,0	1
desconocido	1	0	0	0,0	1
DESLORATADINA	0	1	0	0,0	1
DEXCLORFENIRAMINA	0	1	0	0,0	1
DIOSMINA	1	0	0	0,0	1
DOXICICLINA	0	1	0	0,0	1
ENOXAPARINA	1	0	0	0,0	1
ESTREPTOQUINASA	1	0	0	0,0	1
FAMCICLOVIR	0	1	0	0,0	1
FENILEFRINA	0	0	1	100,0	1
FENTANILO	1	0	0	0,0	1
FLECAINIDA	1	0	0	0,0	1
FLUMACENILO	1	0	0	0,0	1
FLUTICASONA	0	1	0	0,0	1
GABAPENTINA	1	0	0	0,0	1
GENTAMICINA	0	1	0	0,0	1
ISONIACIDA	0	1	0	0,0	1
KETOPROFENO	0	1	0	0,0	1
LOPERAMINA	1	0	0	0,0	1
MELOXICAM	0	1	0	0,0	1
MEROPENEM	1	0	0	0,0	1
METOCLOPRAMIDA	0	1	0	0,0	1
METROTEXATE	0	1	0	0,0	1
MICTUROL	0	1	0	0,0	1
MIDAZOLAM	0	1	0	0,0	1
MYOXAN	0	1	0	0,0	1
NABUMETONA	0	1	0	0,0	1
NAPROXENO	0	1	0	0,0	1
OLMESARTAN	0	1	0	0,0	1
PIPERAZILINA-TAZOBACTAM	1	0	0	0,0	1
PIRAZINAMIDA	1	0	0	0,0	1
PIROXICAM	0	1	0	0,0	1
PREDNISOLONA	1	0	0	0,0	1
PREDNISONA	1	0	0	0,0	1
RANITIDINA	1	0	0	0,0	1
RIFAMPICINA	0	1	0	0,0	1
SALMETEROL	0	1	0	0,0	1
TOBRAMICINA	1	0	0	0,0	1
TRIAMCINOLONA	0	0	1	100,0	1
VANCOMICINA	0	1	0	0,0	1
VARIDASA	0	1	0	0,0	1

Se realizó prueba de exposición controlada con el fármaco sospechoso en el 64,5% de las ocasiones. En el 35,5% restante no se realizó prueba de exposición. En la tabla 36 se muestran las frecuencias absolutas y el porcentaje de positivos para cada fármaco dentro del total de pruebas de exposición controlada realizadas.

Tabla 34. Prueba de exposición controlada.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	247	35,5
Sí	450	64,5
Total	697	100,0

El resultado de las pruebas de exposición controlada con el medicamento sospechoso de la reacción fue negativo en el 89% de los casos, positivo en el 9,5% y no valorable por presentar una reacción con el placebo en el 1,5% de los casos. Nótese que debería emplearse placebo en todas las ocasiones pero no siempre se hace así.

Tabla 35. Resultados de la prueba de exposición controlada.

	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	401	89
Positivo	42	9,5
Placebo	7	1,5
Total	450	100,0

Tabla 36. Resultado de prueba de exposición controlada fármaco a fármaco.

	NEGATIVO	POSITIVO	Total	% POSITIVOS
AAS	20	11	31	35,5
AMOXI-CLAVULANICO	55	8	63	12,7
ACETILCISTEINA	1	0	1	0,0
AMBROXOL	2	0	2	0,0
AMLODIPINO	1	0	1	0,0
AMOXICILINA	38	3	42	7,1
ARTICAINA	2	0	2	0,0
AZITROMICINA	8	0	8	0,0
B 12	2	0	1	0,0
BETAMETASONA	1	1	2	50,0
BROMEXIDINA	1	0	1	0,0
BROMURO DE ETILONIO	1	0	1	0,0
BROMURO DE HIOSCINA	2	0	2	0,0
BUPIVACAINA	1	0	1	0,0
BUSCAPINA	1	0	1	0,0
CAPTOPRIL	1	0	1	0,0
CARBOCISTEINA	2	0	2	0,0
CEFAZOLINA	1	0	1	0,0
CEFIXIMA	0	1	1	100,0
CEFONICID	0	1	1	100,0
CEFTIBUTENO	0	1	1	100,0
CEFUROXIMA	3	1	4	25,0
CELECOXIB	2	0	2	0,0
CETIRIZINA	1	0	1	0,0
CINFAMAR	1	0	1	0,0
CIPROFLOXACINO	1	2	3	66,7
CITAPRIDA	1	0	1	0,0
CLARITROMICINA	5	0	5	0,0
CLONIXINATO DE LISINA	1	0	1	0,0
CLOPERASTINA	1	0	1	0,0
CLOPIDOGREL	1	0	1	0,0
CLOXACILINA	2	0	2	0,0
CODEINA	2	1	3	33,3
CONDROITIN SULFATO	1	0	1	0,0
COTRIMOXAZOL	1	0	1	0,0
COULDINA	1	0	1	0,0
DEFLAZACORT	1	1	2	50,0
DES Loratadina	2	0	2	0,0
DEXAMETASONA	3	0	3	0,0
DEXKETOPROFENO	6	0	6	0,0
DIAZEPAM	2	0	2	0,0
DICLOFENACO	7	0	7	0,0
DIMENHIDRINATO	1	0	1	0,0

DIOSMINA	1	0	1	0,0
DOXICICLINA	1	0	1	0,0
ENOXAPARINA	2	0	2	0,0
ERITROMICINA	4	0	4	0,0
ESPIRAMICINA	6	0	6	0,0
ESTREPTOMICINA	2	0	2	0,0
ESTREPTOQUINASA	1	0	1	0,0
FAMCICLOVIR	1	0	1	0,0
FLECAINIDA	1	0	1	0,0
FLUOXETINA	1	0	1	0,0
FLUTICASONA	1	0	1	0,0
FOSFOMICINA	2	0	2	0,0
FRENADOL	1	0	1	0,0
GABAPENTINA	1	0	1	0,0
GENTAMICINA	0	0	1	0,0
HIDROCLOROTIAZIDA	2	0	2	0,0
HIDROCORTISONA	1	0	1	0,0
HIERRO	1	0	1	0,0
IBUPROFENO	34	3	37	8,1
LEVOFLOXACINO	4	2	6	33,3
LIDOCAINA	10	0	10	0,0
LIRICA	1	0	1	0,0
MEPIVACAINA	8	0	8	0,0
MEROPENEM	1	0	1	0,0
METAMIZOL	19	2	21	9,5
METILPREDNISOLONA	2	0	2	0,0
METRONIDAZOL	9	0	10	0,0
METROTEXATO	1	0	1	0,0
MIDAZOLAM	1	0	1	0,0
MORFINA	1	1	2	50,0
MOXIFLOXACINO	3	0	3	0,0
NABUMETONA	1	0	1	0,0
OLMESARTAN	1	0	1	0,0
OMEPRAZOL	2	1	3	33,3
PANTOPRAZOL	1	0	1	0,0
PARACETAMOL	20	1	22	4,5
PENICILINA	33	0	33	0,0
PIPERAZILINA- TAZOBACTAM	1	0	1	0,0
PIRACINAMIDA	1	0	1	0,0
PREDNISOLONA	1	0	1	0,0
PREDNISONA	1	0	1	0,0
RIFAMPICINA	1	0	1	0,0
SALMETEROL/FLUTICASONA	1	0	1	0,0
TETRACICLINA	3	0	3	0,0
TETRAZEPAN	6	0	5	0,0

TRAMADOL	4	0	4	0,0
TRIMETROPIN-SULFAMETOXAZOL	6	0	5	0,0
VANCOMICINA	1	0	1	0,0
VARIDASA	1	0	1	0,0

5.1.12. Principales fármacos empleados como alternativas terapéuticas.

En algunos casos en los que el estudio de exposición controlada con el fármaco sospechoso fue positivo o en otros en los que estuviese indicado se probó otro fármaco como alternativa. Los principales fármacos fueron el etoricoxib y el meloxicam en los casos de intolerancia a los AINE, y la cefuroxima y el meropenem en los casos de alergia a los betalactámicos. No se produjeron reacciones a ninguno de estos cuatro.

Tabla 37. Principales fármacos empleados como alternativas terapéuticas

	Frecuencia
ETORICOXIB	92
CEFUROXIMA	27
MELOXICAM	42
MEROPENEM	34

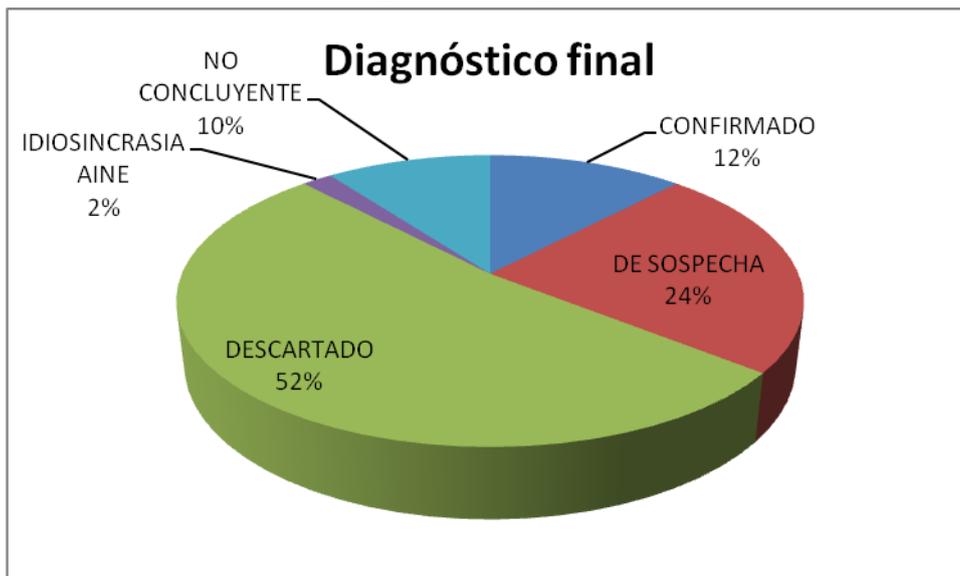
5.1.13. Diagnóstico al final del período de estudio.

Se descartó alergia al fármaco en el 52,2% de las ocasiones, se confirmó mediante pruebas cutáneas o mediante prueba de exposición controlada el 12,1% y se quedó como diagnóstico de sospecha, es decir, sin realización de pruebas de provocación, en el 23,7% de las ocasiones. No pudo concluirse el estudio en el 10%. En un 1,9% de los casos el diagnóstico de idiosincrasia a AINE se confirmó mediante prueba de exposición controlada.

Tabla 38. Diagnóstico al final del período de estudio

	Frecuencia	Porcentaje
CONFIRMADO	84	12,1
DE SOSPECHA	165	23,7
DESCARTADO	364	52,2
IDIOSINCRASIA AINE	13	1,9
NO CONCLUYENTE	71	10,2
Total	696	100,0

Figura 26: Diagnóstico final



5.1.14. Diagnóstico por grupos.

La tabla 39 muestra el resultado se da en porcentaje y en la tabla 40 el resultado se da en frecuencias.

Tabla 39 : Diagnóstico por grupos expresado en porcentaje.

EXPRESADO EN PORCENTAJES	CONFIRMADO	DE SOSPECHA	DESCARTADO	INTOLERANCIA
AINE	7,4	46,7	40,6	5,3
AMINOGLUCOSIDOS	0,0	50,0	50,0	0,0
ANESTESICOS LOCALES	0,0	53,8	46,2	0,0
ANTIBIOTICO SIN ESPECIFIC	0,0	0,0	100,0	0,0
ANTICONVULSIVANTES	0,0	0,0	100,0	0,0
ANTIHISTAMINICOS	0,0	16,7	83,3	0,0
ANTITUSIGENO	0,0	12,5	87,5	0,0
BLACTAMICO	26,7	7,6	65,7	0,0
BENZODIACEPINAS	0,0	0,0	100,0	0,0
CORTICOIDES	37,5	12,5	50,0	0,0
ESPASMOLITICOS	0,0	20,0	80,0	0,0
ESPIRAMICINA- METRONIDAZOL	0,0	0,0	100,0	0,0
HEPARINAS	33,3	0,0	66,7	0,0
IBP	16,7	16,7	66,7	0,0
MACROLIDO	0,0	0,0	100,0	0,0
MCR	0,0	100,0	0,0	0,0
MISCELANEA	6,9	10,3	82,8	0,0
NITROIMIDAZOLES	0,0	0,0	100,0	0,0
OPIODES	14,3	28,6	57,1	0,0
OTROS ANTIBIOTICOS	0,0	0,0	100,0	0,0
QUINOLONAS	35,3	17,6	47,1	0,0
SULFAMIDAS	0,0	0,0	100,0	0,0
TETRACICLINAS	40,0	0,0	60,0	0,0

Tabla 40 : Diagnóstico por grupos expresado en frecuencia absoluta.

	DIAGNÓSTICO				Total
	CONFIRMADO	DE SOSPECHA	DESCARTADO	INTOLERANCIA	
AINE	18	114	99	13	244
AMINOGLUCOSIDOS	0	2	2	0	4
ANESTESICOS LOCALES	0	14	12	0	26
ANTIBIOTICO SIN ESPECIFIC	0	0	1	0	1
ANTICONVULSIVANTES	0	0	3	0	3
ANTIISTAMINICOS	0	1	5	0	6
ANTITUSIGENO	0	1	7	0	8
BLACTAMICO	46	13	113	0	172
BZD	0	0	8	0	8
CORTICOIDES	6	2	8	0	16
ESPASMOLITICOS	0	1	4	0	5
ESPIRAMICINA-METRONIDAZOL	0	0	15	0	15
HEPARINAS	1	0	2	0	3
IBP	1	1	4	0	6
MACROLIDO	0	0	18	0	18
MCR	0	6	0	0	6
MISCELANEA	2	3	24	0	29
NITROIMIDAZOLES	0	0	3	0	3
OPIODES	2	4	8	0	14
OTROS ANTIBIOTICOS	0	0	10	0	10
QUINOLONAS	6	3	8	0	17
SULFAMIDAS	0	0	7	0	7
TETRACICLINAS	2	0	3	0	5
Total	84	165	364	13	626

5.1.15. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

En las tablas 45 y 46 se muestran en frecuencias absolutas y en porcentajes los distintos diagnósticos correspondientes a cada manifestación clínica. Puede sorprender que en reacciones como la anafilaxia se descartará hasta la tercera parte de los casos (31,3%), pero hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones se estudian para el mismo paciente a la vez varios fármacos, y sólo uno fue el causante de la reacción. No se descarta la reacción, sino los agentes implicados en ella.

Tabla 41. Clínica y diagnóstico. Frecuencias absolutas.

	CONFIRMADO	DE SOSPECHA	DESCARTADO	NO CONCLUYENTE	Total
ANAFILAXIA	19	24	21	3	67
ANGIOEDEMA	13	30	52	10	105
ASMA	4	14	6	1	25
DRESS	2	5	4	2	13
ECCEMA	2	0	5	0	7
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	2	1	1	1	5
EXANTEMA	21	15	69	8	113
HIPERTERMIA	0	0	1	0	1
OTROS	1	3	24	1	29
RINOCONJUNTIVITIS	0	1	1	0	2
SINTOMAS VAGALES	4	9	20	5	38
URTICARIA- ANGIOEDEMA	11	12	28	1	52
URTICARIA	37	39	120	15	211
DESCONOCIDA	2	2	7	1	12
	120	159	363	54	696

Tabla 42. Clínica y diagnóstico. Porcentajes.

	CONFIRMADO	DE SOSPECHA	DESCARTADO	NO CONCLUYENTE	Total
ANAFILAXIA	28,4	35,8	31,3	4,5	100
ANGIOEDEMA	12,4	28,6	49,5	9,5	100
ASMA	16	56	24	4	100
DESCONOCIDA	14,3	21,4	39,3	25	100
DRESS	15,4	38,5	30,8	15,4	100
ECCEMA	28,6	0	71,4	0	100
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	40	20	20	20	100
EXANTEMA	18,6	13,3	61,1	7,1	100
HIPERTERMIA	0	0	100	0	100
OTROS	3,4	10,3	82,8	3,4	100
RINOCONJUNTIVITIS	0	50	50	0	100
SINTOMAS VAGALES	10,5	23,7	52,6	13,2	100
URTICARIA-ANGIOEDEMA	21,2	23,1	53,8	1,9	100
URTICARIA	17,5	18,5	56,9	7,1	100
TOTAL	17,2	22,8	52,2	7,8	100

5.1.16. Pruebas complementarias y diagnóstico.

El diagnóstico final en nuestro estudio se define en cuatro categorías que se muestran en la siguiente tabla:

Diagnóstico confirmado: aquel en el que los test cutáneos o prueba de exposición controlada con el fármaco en estudio dan un resultado positivo. En el caso de que las pruebas cutáneas sean positivas no se realizará prueba de exposición controlada.

Diagnóstico descartado: aquel en el que la prueba de exposición controlada es negativa. Previa a la realización de la prueba de exposición controlada se realizan pruebas cutáneas en aquellos casos en los que esté indicado realizarlas.

Diagnóstico de sospecha: aquel en el que no se realiza prueba de exposición controlada con el fármaco en estudio. Suele realizarse test cutáneos con el fármaco a estudio y prueba de exposición controlada con un fármaco alternativo.

Diagnóstico de idiosincrasia AINE confirmada aquellos pacientes que han presentado una prueba de exposición oral controlada positiva con ácido acético salicílico.

Tabla 43: Pruebas complementarias y diagnóstico I.

	DCORREGIDO	RESULTTC			Total			
		NEGATIVO	no realizado	POSITIVO				
AINE	CONFIRMADO	RESULTPROV	no realizado	0	0	11	11	
			POSITIVO	3	3	1	7	
		Total		3	3	12	18	
	DE SOSPECHA	RESULTPROV	no realizado	36	78		114	
		Total		36	78		114	
	DESCARTADO	RESULTPROV	NEGATIVO	44	54		98	
		Total		44	54		98	
	INTOLERANCIA	RESULTPROV	POSITIVO		13		13	
		Total			13		13	
	BLACTA	CONFIRMADO	RESULTPROV	NEGATIVO	0		3	3
				no realizado	0		28	28
				POSITIVO	13		2	15
Total				13		33	46	
DE SOSPECHA		RESULTPROV	no realizado	13			13	
		Total		13			13	
DESCARTADO		RESULTPROV	NEGATIVO	111	1		112	
		Total		111	1		112	
RESTO F		CONFIRMADO	RESULTPROV	no realizado	0	0	10	10
			POSITIVO	9	1	0	10	
	Total			9	1	10	20	
	DE SOSPECHA	RESULTPROV	no realizado	22	8		30	
		Total		22	8		30	
	DESCARTADO	RESULTPROV	NEGATIVO	84	78		162	
		Total		84	78		162	

Hay que hacer una mención especial en el caso de las reacciones adversas AINE, por encontrarse reacciones idiosincrásicas (el mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa) y reacciones alérgicas mediadas por un mecanismo inmunológico. Las manifestaciones clínicas en ambos grupos pueden ser clínicamente indistinguibles. La única manera de realizar un diagnóstico de certeza de una reacción de intolerancia a AINE es la de realizar una prueba de exposición controlada con un fármaco con elevada potencia inhibitoria de la ciclooxigenasa 1 como es el ácido acetil salicílico y cuyo resultado sea positivo (El ácido acetil salicílico es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa tipo 1 y si el paciente presenta reacción tras su administración es probable que no tolere ningún antiinflamatorio con potencia elevada de cox1 por reactividad cruzada). Las reacciones alérgicas o mediadas por mecanismo inmunológico presentan un patrón de reactividad selectiva, es decir, los síntomas

aparecen tras la administración de un fármaco u otros muy similares en su composición molecular del mismo grupo químico.

Por tanto, denominamos por anamnesis pacientes intolerantes aquellos que experimentan al menos dos episodios con dos o más AINE diferentes y pacientes selectivos aquellos que presentan al menos dos episodios con el mismo AINE.

En la tabla 43 podemos observar los siguientes resultados:

En el grupo de los AINE, el diagnóstico se ha confirmado por prueba cutánea en once reacciones y en una por prueba de exposición controlada. El diagnóstico se descartó en 98 reacciones y quedó de sospecha en 114.

En el grupo de los B-lactámicos, el diagnóstico se confirmó por prueba cutánea en 31 reacciones y por prueba de exposición controlada en 13. Se descartó en 112 reacciones y quedó de sospecha en 13.

En el grupo resto de fármacos, el diagnóstico se confirmó por prueba cutánea en 10 reacciones y en otros 10 reacciones por prueba de exposición controlada. El diagnóstico se descartó en 162 reacciones y quedó de sospecha en 30 reacciones.

Dentro del grupo de los AINE (ver tabla 44), el 5,3% de las reacciones de intolerancia y el 7,4% de las reacciones selectivas se han confirmado. El 4,9% de las reacciones de intolerancia y el 35,4% de las reacciones selectivas se han descartado. El 26,3% de las reacciones de intolerancia y el 20,6% de las reacciones selectivas se han quedado en diagnóstico de sospecha. En un 9,9% de reacciones selectivas se ha realizado la prueba de exposición controlada con ácido acetil salicílico con resultado negativo. En este tipo de reacciones el diagnóstico final ha sido de reacciones selectivas por anamnesis en las que se ha descartado idiosincrasia y por tanto se retira el fármaco o fármacos pertenecientes a un mismo grupo químico permitiendo el uso del resto de AINE.

Tabla 44: Diagnóstico AINE.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Intolerancia anamnesis	64	26,3	26,3
Intolerancia confirmado	13	5,3	5,3
Intolerancia descartado	12	4,9	4,9
Selectivo ai	24	9,9	9,9
Selectivo anamnesis	26	10,7	10,7
Selectivo confirmado	18	7,4	7,4
Selectivo descartado	86	35,4	35,4
Total	243	100,0	100,0

Selectivo ai: son aquellas reacciones que se clasifican como selectivas por anamnesis y en las que se ha realizado prueba de exposición controlada con el ácido acetil salicílico con resultado negativo para descartar idiosincrasia.

Dentro del grupo de los AINE, las reacciones que han presentado pruebas cutáneas positivas son: etofenamato positivo en parche (1), ibuprofeno positivo en prueba de intradermoreacción (2), metamizol positivo en intradermoreacción (8) y paracetamol positivo en intradermoreacción (1). Los fármacos con prueba de exposición controlada positiva son: dexketoprofeno (1), ibuprofeno (2), metamizol (2), paracetamol (1).

Dentro del grupo de los B-lactámicos, las reacciones que han presentado pruebas cutáneas positivas son: amoxicilina (11), amoxicilina-clavulánico (18) , cefazolina (1), penicilina (1). Los fármacos con prueba de exposición controlada positiva son: amoxicilina (1), amoxicilina-clavulánico (6), cefixima(1) cefonicida (1), ceftibuteno (1), cefuroxima (1), penicilina (1).

Dentro del grupo resto de fármacos, las reacciones que han presentado pruebas cutáneas positivas son: amiodarona (1), ciprofloxacino (1), clindamicina (2), codeína (1), deflazacort (1), fenilefrina (1), heparina (1), hidrocortisona (1), levofloxacino (1) triancinolona (1). Los fármacos con prueba de exposición controlada positiva son: betametasona (1), ciprofloxacino (2), levofloxacino (2), morfina (1), omeprazol (1), prednisona(1).

Tabla 45: Pruebas complementarias y diagnóstico II.

	FARMACO	RESULTTC			
		NEGATIVO	no realizado	POSITIVO	TOTAL
AINE	DEXKETOPROFENO	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	ETOFENAMATO	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1
	IBUPROFENO	RESULTPROV	no realizado	0	0
			POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	METAMIZOL	RESULTPROV	no realizado	0	8
			POSITIVO	2	0
		Total		2	8
	PARACETAMOL	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
BLACTA	AMOXICILINA	RESULTPROV	NEGATIVO	0	1
			no realizado	0	11
			POSITIVO	1	2
		Total		1	13
		Total		1	14
	AMOXICILINA-CLAVULANICO	RESULTPROV	NEGATIVO	0	2
			no realizado	0	15
			POSITIVO	6	1
		Total		6	18
	CEFAZOLINA	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1
	CEFIXIMA	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	CEFONICIDA	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	CEFTIBUTENO	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	CEFUROXIMA	RESULTPROV	POSITIVO	2	2
		Total		2	2
	PENICILINA	RESULTPROV	no realizado	0	1
			POSITIVO	1	0
		Total		1	1
RESTO F	AMIODARONA	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1
	BETAMETASONA	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	CIPROFLOXACINO	RESULTPROV	no realizado	0	1
			POSITIVO	2	0
		Total		2	1
	CLINDAMICINA	RESULTPROV	no realizado		2
		Total		2	2
	CODEÍNA	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	DEFLAZACORT	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1
	FENILEFRINA	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1
	HEPARINA	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1
	HIDROCORTISONA	RESULTPROV	no realizado	0	1
			POSITIVO	1	0
		Total		1	1
	LEVOFLOXACINO	RESULTPROV	no realizado	0	0
			POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	MORFINA	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	OMEPRAZOL	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	PREDNISONA	RESULTPROV	POSITIVO	1	1
		Total		1	1
	TRIAMCINOLONA	RESULTPROV	no realizado		1
		Total		1	1

5.2. Estudio analítico.

Como se comentó en el apartado material y métodos, utilizaremos regresión logística binaria para estudiar la relación de todas las posibles variables predictoras con el diagnóstico final de alergia a fármacos.

Se han eliminado del estudio analítico aquellos diagnósticos no concluyentes, es decir, aquellos en los que el paciente abandonó el estudio por voluntad propia. Son 71 registros de un total de 696, lo que supone el 10,2%.

Las variables que se consideraron como posiblemente explicativas se resumen en las dos tablas siguientes:

Filiación	Antecedentes	Test cutáneos	IgE
Sexo	Familiares de enfermedades alérgicas	Neumoalergenos +	Total
Edad en el momento de la reacción	Personales de enfermedades alérgicas	Trofoalergenos +	Logaritmo e
	Personales de alergia a fármacos		Mediana60Ige
	Presencia enfermedad crónica		
	Número de tratamientos crónicos		

Circunstancias acompañantes	Fármaco	Clínica
Nº fármacos a estudio	Grupo farmacológico	Clínica sugerente de alergia
Tiempo transcurrido hasta estudio	Vía administración	Duración del episodio
Servicio de procedencia	Período latencia	Nº episodios
Uso urgencias	Primera dosis	Tolerancia previa

5.2.1) Regresión logística univariable. Diagnóstico clínico.

Salvo que se indique lo contrario se consideran asociaciones estadísticamente significativas aquellas cuya $p < 0,05$, y candidatas a formar parte del modelo multivariable aquellas cuya $p < 0,25$ o consideremos que deban incluirse por su importancia biológica.

Tomamos DIAGNÓSTICO como la variable dependiente binaria. Se ha codificado como 0 el diagnóstico descartado ($n=364$), y 1 los diagnósticos confirmados, ($n= 84$), de sospecha ($n = 165$), e intolerancia a AINEs ($n=13$) es decir, todos aquellos que suponen la retirada del fármaco.

5.2.1.1 Sexo.

No es significativo para un nivel de significación de 0,05 pues la significación muestral de la hipótesis nula es 0,068, si bien por su importancia biológica y tener un p-valor menor de 0,25, se cree adecuado considerarla candidata para el análisis multivariable. Según este resultado considerando únicamente el ser hombre o mujer, el sexo masculino aumenta las posibilidades de considerar una reacción adversa al fármaco frente al ser mujer, puesto que tomamos los valores mujer = 0, hombre = 1, con una OR de 1,4 y un intervalo de confianza para la misma de 0,977 y 1,960.

Tabla 46: Sexo univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo01	,325	,068	1,384	,977	1,960
Constante	-,424	,000	,654		

5.2.1.2 Edad en el momento en que se tuvo la reacción.

Introducida como variable cuantitativa, se encuentra significación estadística para la edad en el momento que se tuvo la reacción, de tal manera que la mayor edad parece indicar mayor probabilidad de retirar el fármaco con una OR de 1.014 por cada año. Se observa así mismo linealidad en el logit al transformarla en una variable cualitativa con tres grupos, de uno a 34 años, de 35 a 51, y de 52 a 89. Por lo tanto, podrá introducirse como variable cuantitativa.

Tabla 47: Edad introducida como variable cuantitativa

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad reacción	,014	,003	1,014	1,005	1,024
Constante	-,898	,000	,407		

Tabla 48: Edad introducida en tres grupos

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Sin dato		,101			
1a – 34 a	,112	,703	1,119	,628	1,993
35a-51a	,261	,373	1,298	,731	2,304
52a-89a	,572	,053	1,772	,993	3,161
Constante	-,606	,017	,545		

. Tabla 49. Porcentajes de edad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1a-34a	190	30,4	30,4
35a-51a	193	30,8	61,2
52a-89a	175	28,0	89,1
no dato	68	10,9	100,0
Total	626	100,0	

5.2.1.3. Antecedentes familiares de enfermedades alérgicas.

Se codificó “presencia de antecedentes familiares enfermedad alérgica” = 1 y “ausencia de antecedentes de enfermedad alérgica” = 0. No se encuentra significación estadística, por lo que los antecedentes familiares de enfermedades alérgicas no parecen predisponer a padecer alergia a fármacos.

Tabla 50. Antecedentes familiares univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
antfamil01	,169	,415	1,184	,788	1,780
Constante	-,373	,000	,688		

5.2.1.4. Antecedentes personales de enfermedades alérgicas.

Se codificó “presencia de antecedentes personales enfermedad alérgica” = 1 y “ausencia de antecedentes personales de enfermedad alérgica” = 0. No se encuentra asociación entre el antecedente personal de padecer una enfermedad alérgica y los diagnósticos confirmado o de sospecha a alergia a fármacos.

Tabla 51. Antecedentes personales enfermedad alérgica univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Aperson01	-,027	,876	,974	,697	1,360
Constante	-,329	,001	,720		

5.2.1.5. Antecedentes personales de alergia a fármacos.

Se codificó “presencia de antecedentes personales de alergia a fármacos” = 1 y “ausencia de antecedentes personales de enfermedad alérgica” = 0. No se encuentra asociación entre el antecedente personal de una alergia a fármaco y un nuevo diagnóstico de alergia a otro fármaco. Es decir, el diagnóstico previo de alergia a fármaco no parece predisponer a un nuevo diagnóstico.

Tabla 52. Antecedentes personales alergia fármacos univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
antpersonalergiafarm01	,034	,871	1,034	,687	1,558
Constante	-,332	,000	,718		

5.2.1.6. Presencia de enfermedad crónica.

Se codificó “presencia de antecedentes personales de enfermedad crónica” = 1 y “ausencia de antecedentes personales de enfermedad crónica” = 0. No se encuentra asociación entre la presencia de enfermedad crónica y el diagnóstico de alergia a fármacos.

Tabla 53. Presencia enfermedad crónica univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
CRONENF01	-,015	,928	,985	,710	1,366
Constante	-,331	,006	,719		

5.2.1.7. Número de tratamientos por enfermedad crónica.

No se encuentra asociación entre el número de tratamientos crónico y el diagnóstico de alergia a fármacos. Es decir, el estar tomando más o menos fármacos de modo habitual en el momento del estudio no condiciona una mayor presencia de alergia a fármacos.

Tabla 54. Número de tratamientos univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
NºTTO	,022	,621	1,023	,936	1,117
Constante	-,375	,000	,687		

5.2.1.8. Test cutáneos a neuroalérgenos positivos.

No se encuentra asociación estadística entre la presencia de algún test cutáneo a neuroalérgenos positivo y diagnóstico confirmado o descartado al fármaco. No obstante al ser la significación de 0,22 y por tanto, menor a 0,25 es candidata para ser incluida en el posterior análisis multivariante. Se recodificó test cutáneo positivo =1 y test cutáneo negativo= 0.

Tabla 54. Test cutáneos a neuroalérgenos univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
TCN01	-,269	,222	,764	,496	1,177
Constante	-,288	,043	,750		

5.2.1.9. Test cutáneos a trofoalérgenos positivos.

No se encuentra asociación estadística entre la presencia de algún test cutáneo positivo a trofoalérgenos y enfermedad alérgica.

Tabla 55. Test cutáneos a trofoalérgenos positivos univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
TCT01	,133	,683	1,142	,603	2,161
Constante	-,486	,016	,615		

5.2.1.10. Concentración de IgE total. Punto de corte, mediana de la misma, 60.

La concentración de IgE total presenta una enorme variabilidad entre los individuos estudiados. Hemos tomado el valor de su mediana, 60, como punto de corte para establecer dos categorías. Estudiada como variable binaria con valores menores de 60 iguales a 0, y valores mayores de 60 igual a 1 se encuentra una significación suficiente como para que pueda ser incluida en el modelo.

Tabla 56. Mediana IgE60 univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
IgE60	,373	,207	1,452	,814	2,591
Constante	-,601	,005	,548		

5.2.1.11. Número de fármacos a estudio.

Se introdujo esta variable como cuantitativa. Un mayor número de fármacos a estudio hace que la probabilidad de cada uno de ellos por separado de ser el causante de la reacción alérgica sea menor. Esta asociación es claramente estadísticamente significativa.

Tabla 57. Número de fármacos a estudio univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
N#M#I	-,311	,000	,733	,617	,871
Constante	,257	,156	1,293		

5.2.1.12 Tiempo transcurrido entre la supuesta reacción y la solicitud de consulta.

Para estudiar esta variable la dividimos en las categorías días, semanas, meses y años. Existen diferencias estadísticamente significativas. El fármaco que se confirma con más probabilidad es aquel por el que se consulta en un período menor de 7 días. No existe prácticamente diferencias entre consultar varios meses o varios años después de haber sufrido la reacción, y no habría linealidad, es decir, parecen confirmarse más diagnósticos en las consultas tras años o meses que las transcurridas tras semanas, si bien en propiedad las diferencias no alcanzan la significación estadística para $p=0,05$.

Tabla 58. Tiempo hasta consulta univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
semanas		,007			
sin datos	1,317	,000	3,733	1,781	7,825
años	,489	,054	1,630	,991	2,681
días	1,224	,032	3,400	1,111	10,408
meses	,474	,067	1,606	,967	2,668
Constante	-,818	,000	,441		

La no linealidad parece confirmarse al estudiar la variable como ordinal, considerando días = 1, semanas = 2, meses = 3, años =4. No se halla significación.

Tabla 59. Tiempo hasta consulta ordinal univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
diassemesordinal	,081	,437	1,085	,883	1,332
Constante	-,656	,060	,519		

Se codifica finalmente la variable en dos categorías en período < 1 año =0 y período > 1 año =1 y observamos resultados no significativos.

Tabla 60. Tiempo hasta consulta años univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
consultaño01	,001	,993	1,001	,724	1,385
Constante	-,330	,010	,719		

5.2.1.13 Servicio de procedencia.

Se recodificó para el análisis 1= especializada y Urgencias y 0= Atención Primaria. No se encontró relación con el servicio de procedencia de la interconsulta y el diagnóstico final.

Tabla 61. Servicio de procedencia univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Servicio de procedencia	-,076	,770	,927	,557	1,542
Constante	-1,373	,000	,253		

5.2.1.14. Uso de urgencias.

No se encontró significación estadística para $p < 0,05$ entre el uso de urgencias y el diagnóstico de alergia a fármacos, pero al ser menor de 0,25 se utilizará como candidata para el análisis multivariable (uso urgencias = 1, no uso = 0). El que por la reacción se demandase asistencia urgente parece hacer más probable la retirada posterior del fármaco.

Tabla 62. Uso de urgencias univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
urgencias01	,293	,132	1,340	,916	1,960
Constante	-,437	,007	,646		

5.2.1.15. Grupo farmacológico.

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos farmacológicos considerando tres categorías: AINEs, B-lactámicos, y resto de fármacos. La categoría “resto de fármacos” se ha utilizado como referencia. Los B-lactámicos es el grupo más retirado. El grupo de AINEs también parece retirarse un poco más que la categoría “resto de fármacos”, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Tabla 63. Grupo farmacológico univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
RESTO F		,000			
BLACTA	1,345	,000	3,838	2,583	5,703
AINE	,314	,159	1,368	,884	2,117
Constante	-,963	,000	,382		

5.2.1.16. Vía de administración.

Se agrupó esta variable en las categorías “tópico mucosa”, que incluye las administración tópica, la inhalada, la tópico-oftalmológica y la rectal; “subcutánea” como categoría independiente, “parenteral” que incluye vía intramuscular y vía intravenosa, y por último “oral”. Hemos de notar que en las categorías subcutánea y tópico mucosas existen muy pocos registros. La vía subcutánea parece ser la que más

se asocia con la retirada del fármaco, seguida de la parenteral. La vía tópico-mucosas parece ser la que menos conllevaría la retirada del fármaco.

Tabla 64. Vía de administración univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tópico mucosas		,202			
Sin dato	,143	,835	1,154	,300	4,434
Oral	,565	,346	1,759	,544	5,693
Parenteral	,817	,191	2,264	,666	7,696
Subcutánea	1,386	,092	4,000	,799	20,017
Constante	-,916	,121	,400		

Tabla 65. Vía de administración frecuencias

	Frecuencia
Desconocido	38
Oral	460
Parenteral	101
Subcutánea	13
Tópico mucosa	14

Aunque existen diferencias con una significación suficiente como para ser incluidas en el modelo ($p=0,202$) consideramos que esta variable debe agruparse más, por lo que en un segundo paso en la categoría parenteral incluimos todas aquellas administraciones que supongan una solución de continuidad de piel o mucosas (parenteral = “parenteral” + “subcutánea”), y no parenteral, las que no (no parenteral = tópico mucosas + oral). Se estudiará como variable binaria, considerando “parenteral” = 0, y “no parenteral” = 1. La vía parenteral se asocia con mayor retirada del fármaco, sin llegar a la significación estadística para $p= 0,05$ pero suficiente para ser incluida en el modelo.

Tabla 66. Vía parenteral univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Vía parenteral	-,332	,113	,718	,476	1,082
Constante	-,035	,851	,966		

5.2.1.17. Período de latencia.

Claramente, la ocurrencia de la reacción al fármaco dentro de la primera hora hace mucho más probable su retirada, con una significación clara ($p=000$). Desafortunadamente, en aproximadamente un tercio de los casos esta importante variable no se pudo precisar.

Tabla 67. Periodo de latencia univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tardía		,000			
Desconocido	-,549	,011	,578	,378	,884
Inmediata	,866	,000	2,377	1,598	3,536
Constante	-,482	,001	,617		

Tabla 68. Periodo de latencia frecuencias

	Frecuencia
Desconocidos	213
Inmediatos	227
Tardía	186

5.2.1.18. Primera dosis.

La ocurrencia de la reacción con la primera dosis de tratamiento hace mucho más probable su retirada final, alcanzando una significación estadística clara.

Tabla 69. Primera dosis univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Varias		,000			
Desconocido	,182	,545	1,200	,665	2,167
Primera	1,072	,000	2,920	2,045	4,169
Constante	-,922	,000	,398		

Tabla 70. Primera dosis frecuencias

	Frecuencia
DOSIS1ª DESCONOC	65
PRIMERA	322
VARIAS	239

5.2.1.19. Manifestaciones clínicas.

Hemos recodificado esta variable en “clínica sugerente de patología alérgica=1”, en donde incluiríamos como manifestaciones sugerentes de patología alérgica el angioedema, asma y agravamiento de asma, anafilaxia, disfagia y disnea, disnea, exantemas (fijo, descamativo, maculopapular), prurito, prurito generalizado, rinoconjuntivitis, rinoconjuntivitis y disnea, urticaria, urticaria-angioedema, urticaria y vómito. Como “clínica no sugerente de patología alérgica=0” incluiríamos aftas en la boca, astenia, dolor, dermatitis, diarrea, fiebre, hipertermia, mareo, parestesias lengua, pérdida de conocimiento, síntomas vagales, prurito vaginal, vómitos, diarrea. Como era de esperar, la clínica alérgica se asocia con mayor retirada del fármaco, con una OR=2,555.

Tabla 71. Clínica alérgica univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
clinalerg01	,938	,001	2,555	1,500	4,351
Constante	-1,131	,000	,323		

Tabla 72. Clínica alérgica grupos*clínica alérgica si o no

	clinarlersino			Total
	clinaler	desconoc	noclinal	
CLINICAgupos				
ANAFILAXIA	61	0	0	61
ANGIOEDEMA	93	0	0	93
ASMA	23	0	0	23
DESCONOCIDA	0	15	0	15
DRESS	11	0	0	11
ECCEMA	1	0	6	7
EFM	4	0	0	4
EXANTEMA	105	0	0	105
HIPERTERMIA	0	0	1	1
OTROS	0	0	27	27
RINOCONJUNTIVITIS	2	0	0	2
SINTOMAS VAGALES	0	0	33	33
URTI	51	0	0	51
URTICARIA	196	0	0	196
Total	532	15	82	629

5.2.1.20. Duración del episodio.

Una duración del episodio menor de 24 horas se asocia con mayor retirada del fármaco. Desafortunadamente, es ésta también una variable con un importante número de registros en los que no se pudo determinar la duración del episodio.

Tabla 73. Duración del episodio univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Desconocido		,007			
Menos de 24 horas	,494	,013	1,639	1,112	2,416
Más de 24 horas	-,057	,786	,944	,626	1,425
Constante	-,502	,001	,605		

Tabla 74- Duración del episodio frecuencias

		Frecuencia
DURACCION	< 24 HOR	237
	> 24 HOR	198
	Desconoci	191

5.2.1.21. Número de episodios.

Se introdujo esta variable como cuantitativa. Un mayor número de episodios conlleva de modo claro una mayor retirada del fármaco que se supone causante de los mismos.

Tabla 75. Número de episodios univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
NºEPISODIOS	,324	,000	1,383	1,156	1,654
Constante	-,756	,000	,469		

5.2.1.22. Tolerancia previa.

La tolerancia previa conocida, es decir, el uso conocido del fármaco implicado sin haber desencadenado una reacción adversa no parece relacionarse con una mayor o menor retirada del mismo, y no se incluirá en el análisis multivariante.

Tabla 77. Tolerancia previa univariante clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tolerancia previa		,639			
Desconocido	-,112	,536	,894	,627	1,275
No tolerancia previa conocida	,088	,695	1,092	,705	1,690
Constante	-,300	,021	,741		

Tabla 78. Tolerancia previa frecuencias

		Frecuencia
Tolerancia prev	DESCONOC	261
	NO	123
	SI	242

5.2.2) Regresión logística multivariable. Diagnóstico clínico.

A partir de los hallazgos del apartado anterior se consideran como candidatas para formar el modelo de regresión logística multivariable las señaladas en cursiva y negrita.

Tabla 78. Variables candidatas análisis multivariable clínico

Filiación	Antecedentes	Test cutáneos	IgE
Sexo	Familiares de enfermedades alérgicas	Neumoalergenos +	Total
Edad	Personales de enfermedades alérgicas	Trofoalergenos +	Mediana60
	Personales de alergia a fármacos		
	Presencia enfermedad crónica		
	Número de tratamientos crónicos		

Circunstancias acompañantes	Fármaco	Clínica
Nº fármacos a estudio	Grupo farmacológico	Clínica sugerente de alergia
Tiempo transcurrido hasta estudio	Vía administración	Duración del episodio
Servicio de procedencia	Tolerancia previa	Nº episodios
Uso urgencias		Periodo latencia
		Primera dosis

Se buscará la recodificación más adecuada de cada variable para poder ser utilizada.

El primer modelo que resulta al introducir todas estas variables es el siguiente:

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	532	85,0
	Casos perdidos	94	15,0
	Total	626	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		626	100,0

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia
DURACIÓN	< 24 HOR	213
	> 24 HOR	173
	Desconocido	146
lgEmediana60	Desconocido	366
	mas 60	87
	menos 60	79
Díasresto	días	14
	semanas	505
	sin dato	13
URGENCIASsino	desconocido	73
	NO	133
	SI	326
FgruposII	AINE	216
	BLACTA	142
	RESTO F	174
Víaadcuaiintegr	desconocido	17
	NO	417
	SI	98
DOSIS1 ^a	DESCONOC	35
	PRIMERA	288
	VARIAS	209
PLAT	desconocido	172
	inmediato	197
	tardía	163
TCNcat	negativo	165
	no realizado	238
	positivo	129

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
	585,800(a)	,236	,317

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	14,025	8	,081

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	DCO01c = ,00		DCO01c = 1,00		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	48	47,637	5	5,363	53
2	40	44,250	13	8,750	53
3	37	41,280	16	11,720	53
4	37	37,640	16	15,360	53
5	43	33,813	10	19,187	53
6	31	29,575	22	23,425	53
7	28	24,759	25	28,241	53
8	19	19,184	34	33,816	53
9	10	13,887	43	39,113	53
10	6	6,977	49	48,023	55

Tabla de clasificación(a)

Observado	DCO01c	Pronosticado		Porcentaje correcto
		DCO01c		
		,00	1,00	
	,00	239	60	79,9
	1,00	88	145	62,2
	Porcentaje global			72,2

a El valor de corte es ,50

Modelo clínico. Primera aproximación (se incluyen todas las variables candidatas)

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo01	,095	,685	1,100	,694	1,743
Edad en reacción	,021	,001	1,021	1,008	1,033
TCN no realizado		,678			
TCN positivo	-,050	,866	,951	,533	1,698
TCN negativo	,168	,568	1,183	,665	2,106
IgE total <60		,749			
IgE total desconocido	,231	,457	1,260	,686	2,314
IgE total >60	,129	,729	1,138	,548	2,360
N#M#I	-,249	,042	,779	,612	,992
Sin dato		,009			
Consulta en 1-7 días	-2,601	,045	,074	,006	,939
Consulta en más de 8 días	-3,279	,004	,038	,004	,352
URGENCIAS desconocido		,189			
URGENCIAS si	-,625	,073	,535	,270	1,061
URGENCIAS no	-,197	,443	,821	,497	1,358
FgruposII (AINE)		,000			
FgruposII (B-LACTAMICO)	1,134	,000	3,107	1,846	5,231
FgruposII (RESTO FARMACO)	,518	,069	1,678	,960	2,933
Via parenteral (desconocido)		,432			
Via parenteral (NO)	,248	,721	1,282	,329	4,995
Via parenteral (SI)	-,310	,299	,734	,409	1,316
Período de latencia desconocido		,000			
Periodo de latencia tardío	-,504	,068	,604	,352	1,037
Periodo de latencia inmediato	,795	,004	2,215	1,280	3,834
DOSIS1ª (desconocido)		,077			
DOSIS1ª (primera)	,506	,282	1,658	,660	4,164
DOSIS1ª (varias)	,571	,028	1,770	1,063	2,947
Clínica de alergia 01	,612	,093	1,844	,902	3,769
DURACCION desconocido		,928			
DURACCION >24 horas	-,100	,725	,904	,517	1,582
DURACCION < 24 horas	-,099	,740	,906	,505	1,624
NºEPISODIOS	,239	,023	1,269	1,034	1,558
Constante	,703	,609	2,019		

Alcanza convergencia a la iteración 5, pero es prácticamente no significativo para el test de Hosmer-Lemeshow y tiene muchos parámetros.

Se decide recodificar la edad en tres grupos iguales e incluir la categoría desconocido para aquellas reacciones en las que no se pudo precisar la edad, recodificar la categoría período de latencia en inmediata y tardío, desconocido, suponiendo que la gran mayoría de las situaciones que no se clasificaron como

inmediatas el período de latencia fue tardío, por no poder precisarse al no ocurrir la reacción de modo inmediato en la primera hora. Se eliminan las variables IgE, test cutáneos a neumoalérgenos y duración de la clínica por ser poco explicativas y ser las dos primeras pruebas complementarias.

El modelo que resulta es el siguiente:

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	594	94,9
	Casos perdidos	34	5,4
	Total	626	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		626	100,0

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia
edad_cuali	1 - 34	179
	35 - 51	185
	52 - 89	166
	no dato	62
dosis produjo reacción	primera	314
	varias	235
	desconocido	43
tiempo hasta consulta médica	Acude en <= 7 días	15
	Acude en >= 8 días	534
	sin dato	43
uso de urgencias médicas	no	150
	sí	356
	desconocido	86
grupos de medicamentos	AINE	236
	B-LACTÁMICOS	157
	RESTO DE FÁRMACOS	199
vía de administración	parental	113
	no parental	461
	desconocido	18
síntomas en 1ª h	no	370
	sí	222
clínica alérgica	no	80
	sí	512
sexo	mujer	423
	hombre	169

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	660,015(a)	,223	,299

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	9,414	8	,309

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		diagnóstico retirada = descartado		diagnóstico retirada = retirada		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	50	53,224	9	5,776	59
	2	47	49,426	12	9,574	59
	3	49	47,099	12	13,901	61
	4	43	41,884	16	17,116	59
	5	40	38,239	19	20,761	59
	6	32	32,679	27	26,321	59
	7	36	27,913	24	32,087	60
	8	21	22,263	40	38,737	61
	9	13	16,223	47	43,777	60
	10	6	8,051	49	46,949	55

Tabla de clasificación(a)

Observado		Pronosticado			
		diagnóstico retirada		Porcentaje correcto	
		descartado	retirada		
Paso 1	diagnóstico retirado	descartado	265	72	78,6
	retirado	retirado	96	159	62,4
	Porcentaje global				71,6

a El valor de corte es ,500

Modelo clínico

Modelo clínico	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo(1)	-,126	,564	,882	,576	1,351
NºMedicamentos Implicados Sin datos	-,227	,040	,797	,642	,990
Acude en 7 días o menos	-1,168	,126	,311	,070	1,387
Acude en 8 días o más	-1,749	,000	,174	,067	,451
Uso urgencias desconocido		,036			
Uso urgencias no	,558	,092	1,747	,913	3,342
Uso urgencias si	,775	,010	2,171	1,201	3,926
Resto de fármacos AINE	1,157	,000	3,179	1,955	5,171
B lactámicos	,435	,098	1,545	,922	2,587
Vía adm desconocido		,037			
Vía parenteral	,068	,915	1,070	,308	3,717
Vía no parenteral	-,610	,304	,544	,170	1,737
Clínica alérgica	-,966	,004	,380	,197	,734
NºEPISODIOS	,229	,024	1,258	1,031	1,534
No dato edad		,013			
Edad 1-34	,661	,140	1,936	,805	4,659
Edad 35-51	,792	,080	2,207	,909	5,356
Edad 52-89	1,282	,005	3,602	1,475	8,798
P LAT inmediato	-,792	,000	,453	,292	,704
Dosis desconocido		,043			
Dosis1 ^a	,156	,708	1,169	,516	2,650
Dosis varias	-,431	,300	,650	,287	1,468
Constante	,631	,445	1,879		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, N#M#, t_consulta, urgencias, FgruposII, Viaadintegr, clinalerg, NºEPISODIOS, edad_cuali, PLATb, dosis1^a.

Tabla 79. Desglose coeficientes máxima probabilidad retirada

Perfil retirada fármaco. Máxima probabilidad	
Coeficientes B	
Edad 52-89	1,282
Acude en 7 días o menos	-1,168
AINE	1,157
Clínica no alérgica	-0,966
P LAT no inmediato	-0,792
Uso urgencias si	0,775
NºEPISODIOS (cada episodio)	0,229
NºMedicamentos Implicados (cada fármaco)	-0,227
Dosis1ª	0,156
sexo mujer	-0,126
Vía parenteral	0,068

Por el contrario, es más probable que se mantenga el fármaco en pacientes que acuden con más de 8 días de antelación, (lo que incluye semanas, meses o años), en los que la clínica no fuera sugerente de enfermedad alérgica, la supuesta reacción no ocurriera dentro de la primera hora, no se administró el fármaco por vía parenteral, ocurrió al llevar varias dosis del tratamiento, hubo más de un medicamento implicado, era una mujer, el fármaco no era ni un AINE ni un B-lactámico, se trataba de una persona joven, menor de 34 años, no acudió a urgencias y hubo un único episodio. El desglose de los coeficientes se muestra en la tabla adjunta:

Tabla 80. Desglose coeficientes máxima probabilidad mantenimiento

Perfil mantenimiento del fármaco. Máxima probabilidad	
Coeficientes B	
Acude en 8 días o más	-1,749
Clínica no alérgica	-0,966
P LAT no inmediato	-0,792
Vía no parenteral	-0,61
Dosis varias	-0,431
NºMedicamentos Implicados (cada uno)	-0,227
Sexo mujer	-0,126
Resto de fármacos	0
Edad 1-34	0,661
Uso urgencias no	0,558
NºEPISODIOS	0,229

Es destacable que al ajustar no existe confusión, manteniéndose el orden de los valores respecto a su asociación con la retirada o no del fármaco, excepto para el grupo farmacológico. En el modelo univariante el grupo más retirado eran los betalactámicos, seguido por los AINE y por último la categoría resto de fármacos es la menos retirada. Sin embargo, ajustando por el resto de variables, se observa que el grupo más retirado como grupo en sí son los AINE, con una OR holgada de 3,15 respecto a la categoría resto de fármacos, y una diferencia claramente significativa ($p=0,00$). Esto indica que la variable “grupo farmacológico” estaría confundida por el resto de las variables en las que se ha ajustado el modelo.

Validación del modelo clínico

El modelo obtenido hasta el momento, y que se utilizará para predecir la probabilidad de retirada de un medicamento tras pasar por el Departamento de Alergia de la Universidad de Salamanca, ha encontrado convergencia a la iteración 4, resulta no significativo para el test de Hosmer y Lemeshow , consta de un número razonable de parámetros y fáciles de extraer de la anamnesis con el paciente. Falta por establecer su validación. El procedimiento utilizado para ello es construir con la mismas variables y con la misma codificación un modelo con el 90% de los datos, y luego realizar predicciones con el 10% restante. Se supera esta prueba de validación. Los resultados se muestran a continuación:

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	531	84,8
	Casos perdidos	29	4,6
	Total	560	89,5
Casos no seleccionados		66	10,5
Total		626	100,0

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	603,367(a)	,208	,279

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	9,836	8	,277

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	diagnóstico retirada = descartado		diagnóstico retirada = retirada		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	46	47,973	8	6,027	54
2	41	43,555	12	9,445	53
3	44	40,836	10	13,164	54
4	36	36,514	16	15,486	52
5	33	34,171	20	18,829	53
6	31	29,169	22	23,831	53
7	32	24,614	21	28,386	53
8	20	19,533	33	33,467	53
9	10	15,043	43	37,957	53
10	7	8,593	46	44,407	53

Modelo Clínico. Versión de validación

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo(1)	-,169	,460	,844	,539	1,323
N#M#I	-,231	,044	,794	,634	,993
t_consulta		,004			
t_consulta(1)	-1,061	,165	,346	,077	1,548
t_consulta(2)	-1,581	,001	,206	,079	,539
urgencias		,058			
urgencias(1)	,538	,116	1,712	,875	3,350
urgencias(2)	,738	,017	2,092	1,140	3,841
FgruposII		,000			
FgruposII(1)	1,184	,000	3,268	1,953	5,470
FgruposII(2)	,417	,126	1,518	,890	2,590
Viaadintegr		,053			
Viaadintegr(1)	,175	,804	1,191	,300	4,724
Viaadintegr(2)	-,501	,450	,606	,165	2,225
clinalerg(1)	-,959	,005	,383	,197	,748
NºEPISODIOS	,205	,053	1,228	,998	1,511
edad_cuali		,022			
edad_cuali(1)	,538	,242	1,713	,695	4,218
edad_cuali(2)	,635	,171	1,886	,760	4,683
edad_cuali(3)	1,177	,012	3,245	1,294	8,134
PLATb(1)	-,698	,003	,498	,314	,790
dosis1ª		,147			
dosis1ª(1)	,272	,541	1,312	,550	3,132
dosis1ª(2)	-,214	,630	,807	,338	1,930
Constante	,398	,649	1,489		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, N#M#I, t_consulta, urgencias, FgruposII, Viaadintegr, clinalerg, NºEPISODIOS, edad_cuali, PLATb, dosis1ª.

Codificaciones de variables categóricas modelo clínico versión de validación

		Frecuencia	Codificación de parámetros		
			(1)	(2)	(3)
edad_cuali	1 - 34	163	1,000	,000	,000
	35 - 51	166	,000	1,000	,000
	52 - 89	148	,000	,000	1,000
	no dato	54	,000	,000	,000
dosis produjo reacción	primera	287	1,000	,000	
	varias	208	,000	1,000	
	desconocido	36	,000	,000	
tiempo hasta consulta médica	Acude en <= 7 días	15	1,000	,000	
	Acude en >= 8 días	476	,000	1,000	
	sin dato	40	,000	,000	
uso de urgencias médicas	no	134	1,000	,000	
	sí	317	,000	1,000	
	desconocido	80	,000	,000	
grupos de medicamentos	AINE	210	1,000	,000	
	B-LACTÁMICOS	144	,000	1,000	
	RESTO DE FÁRMACOS	177	,000	,000	
vía de administración	parental	107	1,000	,000	
	no parental	409	,000	1,000	
	desconocido	15	,000	,000	
síntomas en 1ª h	no	332	1,000		
	sí	199	,000		
clínica alérgica	no	75	1,000		
	sí	456	,000		
sexo	mujer	382	1,000		
	hombre	149	,000		

Validación modelo clínico. Clasificación

Observado	Pronosticado					
	Casos seleccionados(a)			Casos no seleccionados(b,c)		
	diagnóstico retirada		Porcentaje correcto	diagnóstico retirada		Porcentaje correcto
	descartado	retirada	descartado	retirada	descartado	retirada
Diagnóstico descartado	232	68	77,3	34	3	91,9
Diagnóstico retirada	91	140	60,6	5	19	79,2
Porcentaje global			70,1			86,9

a Casos seleccionados Aproximadamente 90 % de los casos (MUESTRA) EQ 1

b Casos no seleccionados Aproximadamente 90 % de los casos (MUESTRA) NE 1

c No se han clasificado algunos de los casos no seleccionados debido a valores perdidos en las variables independientes o bien a variables categóricas con valores fuera del rango de los casos seleccionados.

d El valor de corte es ,500

Como resumen de todas las tablas expuestas anteriormente, el modelo de validación también alcanza convergencia a la 4ª iteración y es no significativo en el test de Hosmer y Lemeshow. Supera el test de validación. La muestra aleatoria del 10% resulta correctamente clasificada en un 86,9% según el modelo realizado con el 90% restante, que clasifica correctamente a su vez un 70,1%. Que el primer porcentaje sea mayor es un buen dato a la hora de extrapolar las predicciones a otros ámbitos que utilicen la misma metodología empleada aquí.

Modelo confirmado a partir del modelo clínico.

A continuación se mantiene exactamente las mismas variables y su recodificación, y se considera como variable dependiente únicamente el diagnóstico confirmado =1, y el diagnóstico descartado = 0, eliminando del análisis todos los casos de diagnóstico de sospecha e intolerancia a AINES (que no consideramos auténticas alergias). Se Pierden en total 208 registros, y el análisis se realizará sobre 418 observaciones. Se obtiene un nuevo modelo predictivo aplicable que se muestra a continuación:

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)	N	Porcentaje
Casos seleccionados		
Incluidos en el análisis	418	66,8
Casos perdidos	208	33,2
Total	626	100,0
Casos no seleccionados	0	,0
Total	626	100,0

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	328,153(a)	,185	,295

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	11,938	8	,154

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	diagnóstico confirmado = descartado		diagnóstico confirmado = confirmado		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1 1	40	41,346	2	,654	42
2	41	40,346	1	1,654	42
3	42	39,181	0	2,819	42
4	36	38,208	6	3,792	42
5	38	37,109	4	4,891	42
6	39	36,142	4	6,858	43
7	29	33,000	13	9,000	42
8	32	30,597	10	11,403	42
9	27	26,464	15	15,536	42
10	12	13,606	27	25,394	39

Tabla de clasificación

Observado	Pronosticado			
	diagnóstico confirmado		Porcentaje correcto	
	descartado	Confirmado		
Paso 1 diagnóstico confirmado	descartado	326	10	97,0
	confirmado	58	24	29,3
Porcentaje global				83,7

a El valor de corte es ,500

Variables		Frecuencia
edad_cuali	1 - 34	126
	35 - 51	138
	52 - 89	109
	no dato	45
dosis produjo reacción	primera	194
	varias	193
	desconocido	31
tiempo hasta consulta médica	Acude en <= 7 días	8
	Acude en >= 8 días	382
	sin dato	28
uso de urgencias médicas	no	106
	sí	249
	desconocido	63
grupos de medicamentos	AINE	111
	B-LACTÁMICOS	145
	RESTO DE FÁRMACOS	162
vía de administración	parental	73
	no parental	332
	desconocido	13
síntomas en 1ª h	no	295
	sí	123
clínica alérgica	no	65
	sí	353
sexo	mujer	310
	hombre	108

Modelo confirmado comparativa.

Modelo confirmado a partir del clínico	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Sexo Mujer	-,177	,596	,838	,436	1,610
Nº Medicamentos implicados	-,128	,452	,880	,630	1,228
t_consulta sin datos		,000			
t_consulta menor a igual a 7 días	-2,315	,039	,099	,011	,892
t_consulta de 8 días o más	-3,194	,000	,041	,010	,166
Uso urgencias desconocido		,033			
No uso de urgencias(1)	,942	,095	2,566	,849	7,760
Si uso de urgencias(2)	1,321	,010	3,747	1,363	10,300
Resto de fármacos		,000			
AINEs	,326	,418	1,385	,630	3,046
B-Lactámicos	1,517	,000	4,560	2,231	9,318
Vía adm desconocido		,851			
Vía parenteral	-,019	,982	,982	,188	5,117
Vía no parenteral	-,230	,770	,794	,170	3,713
No clínica alérgica	-1,541	,010	,214	,066	,696
Nº EPISODIOS	,019	,915	1,020	,713	1,458
Edad reacción sin dato		,017			
Edad reacción 1-34	1,022	,174	2,779	,637	12,123
Edad reacción 35-51	1,790	,019	5,989	1,347	26,632
Edad reacción 52-89	1,940	,011	6,961	1,550	31,258
P latencia no inmediato	-,576	,098	,562	,284	1,112
Nº dosis desconocido		,080			
Primera dosis	,319	,617	1,376	,394	4,804
Varias dosis	-,489	,429	,613	,182	2,062
Constante	-,652	,596	,521		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, N#M#, t_consulta, urgencias, FgruposII, Viaadintegr, clinalerg, NºEPISODIOS, edad_cuali, PLATb, dosis1^a.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	374	59,7
	Casos perdidos	186	29,7
	Total	560	89,5
Casos no seleccionados		66	10,5
Total		626	100,0

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	302,660(a)	,176	,277

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	9,391	8	,310

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	diagnóstico confirmado = descartado		diagnóstico confirmado = confirmado		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	36	36,321	1	,679	37
2	35	35,434	2	1,566	37
3	36	34,344	1	2,656	37
4	33	33,356	4	3,644	37
5	33	33,171	5	4,829	38
6	34	31,555	4	6,445	38
7	24	29,112	13	7,888	37
8	29	26,887	8	10,113	37
9	27	23,933	10	13,067	37
10	12	14,887	27	24,113	39

Validación modelo confirmado a partir clínico

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo(1)	-,075	,831	,927	,463	1,856
N#M#I	-,165	,350	,848	,600	1,198
t_consulta		,000			
t_consulta(1)	-2,259	,043	,104	,012	,935
t_consulta(2)	-3,033	,000	,048	,012	,195
urgencias		,053			
urgencias(1)	,853	,138	2,346	,761	7,234
urgencias(2)	1,237	,018	3,446	1,236	9,605
FgruposII		,000			
FgruposII(1)	,335	,428	1,397	,611	3,193
FgruposII(2)	1,431	,000	4,183	2,013	8,694
Viaadintegr		,837			
Viaadintegr(1)	,130	,893	1,139	,173	7,513
Viaadintegr(2)	-,119	,896	,888	,149	5,276
clinalerg(1)	-1,528	,011	,217	,067	,705
NºEPISODIOS	,001	,995	1,001	,696	1,441
edad_cuali		,032			
edad_cuali(1)	,817	,286	2,264	,504	10,166
edad_cuali(2)	1,481	,058	4,398	,953	20,288
edad_cuali(3)	1,808	,021	6,100	1,306	28,483
PLATb(1)	-,446	,218	,640	,315	1,301
dosis1ª		,190			
dosis1ª(1)	,444	,526	1,559	,395	6,150
dosis1ª(2)	-,227	,741	,797	,208	3,058
Constante	-,819	,530	,441		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, N#M#I, t_consulta, urgencias, FgruposII, Viaadintegr, clinalerg, NºEPISODIOS, edad_cuali, PLATb, dosis1ª.

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia	Codificación de parámetros		
			(1)	(2)	(3)
edad_cuali	1 - 34	115	1,000	,000	,000
	35 - 51	122	,000	1,000	,000
	52 - 89	98	,000	,000	1,000
	no dato	39	,000	,000	,000
dosis produjo reacción	primera	179	1,000	,000	
	varias	169	,000	1,000	
	desconocido	26	,000	,000	
tiempo hasta consulta médica	Acude en <= 7 días	8	1,000	,000	
	Acude en >= 8 días	339	,000	1,000	
	sin dato	27	,000	,000	
uso de urgencias médicas	no	96	1,000	,000	
	sí	220	,000	1,000	
	desconocido	58	,000	,000	
grupos de medicamentos	AINE	98	1,000	,000	
	B-LACTÁMICOS	132	,000	1,000	
	RESTO DE FÁRMACOS	144	,000	,000	
vía de administración	parental	69	1,000	,000	
	no parental	294	,000	1,000	
	desconocido	11	,000	,000	
síntomas en 1ª h	no	262	1,000		
	sí	112	,000		
clínica alérgica	no	61	1,000		
	sí	313	,000		
sexo	mujer	282	1,000		
	hombre	92	,000		

Nuevamente obtenemos un modelo predictivo que alcanza convergencia, esta vez a la 6ª iteración, y que resulta no significativo en el test de Hosmer y Lemeshow

Tabla de clasificación

Observado	Pronosticado					
	Casos seleccionados(a)			Casos no seleccionados(b,c)		
	diagnóstico confirmado		Porcentaje correcto	diagnóstico confirmado		Porcentaje correcto
	descartado	confirmado	descartado	confirmado	descartado	confirmado
descartado	289	10	96,7	37	0	100,0
confirmado	56	19	25,3	5	2	28,6
Porct global			82,4			88,6

a Casos seleccionados Aproximadamente 90 % de los casos (MUESTRA) EQ 1

b Casos no seleccionados Aproximadamente 90 % de los casos (MUESTRA) NE 1

c No se han clasificado algunos de los casos no seleccionados debido a valores perdidos en las variables independientes o bien a variables categóricas con valores fuera del rango de los casos seleccionados.

d El valor de corte es ,500

Tiene un porcentaje de acierto para el 10% de la muestra no seleccionada del 88,6% superior al que alcanza para sí mismo, (82,4%) lo que es un buen indicador a la hora de extrapolar las predicciones realizadas

Como resumen de todo este apartado el modelo considerado para predecir la retirada de un fármaco tras pasar por el Departamento y el modelo para diagnosticar una auténtica alergia realizado con exactamente las mismas variables, codificadas del mismo modo, son válidos y extrapolables a la práctica clínica.

5.2.3) Comparación entre diagnóstico clínico y diagnóstico confirmado según los modelos de efectos generales. Consideraciones generales.

- La principal observación se encuentra dentro del grupo farmacológico. Los B-lactámicos son los que más se asocian con un diagnóstico confirmado de alergia. Sin embargo para el diagnóstico confirmado los AINE no alcanza diferencias estadísticamente significativas respecto a la categoría “resto de fármacos”. Hemos de tener en cuenta que se retiraron los AINE que causaban una intolerancia. En el modelo clínico estos últimos son los fármacos más retirados.

- La forma en que se usan los servicios sanitarios parece guardar relación con el diagnóstico. Una consulta dentro de los 7 días siguientes a producirse la reacción se asocia más con un diagnóstico cierto de alergia y a la retirada del fármaco. El uso de urgencias también parece asociarse con una mayor retirada del fármaco y con un mayor diagnóstico confirmado al mismo. No obstante, estas asociaciones pierden relieve al ajustar por el resto de variables.

- La vía en que se administró el fármaco no parece guardar una relación importante con el diagnóstico final, una vez se ajusta por el resto de variables y se realiza por diagnóstico confirmado.

- El número de episodios relatados es claramente no significativo en el modelo confirmado realizado a partir del clínico, mientras que en este último la asociación era estadísticamente significativa. Esto parece indicar la creencia que los pacientes alérgicos relatan varios episodios de reacciones alérgicas, siguiendo la patogénesis de la enfermedad, que desencadenará un nuevo episodio con cada exposición, cuando en la realidad lo que ocurre es que suspenden la toma del fármaco a la primera o con pocas reacciones, y por lo tanto no presentan más episodios.

- El resto de variables se comporta del mismo modo dentro del modelo clínico y del modelo confirmado, aunque puedan variar ligeramente sus coeficientes. Hemos de destacar el crecimiento lineal de la variable edad, de tal manera que a mayor edad en

el momento de producirse la primera reacción, mayor probabilidad de retirada del fármaco y del diagnóstico confirmado.

5.2.4) Cálculo de probabilidad preprueba de diagnóstico de alergia al fármaco según los modelos de efectos generales “diagnóstico clínico” y “diagnóstico confirmado”.

Una vez comprobada la validez de estos modelos se pretende a continuación buscar su utilidad para realizar predicciones. La obtención de probabilidades en una regresión logística se explica detalladamente en el libro *Bioestadística amigable*(168).

Por lo estudiado hasta ahora, la **máxima probabilidad para la retirada del fármaco** correspondería a una reacción 1) en una persona de edad entre 52-89 años (B=1,282), 2) que acude a los 7 días de producirse la reacción 3) en la que hay implicado un AINE (b=1,157) 4) con una clínica sugerente de alergia (B=0), 5) que ocurre dentro de la primera hora (B=0) 6) que utilizó las urgencias médicas(B=0,775) 7) Tuvo lugar más de un episodio (B=0,229 para cada episodio) 8)Estuvo implicado un único fármaco (B=-0,227 para cada fármaco), 9)tuvo lugar con la primera dosis (B=0,156) 10) Era un hombre (B=0) ¿Cuál sería la probabilidad que se confirmase o no esta situación clínica por pruebas complementarias?

El primer paso es calcular su odds. Partimos del logaritmo neperiano de la odds:

$$\ln(\text{odds}) = a + b_1x_1 + \dots + b_px_p$$

En nuestro ejemplo entran 11 variables y la constante, -3.361. Por lo tanto:

Tabla 81: Desglose máxima probabilidad retirada

Perfil retirada fármaco. Máxima probabilidad	B
1)Edad 52-89	1,282
2)Acude en 7 días o menos	-1,168
3)AINE	1,157
4)Clínica alérgica b=0)	0
5)Periodo inmediato b = 0)	0
6)Uso urgencias si	0,775
7)NºEPISODIOS (Aquí como ejemplo 3)	0,687
8)NºMedicamentos Implicados (Aquí 1)	-0,227
9)Dosis primera	0,156
10)sexo hombre b=0	0
11)Vía parenteral	0,068
Constante	0,631
Suma total	3,361

Así :

$$\ln(\text{odds}) = 3,361$$

Se toman antilogaritmos y se obtiene:

$$\text{Odds} = \exp(3,361) = 28,8$$

Nos interesa la probabilidad (p) que es igual a $\text{odds}/(1+\text{odds})$:

$$P = \text{odds}/(1+\text{odds}) = 28.8/(1+28.8) = 0,966$$

De esta forma la probabilidad predicha es del 96,6%

La **máxima probabilidad para el diagnóstico confirmado a partir del clínico** se encontraría en un paciente 1)con una edad comprendida entre 52 años y 89 años (B=1,94) 2)el fármaco implicado es un B lactámico(B=1,517) 3) la clínica fue sospechosa de alergia B=0 4) fue una reacción inmediata (B=0) 5) Utilizó urgencias (B=1,321) 6) ocurrió con la primera dosis (B=0,319) 6)tuvieron lugar varios episodios, por ejemplo 3 (B=0,057) 7) Se dio en un hombre (B=0) 8)Acudió a urgencias (B=1,321) 9)La vía de administración fue parenteral (B=-0,019), 10)sólo hubo un medicamento implicado (B=-0,128) y 11)tardó menos de 7 días en solicitar consulta (B=-2,315)

Tabla 82: Desglose máxima probabilidad confirmado

Confirmado a partir del clínico. Máxima probabilidad de confirmarse	B
1)Edad reacción 52-89	1,94
2)B-Lactámicos	1,517
3)Si uso de urgencias	1,321
4)Primera dosis	0,319
5)Nº EPISODIOS (por ejemplo 3)	0,057
8)Sexo Mujer (hombre = 0)	0
9)P latencia no inmediato (b=0)	0
10)No clínica alérgica (B=0)	0
6)Vía parenteral	-0,019
7)Nº Medicamentos implicados (p ej 1)	-0,128
11)consulta menor o igual a 7 días	-2,315
Constante	-0,652
Suma total	2,04

Repetimos los pasos dados anteriormente:

$$\ln(\text{odds}) = a + b_1x_1 + \dots + b_px_p$$

$$\ln(\text{odds}) = 2,04$$

Se toman antilogaritmos:

$$\exp(2,04) = 7,69$$

Nos interesa la probabilidad (p) que es igual a $\text{odds}/(1+\text{odds})$:

$$7,69/(1+7,69) = 0,885$$

Así pues, la máxima probabilidad según el modelo confirmado a partir del clínico correspondería a un 88,5%

Como realizar manualmente todos estos cálculos puede resultar lento y tedioso, se ha desarrollado una aplicación informática con Visual Basic, en castellano y en inglés. Se muestra a continuación un pantallazo de la misma. Permite observar diferentes situaciones clínicas en cuestión de segundos, y comparar para la misma situación la probabilidad actual de retirar el fármaco y la probabilidad de que se tratase de una alergia confirmada.

Figura 29. Aplicación de cálculo. Comparativa modelo confirmado Vs clínico. Español

The screenshot shows a Microsoft Excel window with a dialog box titled "Comparativa modelo Confirmado vs Clínico". The dialog box is for the "Predicción de alergia a medicamentos (Versión 2.01 - 15/02/2014)" and is set to Spanish. It compares a "Confirmado" model with a "Clínico" model based on various input parameters.

	Confirmado	Clínico
Sexo	-0,177	-0,126
Nº de medicamentos implicados	-0,128	-0,227
Tiempo hasta consulta médica	-2,315	-1,168
¿Uso de urgencias?	1,321	0,775
Grupo farmacológico	0,326	1,157
Vía de administración	-0,230	-0,610
Síntomas alérgicos	0,000	0,000
Nº de Episodios	0,019	0,229
Edad en el momento de la reacción	1,022	0,661
¿Síntomas en la primera hora tras exposición?	-0,576	-0,792
Dosis necesarias para iniciar efecto	-0,489	-0,431
Constante	-0,652	0,631
Suma	-1,879	0,100
Probabilidad	13,254750%	52,498353%

Figura 30. Aplicación de cálculo. Comparativa modelo confirmado Vs clínico. Inglés

The screenshot shows a Microsoft Excel window with a dialog box titled "Confirmed diagnosis vs Clinical diagnosis". The dialog box is for the "Drug allergy prediction (Version 2.01 - 15/02/2014)" and is set to English. It compares a "Confirmed" model with a "Clinic" model based on various input parameters.

	Confirmed	Clinic
Sex	-0,177	-0,126
Number of drugs involved	-0,128	-0,227
Delay in asking for medical advice	-2,315	-1,168
Utilization of emergency services?	1,321	0,775
Drug class	0,326	1,157
Route of administration	-0,230	-0,610
Allergic symptoms?	0,000	0,000
Number of episodes	0,019	0,229
Age at the moment of reaction	1,022	0,661
Mechanism immediate?	-0,576	-0,792
Doses needed to trigger effect	-0,489	-0,431
Constant	-0,652	0,631
Sum	-1,879	0,100
Probability	13,254750%	52,498353%

5.2.5) Aplicación de un modelo matemático basado en regresión logística para la anamnesis de la alergia a medicamentos.

5.2.5.1: Estimación del sobrediagnóstico: Se puede estimar, del elevado porcentaje de pacientes con diagnóstico de sospecha (el 28% de los fármacos estudiados, y más del doble de los diagnósticos confirmados, que corresponde a un 13%), cuántos estarían correctamente clasificados. Probando con diferentes pacientes reales se observa que el modelo clínico arroja probabilidades más altas que el confirmado, lo que nos induce a pensar que muchos, si no la mayoría, de los diagnósticos de sospecha no son realmente alergias. Más adelante, y una vez realizado el mejor modelo confirmado posible, se analizará con más detalle este hecho.

5.2.5.2. Información al paciente en caso de no poder confirmarse ni descartarse el diagnóstico: en aquellos casos en los que el diagnóstico quede como sospecha, por no poder confirmarse ni descartarse la reacción, se puede al menos informar al paciente, en tantos por ciento, como de probable es que la supuesta reacción que tuvo sea una alergia debida al fármaco sospechoso a partir de la evidencia científica disponible que ha ofrecido este estudio. Esto puede ser tranquilizante y aclaratorio en caso de tomas accidentales del principio activo en pacientes con un diagnóstico de sospecha y bajas probabilidades y observar que no ocurre nada, que será por otra parte lo más habitual. En casos de extrema necesidad del fármaco, y en ausencia de otras medidas terapéuticas, puede estimarse una relación riesgo-beneficio para dárselo al paciente o no.

2.2.5.3. Toma de decisiones: como ocurre generalmente en el diagnóstico por la clínica, sin recurrir a pruebas complementarias, no podemos tener un nivel absoluto de certeza. Los pacientes no son ni un 10% ni un 90% alérgicos, son o no son alérgicos. Sin embargo, el disponer de una estimación previa permite facilita la toma de decisiones en diferentes ámbitos:

-En Atención Primaria, niveles bajos de probabilidad, reacciones poco graves y poca necesidad de la medicación pueden permitir demorar o no realizar la derivación

al especialista. Este modelo puede servir para establecer a partir de qué porcentaje de probabilidad, junto el resto de características clínicas, debe derivarse o no. Dispondríamos de un valor numérico a partir del cual poder tomar esa decisión. En el otro extremo, es una ayuda a la hora de sospechar como alérgica una posible reacción medicamentosa y poder buscar cuanto antes un sustituto a un fármaco necesario, o retirarlo si no lo es, mientras el paciente espera a ser estudiado por el especialista.

-En un Departamento de Alergología nos permite obtener un valor numérico y de base científica a partir del cual tomar decisiones como realizar la prueba de exposición controlada a un paciente o no, dejar un diagnóstico como de sospecha o no, o incluso sospechar una etiología diferente a la alergia a medicamentos. La tendencia actual es la de realizar pruebas de exposición controlada en reacciones de poco riesgo de anafilaxia, para poder descartar el fármaco, y no provocar aquellas reacciones que se presumen de alto riesgo. Creemos que la mayoría de diagnósticos de sospecha serán diagnósticos descartados, por lo que podría provocarse mucho más de lo que se hace con poco riesgo adicional. Por otra parte, permite evitar provocaciones innecesarias en pacientes con un riesgo muy elevado.

Permite así mismo tener una primera valoración rápida ante diversas situaciones clínicas, como interconsultas por urgencias médicas (ingestas accidentales en pacientes diagnosticados como alérgicos, valoración riesgo-beneficio de determinadas situaciones, aumento de las alternativas terapéuticas) que pueden redundar en grandes beneficios para los pacientes en aquellas situaciones en las que por falta de tiempo u otras circunstancias no se pueda hacer estudio pautado.

2.2.5.4. Reducción de costes: El uso del modelo no consume ningún recurso material. Sólo es necesario un soporte informático del que ya disponen la gran mayoría, si no todos, los hospitales de nuestro medio, e incluso podría sustituirse este soporte por tablas en papel. Puede desarrollarse también una aplicación para móviles.

El principal ahorro de costes que según nosotros se obtiene mejorando el diagnóstico por la historia clínica es la reducción en el número de pruebas complementarias, que irán dirigidas más acertadamente hacia el diagnóstico etiológico.

2.2.5.5. Investigación: En varios grupos farmacológicos, como los anestésicos generales, no existe aún un protocolo de prueba de provocación. La utilización de esta aplicación o similares podría ayudar a desarrollar dicho protocolo, al permitir establecer una probabilidad pretest.

5.2.6.) Elaboración del mejor modelo para el diagnóstico confirmado.

En el apartado 2.2, estudio multivariable, hemos desarrollado dos modelos de efectos principales de regresión logística, uno para el diagnóstico confirmado y otro para el diagnóstico clínico. Hemos utilizado las mismas variables para el diagnóstico clínico que para el confirmado, empleando como referencia las que estimamos mejores para elaborar un diagnóstico clínico. Nuestra finalidad era comprobar si había diferencias considerables entre ambas como para necesitar elaborar un modelo predictivo, y la posibilidad de hacerlo a partir de nuestros datos actuales. Hemos visto que ambas cosas tienen lugar, puesto que puede mejorarse el diagnóstico que actualmente se hace por la clínica y que se pueden realizar modelos predictivos válidos a partir de nuestros datos.

5.2.6.1 Elaboración del mejor modelo para el diagnóstico confirmado. Estudio univariable.

Repetimos los pasos que dimos anteriormente. El primero, determinar que variables introduciremos en el modelo. La variable dependiente se recodifica de esta manera: diagnóstico confirmado =1 (mediante pruebas cutáneas positivas y /o prueba de exposición controlada positiva) y diagnóstico descartado =0 (con resultado negativo en la prueba de exposición controlada).

5.2.6.1.1. Sexo.

Se recodificó hombre =1, mujer = 0. No se encuentran diferencias significativas para la variable sexo. Sin embargo, la introduciremos debido a su importancia biológica y a su necesidad como posible ajuste de factores de confusión.

Tabla 83: Sexo univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo01	,178	,504	1,195	,709	2,017
Constante	-1,513	,000	,220		

5.2.6.1.2 Edad en el momento de la reacción.

Encontramos significación estadística para la edad, introducida como variable cuantitativa, y nuevamente observamos un incremento lineal, por lo que se introducirá en el modelo.

Tabla 84: Edad reacción univariante confirmando

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad reacción	,017	,022	1,017	1,002	1,031
Constante	-2,134	,000	,118		

Tabla 85: Edad introducida en tres grupos

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Sin datos		,166			
1a-34a	-,011	,982	,989	,389	2,518
35a-51a	,522	,252	1,685	,691	4,113
52a-89a	,622	,179	1,864	,752	4,618
Constante	-1,815	,000	,163		

Tabla 86: Frecuencia de edad

		Frecuencia
Grupos edad en el momento de la reacción	1a-34a	137
	35a-51a	144
	52a-89a	116
	no dato	50

5.2.6.1.3. Antecedentes familiares de enfermedades alérgicas.

No se encuentra relación con el tener antecedentes familiares de alergia a medicamentos.

Tabla 87: Antecedentes familiares enfermedad alérgica univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Antfamiliares si		,704			
Desconocido	,396	,430	1,486	,556	3,973
Antfamiliares no(2)	,058	,859	1,060	,559	2,008
Constante	-1,535	,000	,215		

5.2.6.1.4. Antecedentes personales de enfermedad alérgica.

No se encuentra ninguna relación con antecedentes personales previos de enfermedad alérgica.

Tabla 88:Antecedentes personales enfermedad alérgica univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
No		1,000			
Desconocido	22,672	1,000	70199725 93,355	,000	.
Sí	-,008	,976	,992	,603	1,634
Constante	-1,469	,000	,230		

5.2.6.1.5. Antecedentes personales de alergia a medicamentos.

No se encuentra ninguna relación con los antecedentes personales de alergia a medicamentos.

Tabla 89:Antecedentes personales alergia medicamentos univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
SI		,649			
Desconocido	-,087	,938	,917	,101	8,311
NO	,298	,381	1,347	,691	2,624
Constante	-1,705	,000	,182		

5.2.6.1.6. Antecedentes personales de enfermedad crónica.

No se encuentra ninguna relación con los antecedentes personales de enfermedad crónica.

Se ha recodificado SI = 1, NO = 0. Se han perdido los registros desconocidos.

Tabla 90: Antecedentes personales enfermedad crónica univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
CRONENF01	-,089	,721	,915	,561	1,492
Constante	-1,429	,000	,240		

5.2.6.1.7. Número de tratamientos seguidos por el paciente.

No se encuentra ninguna relación con seguir más o menos tratamientos de modo crónico, y presentar enfermedad alérgica. Se ha introducido esta variable como cuantitativa.

Tabla 91: Número tratamientos univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
NºTTO	-,012	,865	,988	,859	1,136
Constante	-1,495	,000	,224		

5.2.6.1.8. Test cutáneos a neuroalérgenos positivos.

No encontramos significación estadística para la diferencia entre los diferentes resultados de los test cutáneos a neuroalérgenos, por lo que no se introducirá esta variable en el modelo.

Tabla 92: Test cutáneos neuroalérgenos positivos univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
TCN +		,394			
TCN -	,380	,274	1,462	,740	2,889
TCN no realizados	,444	,180	1,558	,815	2,979
Constante	-1,792	,000	,167		

Tabla 93: Frecuencia test cutáneos neumolérgenos

		Frecuencia
TCN	Positivo	105
	Negativo	148
	No realizado	194

5.2.6.1.9 Test cutáneos con trofoalérgenos.

No encontramos ninguna relación con los antecedentes personales de alergia a trofoalérgenos.

Se ha recodificado 1= SI y 0 = No. Se pierden los resultados desconocidos.

Tabla94: Test cutáneos trofoalérgenos univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
TCT01	-,199	,692	,820	,307	2,193
Constante	-1,466	,000	,231		

5.2.6.1.10. Concentración de IgE total. Punto de corte, mediana de la misma, 60.

Se encuentra suficiente significación estadística como para incluir la mediana de la concentración de IgE en el modelo. Concentraciones de IgE por encima de la mediana se asociarían con mayor frecuencia de diagnósticos probados de alergia al fármaco. Desafortunadamente, esta variable es una prueba complementaria, y la mayoría de las veces no se realiza.

En la primera tabla se han recodificado los valores por encima de la mediana 60 como 1, y los menores como 0.

Tabla 95: Mediana IgE univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
IgE mediana01	,726	,096	2,067	,879	4,858
Constante	-1,825	,000	,161		

Tabla 96: Mediana IgE intervalos

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
IgE por debajo de mediana60		,231			
IgE no realizada	,341	,359	1,406	,679	2,912
IgE por encima de mediana60	,726	,096	2,067	,879	4,858
Constante	-1,825	,000	,161		

5.2.6.1.11 Número de fármacos a estudio.

Como era de esperar, se encuentra significación estadística entre un mayor número de medicamentos a estudio y una menor probabilidad individual de cada uno de ser el causante de la reacción.

Tabla 97: Número de fármacos a estudio univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
N#M#I	-,342	,013	,710	,542	,931
Constante	-,816	,003	,442		

5.2.6.1.12 Tiempo transcurrido entre la supuesta reacción y la solicitud de consulta.

Se encuentra significación estadística para esta variable, y aunque parecería lógico pensar que mayor demora en la consulta se asociaría a menos diagnósticos confirmados de alergia al fármaco, no llegamos a demostrar esta secuencia. No obstante, el escaso número de registros en la categoría “días” hace más adecuado agrupar esta categoría junto a la categoría “semanas”.

Tabla 98: Tiempo hasta consulta univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Semanas		,001			
Sin datos	1,709	,001	5,525	2,057	14,840
Años	,024	,952	1,025	,460	2,283
Días	,818	,355	2,267	,401	12,818
Meses	,684	,077	1,981	,928	4,228
Constante	-1,917	,000	,147		

Tabla 99: Frecuencia tiempo hasta consulta univariante confirmado

	Frecuencia
Tiempo desde la reacción hasta que se consulta en semanas	29
meses	
años	
Años	168
Días	8
Meses	164
Semanas	78

Al reagrupar de este modo se encuentran diferencias suficientes entre categorías como para ser incluidas en el modelo. Parece existir una relación entre el tiempo que se tarda en consultar, y el que la reacción sea alérgica o no, de tal manera que quienes tardan en consultar meses (entre 31 y 365 días) serían los que tendrían mayor frecuencia de diagnósticos confirmados de alergia al fármaco.

Tabla 100: Intervalos univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Meses		,001			
Desconocido	1,026	,014	2,789	1,230	6,322
Años	-,659	,026	,517	,290	,923
Días-semanas	-,586	,106	,557	,273	1,134
Constante	-1,233	,000	,291		

Finalmente codificamos la variable en dos categorías: menor de 1 año=1 y mayor de 1 año=0 y obtuvimos resultados estadísticamente significativos.

Tabla 101: Intervalos año univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
consultaaño01	,640	,018	1,896	1,116	3,220
Constante	-1,893	,000	,151		

5.2.6.1.13. Uso de urgencias.

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas para esta variable, de tal manera que reacciones en las que el paciente demandó consulta urgente tendrían al final más probabilidad de confirmar un diagnóstico de alergia al fármaco.

Tabla 102: Uso de Urgencias univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
URGENCIAS SI		,009			
URGENCIAS desconocido	-1,056	,008	,348	,159	,762
URGENCIAS NO	-,623	,043	,536	,293	,980
Constante	-1,168	,000	,311		

Tabla 103: Frecuencia uso de Urgencias univariante confirmado

		Frecuencia
URGENCIAS	SÍ	253
	NO	112
	Desconocido	82

5.2.6.1.14. Grupo farmacológico.

La asociación entre grupo farmacológico y diagnóstico confirmado de alergia al fármaco es muy importante. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las categorías estudiadas. Observamos que los b-lactámicos, como grupo, son los que más se asocian con un diagnóstico confirmado. Hemos de observar que dentro de los AINEs sólo hemos considerado como confirmado la alergia selectiva, y que se han retirado del análisis las reacciones de idiosincrasia (sospechadas o confirmadas).

Tabla 104: Grupo farmacológico univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Resto fármacos		,000			
AINEs	,334	,340	1,396	,703	2,771
B-LACTÁMICOS	1,129	,000	3,094	1,735	5,518
Constante	-2,028	,000	,132		

Tabla 105: Frecuencia grupo farmacológico univariante confirmado

		Frecuencia
Fgrupo	AINE	116
	BLACTA	159
	RESTO F	172

5.2.6.1.15.Vía de administración .

No hallamos diferencias significativas entre una administración parenteral o no parenteral del fármaco y el diagnóstico confirmado. No es suficiente siquiera como para incluirla como candidata en el modelo.

Tabla 106: Vía administración univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Vía parenteral		,617			
Desconocido	-,584	,336	,558	,170	1,832
Vía no parenteral	-,184	,558	,832	,449	1,540
Constante	-1,288	,000	,276		

Tabla 107: Frecuencia vía administración univariante confirmado

		Frecuencia
Vía parenteral	SÍ	74
	NO	343
	Desconocido	30

5.2.6.1.16. Período de latencia.

El período de latencia continúa como una variable que debe incluirse en el modelo. Reacciones ocurridas en la primera hora es más probable que se confirmen como alergias al medicamento.

Tabla 108: Período de latencia univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
P LAT tardío		,000			
P LAT desconocido	-,921	,005	,398	,210	,754
P LAT inmediato	,364	,197	1,439	,828	2,502
Constante	-1,302	,000	,272		

Tabla 109: Frecuencia vía de administración

		Frecuencia
PLAT	Inmediato	128
	Tardío	145
	Desconocido	174

5.2.6.1.17. Primera dosis.

Esta es una importante variable, que se asocia de modo significativo con el diagnóstico confirmado final de alergia al fármaco. El que la reacción ocurriera con la primera dosis del tratamiento es propio de una auténtica reacción alérgica.

Tabla 110: Primera dosis univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Varias dosis		,003			
Desconocido	-,115	,812	,892	,346	2,300
Primera dosis	,825	,002	2,282	1,357	3,837
Constante	-1,878	,000	,153		

Tabla 111: Frecuencia primera dosis univariante confirmado

		Frecuencia
DOSIS1 ^a	Primera	201
	Varias	196
	Desconocido	50

5.2.6.1.18. Clínica alérgica.

Seguimos recodificando como hicimos anteriormente: “clínica sugerente de patología alérgica=1”, en donde incluiríamos como manifestaciones sugerentes de patología alérgica el angioedema, asma y agravamiento de asma, anafilaxia, disfagia y disnea, disnea, exantemas (fijo, descamativo, maculopapular), prurito, prurito generalizado, rinoconjuntivis, rinoconjuntivitis y disnea, urticaria, urticaria-angioedema, urticaria y vómito. Como “clínica no sugerente de patología alérgica=0” incluiríamos aftas en la boca, astenia, dolor, dermatitis, diarrea, fiebre, hipertermia, mareo, parestesias lengua, pérdida de conocimiento, síntomas vagales, prurito vaginal, vómitos, diarrea. La clínica alérgica se asocia con el diagnóstico confirmado al fármaco,

con una OR de 4,291, mucho mayor que la OR de 2,5 hallada anteriormente en el modelo clínico.

Tabla 112: Clínica de alergia univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
clinalerg01	1,456	,006	4,291	1,515	12,151
Constante	-2,741	,000	,065		

5.2.6.1.19. Duración del episodio.

Parecen existir diferencias entre las categorías de esta variable suficiente como para incluirla en el modelo. Sin embargo, éstas diferencias son a expensas sobre todo de la categoría “desconocido”. Al considerar esta variable como binaria y considerar “menor de 24 horas” como 1, y “mayor de 24 horas” como 0, no hallamos diferencias significativas entre ambas. No obstante, probaremos a incluirla en el modelo.

Tabla 113: Duración del episodio univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
DURACION desconocida		,070			
DURACCION < 24 H	,568	,085	1,765	,924	3,370
DURACCION > 24 H	,729	,023	2,072	1,107	3,878
Constante	-1,946	,000	,143		

Tabla 114: Frecuencia duración episodio univariante confirmado

		Frecuencia
DURACION	< 24 HOR	149
	> 24 HOR	162
	Desconocido	136

Tabla 115: Intervalo duración episodio univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Duración01	,161	,562	1,174	,682	2,021
Constante	-1,378	,000	,252		

5.2.6.1.20. Número de episodios.

El número de episodios no parece guardar relación importante con el diagnóstico confirmado o no de alergia al fármaco, ni estudiada como variable cuantitativa, ni como cualitativa con las categorías “uno” o “varios”.

Tabla 116: Número episodios univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
NºEPISODIOS	-,064	,689	,938	,687	1,282
Constante	-1,334	,000	,263		

Tabla 117: Intervalo número episodios univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Un episodio		,282			
Desconocido	-1,618	,117	,198	,026	1,500
Varios	,056	,857	1,058	,575	1,946
Constante	-1,427	,000	,240		

Tabla 118: Frecuencia número episodios univariante confirmado

	Frecuencia
Uno	346
Varios	79
Desconocido	22

5.2.6.1.21. Tolerancia previa.

No encontramos asociación significativa entre la tolerancia previa conocida al fármaco y el diagnóstico confirmado. No parece una variable importante para el diagnóstico y no se incluirá en el modelo.

Tabla 119: Tolerancia previa univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tolerancia previa SI		,461			
Tolerancia previa desconocido	-,270	,308	,763	,454	1,283
Tolerancia previa NO	-,365	,302	,694	,347	1,389
Constante	-1,290	,000	,275		

5.2.6.1.22. Servicio de procedencia.

No se encuentran diferencias por el servicio de procedencia. Se recodificó Atención Primaria como 1, y el resto de servicios como 0.

Tabla 120: Servicio de procedencia univariante confirmado

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Servicio grupos	-,053	,846	,948	,555	1,620
Constante	-1,460	,000	,232		

5.2.6.2. Elaboración del mejor modelo predictivo. Estudio multivariable.

Después del análisis univariable, incluimos como variables candidatas para el mejor modelo confirmado definitivo las siguientes:

Tabla 121: Variables candidatas análisis multivariable confirmado

Filiación	Antecedentes	Test cutáneos	IgE
Sexo	Familiares de enfermedades alérgicas	Neumoalergenicos +	Total
Edad	Personales de enfermedades alérgicas	Trofoalergenicos +	Mediana60
	Personales de alergia a fármacos		
	Presencia enfermedad crónica		
	Número de tratamientos crónicos		

Circunstancias acompañantes	Fármaco	Clínica
Nº fármacos a estudio	Grupo farmacológico	Clínica sugerente de alergia
Tiempo transcurrido hasta estudio	Vía administración	Duración del episodio
Servicio de procedencia	Tolerancia previa	Nº episodios
Uso urgencias		Período latencia
		Primera dosis

Obtenemos un modelo predictivo válido, que se muestra a continuación:

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)	N	Porcentaje
Casos seleccionados	432	69,0
Incluidos en el análisis		
Casos perdidos	194	31,0
Total	626	100,0
Casos no seleccionados	0	,0
Total	626	100,0

Tabla 122. Primera aproximación al modelo confirmado:

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
sexo01	,105	,758	1,110	,571	2,160
No datos		,025			
1año-34años	1,087	,146	2,966	,685	12,838
35años-51 años	1,707	,023	5,514	1,271	23,919
52 años-89 años	1,960	,010	7,101	1,591	31,705
Nº F implicados	-,197	,256	,821	,584	1,154
P LAT tardío		,079			
P LAT desconocido	-,427	,275	,653	,303	1,405
P LAT inmediato	,591	,153	1,805	,804	4,054
Varias dosis		,044			
Nº dosis desconocido	,926	,130	2,525	,761	8,378
Primera dosis	,903	,019	2,467	1,159	5,250
Clínica alergica01	1,470	,015	4,351	1,332	14,219
DURACION clínica desconocida		,158			
DURACION clínica <24 h	,058	,893	1,060	,456	2,463
DURACION clínica >24 h	,703	,102	2,019	,870	4,689
URGENCIAS SI		,276			
URGENCIAS desconocido	-,762	,143	,467	,169	1,293
URGENCIAS NO	-,344	,347	,709	,346	1,452
IgE total <60		,319			
IgE desconocido	,597	,163	1,817	,785	4,208
IgE total >60	,690	,167	1,994	,750	5,302
Resto Fármacos		,000			
AINEs	,323	,411	1,382	,640	2,983
B-lactámicos	1,501	,000	4,486	2,171	9,268
Meses		,000			
Sin datos	2,744	,000	15,554	3,679	65,759
Años	-,605	,110	,546	,260	1,146
Días o semanas	-,699	,082	,497	,226	1,093
Constante	-5,733	,000	,003		

Tabla de clasificación(a)

Observado		Pronosticado		
		DCO01d		Porcentaje correcto
		descartado	confirmado	
DCO01d	descartado	333	15	95,7
	confirmado	62	22	26,2
Porcentaje global				82,2

a El valor de corte es ,500

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	7,048	8	,531

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	DCO01d = descartado		DCO01d = confirmado		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	43	42,506	0	,494	43
2	42	41,658	1	1,342	43
3	40	40,511	3	2,489	43
4	40	40,263	4	3,737	44
5	40	38,278	3	4,722	43
6	34	36,582	9	6,418	43
7	32	34,547	11	8,453	43
8	36	31,553	7	11,447	43
9	24	26,828	19	16,172	43
10	17	15,274	27	28,726	44

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	328,245(a)	,202	,322

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Observamos que no existe confusión respecto al primer análisis multivariable que hemos realizado, puesto que el orden de las diferentes categorías respecto al diagnóstico final no ha cambiado.

Para simplificar el modelo, decidimos eliminar del mismo las variables “uso de urgencias”, “mediana de IgE total” y “duración de la clínica”, por ser poco explicativas, introducimos la variable edad en el momento de la reacción como cuantitativa y recodificamos el tiempo que se tarda en consulta como “dentro de los 365 primeros días tras la reacción”, “más de 365 días tras la reacción”. Damos como definitivo el modelo resultante, que se muestra a continuación:

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	386	61,7
	Casos perdidos	240	38,3
	Total	626	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		626	100,0

a Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	320,956(a)	,155	,245

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	3,778	8	,877

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	DCO01d = descartado		DCO01d = confirmado		Total Observado
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	39	38,137	0	,863	39
2	36	37,113	3	1,887	39
3	36	36,045	3	2,955	39
4	33	34,957	6	4,043	39
5	35	34,663	5	5,337	40
6	33	32,191	6	6,809	39
7	31	30,961	9	9,039	40
8	27	27,750	12	11,250	39
9	27	24,250	12	14,750	39
10	12	12,932	21	20,068	33

Tabla de clasificación(a)

Observado		Pronosticado		
		DCO01d		Porcentaje correcto
		descartado	confirmado	
DCO01d	descartado	301	8	97,4
	confirmado	57	20	26,0
Porcentaje global				83,2

a El valor de corte es ,500

Tabla 123. Modelo confirmado definitivo:

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Sexo Mujer	-,226	,490	,798	,420	1,515
Edad en el momento de la reaccion	,024	,003	1,025	1,008	1,041
Nº fármacos implicados	-,145	,385	,865	,624	1,199
P latencia desconocido		,034			
P latencia tardío	,758	,049	2,134	1,003	4,539
P latencia inmediato	1,116	,011	3,054	1,297	7,193
dosis1 ^a desconocido		,034			
Primera dosis	-,062	,919	,940	,286	3,085
Dosis varias	-,972	,103	,378	,118	1,218
Clínica no alergica	-1,213	,034	,297	,097	,914
Resto fármacos		,000			
AINEs	,097	,807	1,102	,505	2,402
B-lactámicos	1,492	,000	4,448	2,205	8,971
No consulta en el primer año01	-,732	,038	,481	,241	,959
Constante	-2,533	,003	,079		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, edad en reaccion, N#M#I, PLAT, dosis1^a, clinalerg, FgruposII, consulta año01

De la tabla anterior se extrae como fórmula matemática el modelo final obtenido:

$$\ln(\text{odds } d\text{conf}) = -2,533 - 0,226\text{sex} + \text{edad} * 0,024 + \text{NMI} + \text{Plat} + \text{dosis} + \text{clinalerg} + \text{grupof} + \text{tconsulta}$$

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados(a)		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	346	55,3
	Casos perdidos	214	34,2
	Total	560	89,5
Casos no seleccionados		66	10,5
Total		626	100,0

a Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	288,854(a)	,152	,240

a La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	3,813	8	,874

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	diagnóstico confirmado = descartado		diagnóstico confirmado = confirmado		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1 1	35	35,232	1	,768	36
2	34	34,057	2	1,943	36
3	31	32,223	4	2,777	35
4	33	31,259	2	3,741	35
5	29	30,166	6	4,834	35
6	30	28,614	5	6,386	35
7	26	27,133	9	7,867	35
8	26	24,997	9	10,003	35
9	24	22,060	11	12,940	35
10	9	11,260	20	17,740	29

Modelo definitivo. Versión para evaluación

		B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Paso 1(a)	sexo(1)	-,101	,775	,904	,451	1,809
	edadenreaccion	,025	,004	1,025	1,008	1,043
	N#M#I	-,169	,336	,844	,598	1,192
	PLAT		,163			
	PLAT(1)	,603	,133	1,828	,832	4,016
	PLAT(2)	,853	,065	2,347	,949	5,806
	dosis1 ^a		,086			
	dosis1 ^a (1)	,260	,706	1,296	,337	4,990
	dosis1 ^a (2)	-,608	,370	,545	,144	2,059
	clinalerg(1)	-1,092	,058	,335	,108	1,039
	FgruposII		,000			
	FgruposII(1)	,164	,698	1,178	,514	2,700
	FgruposII(2)	1,542	,000	4,674	2,233	9,785
	consultaño01(1)	-,973	,011	,378	,178	,801
	Constante	-2,769	,003	,063		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, edadenreaccion, N#M#I, PLAT, dosis1^a, clinalerg, FgruposII, consultaño01.

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia	Codificación de parámetros	
			(1)	(2)
dosis produjo reacción	primera	167	1,000	,000
	varias	149	,000	1,000
	desconocido	30	,000	,000
grupos de medicamentos	AINE	90	1,000	,000
	B-LACTÁMICOS	125	,000	1,000
	RESTO DE FÁRMACOS	131	,000	,000
período de latencia	tardío	116	1,000	,000
	inmediato	101	,000	1,000
	desconocido	129	,000	,000
consulta el primer año	no	131	1,000	
	sí	215	,000	
clínica alérgica	no	48	1,000	
	sí	298	,000	
sexo	mujer	257	1,000	
	hombre	89	,000	

Tabla de clasificación(d)

Observado		Pronosticado					
		Casos seleccionados(a)			Casos no seleccionados(b,c)		
		diagnóstico confirmado		Porcentaje correcto	diagnóstico confirmado		Porcentaje correcto
		descartado	confirmado	descartado	confirmado	descartado	confirmado
diagnóstico confirmado	descartado	269	8	97,1	31	1	96,9
	confirmado	55	14	20,3	8	0	,0
Porcentaje global				81,8			77,5

a Casos seleccionados Aproximadamente 90 % de los casos (MUESTRA) EQ 1

b Casos no seleccionados Aproximadamente 90 % de los casos (MUESTRA) NE 1

c No se han clasificado algunos de los casos no seleccionados debido a valores perdidos en las variables independientes o bien a variables categóricas con valores fuera del rango de los casos seleccionados.

d El valor de corte es ,500

La validación muestra que en la muestra del 10% no seleccionada la clasificación se realiza un poco peor que en el modelo que se realiza con el 90% de los datos, pero se da como lo suficientemente buena para aceptar válido el modelo.

A continuación se procede a elaborar la curva ROC, considerando a la anamnesis como un test diagnóstico. Se realizan 12 puntos de corte:

Punto de corte 1

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	309	0	100,0
		confirmado	72	5	6,5
		Porcentaje global			81,3

a El valor de corte es ,750

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 6,5%

Especificidad = VN/SANOS = 100%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 5/5 = 100%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 309/(309+72) = 81%

Punto de corte 2

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	308	1	99,7
		confirmado	69	8	10,4
		Porcentaje global			81,9

a El valor de corte es ,700

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 10,4%

Especificidad = VN/SANOS = 99,7%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 8/9 = 88,9%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 308/(308+69) = 81,7%

Punto de corte 3

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	305	4	98,7
		confirmado	65	12	15,6
		Porcentaje global			82,1

a El valor de corte es ,600

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 15,6%

Especificidad = VN/SANOS = 98,7%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 12/16 = 75%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 305/(305+65) = 82,4%

Punto de corte 4

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	301	8	97,4
		confirmado	57	20	26,0
		Porcentaje global			83,2

a El valor de corte es ,500

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 26.0%

Especificidad = VN/SANOS = 97.4%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 20/28 = 71,4%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 301/(301+57) = 84%

Punto de corte 5

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	291	18	94,2
		confirmado	50	27	35,1
		Porcentaje global			82,4

a El valor de corte es ,400

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 35.1%

Especificidad = VN/SANOS = 94.2%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 27/45 = 60%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 291/(291+50) = 85,3%

Punto de corte 6

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	261	48	84,5
		confirmado	40	37	48,1
		Porcentaje global			77,2

a El valor de corte es ,300

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 48.1%

Especificidad = VN/SANOS = 84.5%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 37 / (48+37) = 43.5%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 261/(261+40) = 86,7%

Punto de corte 7

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	243	66	78,6
		confirmado	32	45	58,4
		Porcentaje global			74,6

a El valor de corte es ,250

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 58.4%

Especificidad = VN/SANOS = 78.6%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 45 / (45+66) = 40.5%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 243/(243+32) = 88,3%

Punto de corte 8

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	209	100	67,6
		confirmado	23	54	70,1
		Porcentaje global			68,1

a El valor de corte es ,200

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 70.1%

Especificidad = VN/SANOS = 67.6%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 54 / (54+100) = 35%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 209/(209+23) = 90%

Punto de corte 9

Observado			Pronosticado		Porcentaje correcto
			DCO01d		
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	176	133	57,0
		confirmado	17	60	77,9
		Porcentaje global			61,1

a El valor de corte es ,150

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 77.9%

Especificidad = VN/SANOS = 57.0%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 60/ (60+133) = 31%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 176/(176+17) = 91.2%

Punto de corte 10

Observado			Pronosticado		Porcentaje correcto
			DCO01d		
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	125	184	40,5
		confirmado	6	71	92,2
		Porcentaje global			50,8

a El valor de corte es ,100

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 92.2%

Especificidad = VN/SANOS = 40.5%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 71/ (71+184) = 27.8%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 125/(125+6) = 95.4%

Punto de corte 11

Observado			Pronosticado		Porcentaje correcto
			DCO01d		
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	60	249	19,4
		confirmado	2	75	97,4
		Porcentaje global			35,0

a El valor de corte es ,050

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 97.4%

Especificidad = VN/SANOS = 19.4%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 75/ (75+249) = 23.1%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 60/(60+2) = 96.8%

Punto de corte 12

Observado			Pronosticado		
			DCO01d		Porcentaje correcto
			descartado	confirmado	
Paso 1	DCO01d	descartado	43	266	13,9
		confirmado	0	77	100,0
Porcentaje global					31,1

a El valor de corte es ,040

Sensibilidad = VP/ENFERMOS = 100%

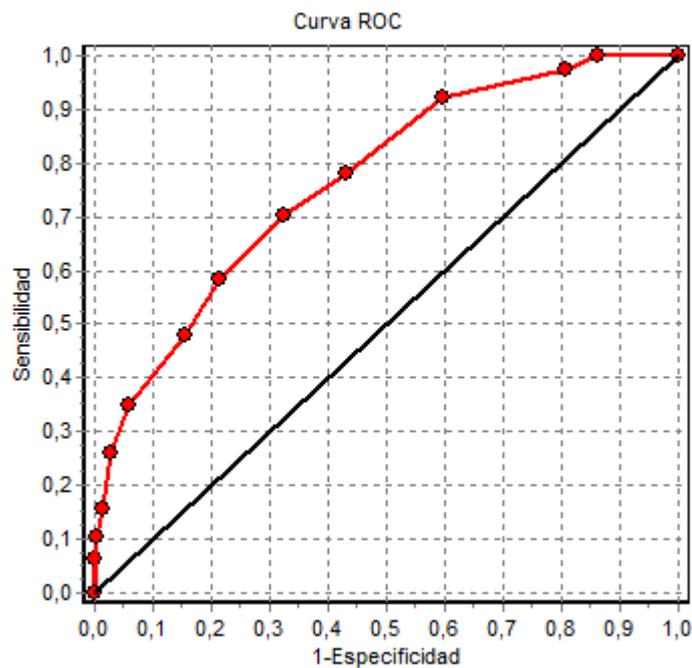
Especificidad = VN/SANOS = 13.9%

VPP = VP/TOTAL POSITIVOS = 77/ 343 = 22.4%

VPN = VN/TOTAL NEGATIVOS = 43/43 = 100%

Curvas ROC simples	
Número de tablas:	12
Nivel de confianza:	95,0%

Figura 32. Curva Roc anamnesis como test diagnostico.Validación interna en consulta alergología



Área ROC	EE	IC (95%)		
0,7685	0,0293	0,7112	0,8259	Delong
	0,0334	0,7031	0,8340	Hanley & McNeil

Con los 12 puntos de corte expuestos y utilizando en programa Epidat se ha realizado la curva ROC que se acaba de mostrar. Se observa que tiene un valor de 0,7685 y un intervalo de confianza (DeLong) entre 0,7112 y 0,8259. Sin embargo, se ha de recordar que muchos pacientes se estudian por más de un medicamento, y al presentarse juntos, aún confirmándose uno de ellos, ambos tendrán la misma probabilidad o muy cercanas. Combinando las probabilidades de ambos, la capacidad para detectar reacción alérgica a fármacos es aún más grande que la expresada en el área ROC, que muestra la probabilidad de detección de reacción alérgica del fármaco individual.

Por último, para este modelo que damos como confirmado definitivo también se realizó su correspondiente aplicación en Visual Basic a fin de facilitar la realización de los datos, en inglés y castellano. Se muestra a continuación dos pantallazos de la misma.

Figura 33. Aplicación para cálculo en modelo confirmado definitivo. Español

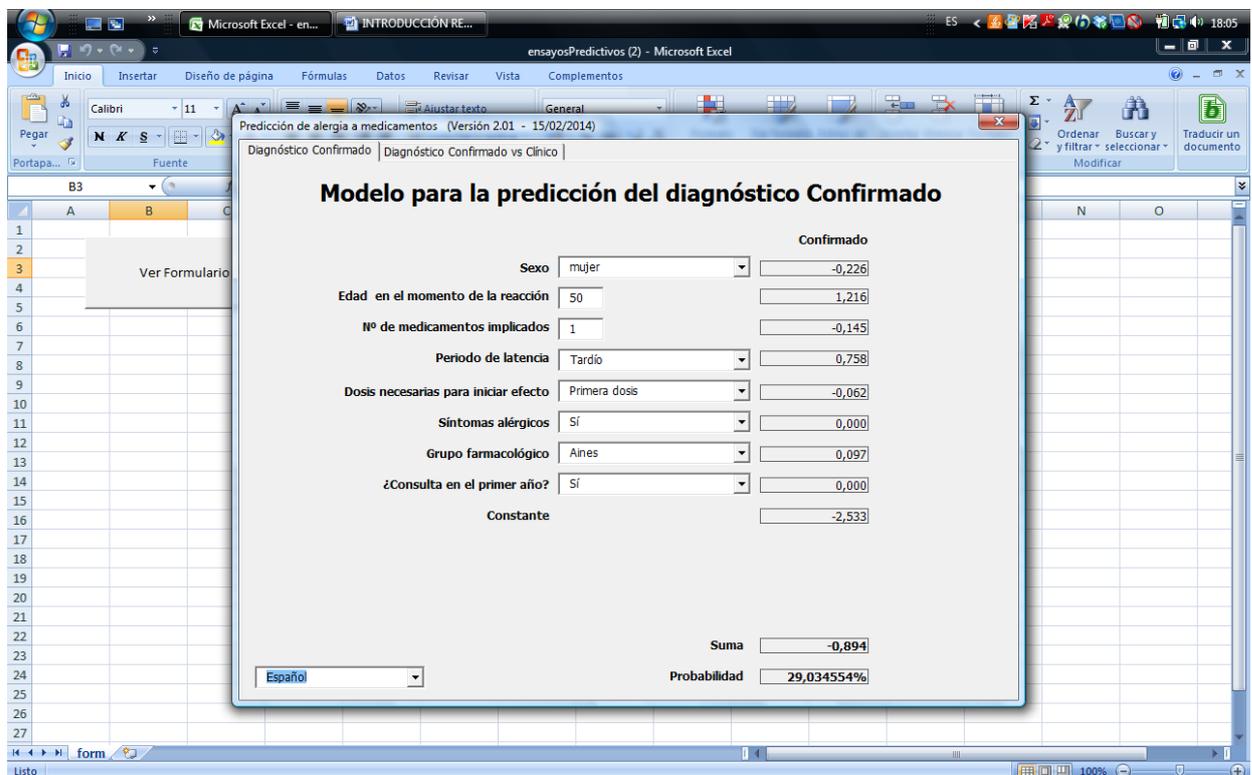


Figura 34. Aplicación para cálculo en modelo confirmado definitivo. Inglés.

The screenshot shows a Microsoft Excel spreadsheet with a dialog box titled "Confirmed diagnosis prediction model" overlaid. The dialog box is titled "Drug allergy prediction (Version 2.01 - 15/02/2014)" and has two tabs: "Confirmed diagnosis" and "Confirmed Diagnosis vs Clinic". The "Confirmed diagnosis" tab is active.

The dialog box contains the following variables and their values:

Variable	Value	Coefficient
Sex	Female	-0,226
Age at the moment of reaction	50	1,216
Number of drugs involved	1	-0,145
Mechanism immediate?	Non immediate	0,758
Doses needed to trigger effect	First dose	-0,062
Allergic symptoms?	Yes	0,000
Drug class	NSAID	0,097
Advice in the first 365 days after reaction?	Yes	0,000
Constant		-2,533
Sum		-0,894
Probability		29,034554%

The dialog box also includes a language dropdown menu set to "English".

5.2.7) Análisis de la variabilidad interprofesional.

Por último, se ha realizado un análisis de variabilidad interprofesional. Buscamos con ello observar si dentro del departamento hay diferencias en cuanto a la retirada de fármacos por los distintos profesionales.

El test de ji cuadrado no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre profesionales (significación global 0,485). Tampoco se encuentra significación estadística para el intervalo de confianza del 95% comparando al que más fármacos retira (retira el 47,2%), con el que menos (retira el 36%), ji bilateral de 0.1149.

Todo lo anterior indica homogeneidad del departamento en cuanto a la manera de trabajar, lo cual es un buen índice de calidad.

En la página siguiente se muestran los cálculos realizados.

Tabla 122: Tabla resumen del procesamiento de los datos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DOCTOR * RETIRADA	629	100,0%	0	,0%	629	100,0%

Tabla 123: Fármacos retirados por los diferentes profesionales

	RETIRADA		Total	% SI
	NO	SI		
DOCTOR A	47	42	89	47,2
B	69	55	124	44,4
C	104	68	172	39,5
D	75	58	133	43,6
E	71	40	111	36,0
Total	366	263	629	41,8

Tabla 124: Pruebas de chi-cuadrado global fármacos retirados

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,453(a)	4	,485
Razón de verosimilitudes	3,466	4	,483
N de casos válidos	629		

a 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 37,21.

Tabla 124. Comparación doctor que más fármacos retira vs el que menos

Frecuencias observadas	NO RETIRADOS	SI RETIRADOS	Total
DOCTOR A	47	42	89
DOCTOR E	71	40	111
Total	118	82	200

% de celdas con frecuencia esperada <5: 0,0%

Prueba Ji-cuadrado de Pearson	Estadístico	Valor p
Sin corrección	2,5409	0,1109
Corrección de Yates	2,1007	0,1472

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,0737
Bilateral	0,1149

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio, como se ha comentado en apartados anteriores, se busca establecer si existe relación o no entre las distintas variables estudiadas y el diagnóstico final (confirmado, descartado, o de sospecha) de reacción alérgica. Se ha comprobado en esta investigación que existe una relación lo suficientemente firme con el diagnóstico final como para poder establecer un modelo predictivo que permita calcular por anamnesis la probabilidad previa de que un paciente con sospecha de reacción alérgica y debida al fármaco en estudio antes de la realización de pruebas complementarias.

Para lograr los objetivos propuestos se ha empleado regresión logística binaria como prueba estadística. La variable diagnóstico no es dicotómica, puesto que existe diagnóstico descartado, confirmado y de sospecha. Así pues el análisis se hizo de dos maneras. La primera vez se consideró la no ocurrencia del suceso como el diagnóstico descartado (0=diagnóstico descartado) y a la ocurrencia del suceso el diagnóstico confirmado y de sospecha (1=diagnóstico confirmado y de sospecha). La segunda vez se consideró la no ocurrencia del suceso como el diagnóstico descartado (0=diagnóstico descartado) y la ocurrencia del suceso únicamente como el diagnóstico confirmado (1=diagnóstico confirmado), eliminando del análisis todos los registros que acabasen como diagnóstico de sospecha. Al primer análisis se llamó “análisis por diagnóstico clínico” y al segundo “análisis por diagnóstico confirmado”. En el análisis clínico se comprobó la probabilidad que tiene un fármaco de ser retirado tras pasar por este Servicio de Alergia, y el análisis confirmado se comprobó la probabilidad que tiene de ser el causante de la reacción y que ésta sea con certeza alérgica.

Tras elaborar el modelo para el diagnóstico clínico, se ha analizado si se podría emplear con fines predictivos y ajustando el modelo confirmado por las mismas variables se ha observado que existían importantes diferencias entre ambos y por ello se ha rechazado el modelo clínico y se buscó elaborar el mejor modelo confirmado posible.

6.1 Asociación de las variables de la historia clínica con el diagnóstico final y comparación entre diagnóstico clínico y diagnóstico confirmado.

En el estudio descriptivo la proporción mujer: hombre fue de 2:1. Este dato es similar al descrito en otros trabajos (21)(169)(10). Este hecho tiene dos explicaciones posibles: es posible que el **sexo** constituya un marcador de riesgo para el desarrollo de reacciones alérgicas inducidas por fármacos; o bien que las mujeres demanden más asistencia médica que los hombres y esto hace que se diagnostiquen en términos absolutos más casos. No por mayor incidencia, sino por mayor demanda y utilización de los servicios sanitarios como es frecuente y habitual para el conjunto de los problemas de Salud. Las mujeres por haberse ocupado tradicionalmente de la Salud de la familia tienen una mayor sensibilidad en relación a estos temas y demandan más servicios sanitarios. En apoyo de la primera hipótesis en otras patologías alérgicas existe un mayor porcentaje de mujeres que de hombres, como en el caso de la rinitis alérgica (170) (171). Sin embargo en este trabajo, para la variable dependiente 0=descartar la alergia, 1= diagnóstico de alergia confirmado por pruebas complementarias, no encontramos significación estadística para el sexo, ni estudiada como variable única (OR 1,195, IC 0,709-2,017, hombre =1, mujer = 0), ni ajustada dentro del modelo que se estableció como definitivo (OR = 0,798, IC = 0,420-1,515).

La **edad** media de los pacientes en el momento de la consulta fue de 47 años con una desviación típica de 17. No se incluyeron niños (menores de 14 años). Es generalmente aceptado que a mayor edad mayor riesgo de sensibilización a medicamentos, debido a la mayor exposición a lo largo de vida (18). En nuestro estudio se corrobora este hecho en todos los análisis realizados. Comparando edad y diagnóstico final, en el análisis univariante clínico (0=diagnóstico descartado, 1 = diagnóstico descartado o de sospecha) se encontró significación estadística con una OR de 1.011 por cada año de incremento desde los 14 años. En el análisis ajustado clínico clínico se dividió en tres tramos, de 1 a 34 años, de 35 a 51 y de 52 hasta 89. Se observó un crecimiento progresivo del coeficiente B (0,61, 0,792 y 1,282 respectivamente), hecho que también se repitió en la comparativa con el confirmado (1,022, 1,790, 1,940). Al existir crecimiento lineal(168) en el modelo clínico definitivo se introdujo como cuantitativa.

En relación con los **antecedentes de enfermedades alérgicas** se ha descrito la posible existencia de alergia familiar a fármacos. Un 25,6% de adolescentes cuyos padres habían sufrido una reacción alérgica a antibióticos, experimentó una reacción alérgica a un antimicrobiano, mientras que sólo tuvo una reacción alérgica el 1,7% de adolescentes con padres que no reaccionaban a los antibióticos (53). En este trabajo no parece que la influencia de los antecedentes familiares de la enfermedades alérgicas en el diagnóstico confirmado sea decisiva, los antecedentes familiares de enfermedades alérgicas no vs si OR: 1,060; IC: 0,559-2,008. Tampoco los antecedentes personales de enfermedades alérgicas (*si antecedentes personales vs no*) OR: 0,992; IC: 0,603-1,634. Por último, tampoco los antecedentes personales de alergia a fármacos (*si vs no*) OR: 1,347; IC: 0,691-2,624). Ninguna de estas variable alcanzó criterios para ser incluida en los modelos. Clásicamente se piensa que la alergia a medicamentos se debe principalmente a la exposición medicamentosa dejando en un segundo lugar el componente hereditario. Es posible que la influencia de esta variable puede estar mal valorada por deficiente clasificación (ni todos los clasificados como alérgicos lo son y faltan muchos alérgicos por clasificar) debido a que, como se ha visto, tradicionalmente la mayoría de los diagnósticos de alergia a fármacos se realizan por historia clínica, son los diagnósticos llamados “*de sospecha*”, y como se calculará más adelante la probabilidad de diagnóstico confirmado en esta subpoblación es la misma que para el conjunto de la muestra. Por otra parte, existen sospechas fundadas de que muchas reacciones medicamentosas quedan sin diagnosticar. Así, en un importante porcentaje de casos ni los antecedentes familiares ni los personales de alergia a fármacos serían reales.

En este estudio no se ha podido demostrar ninguna influencia en el diagnóstico final, tanto en el modelo clínico como en el modelo confirmado, de los test cutáneos a neumoalérgenos y trofoalérgenos.

El **intervalo recomendado entre el episodio de RAM y el estudio alergológico** se acuerda que se ajuste a un mínimo de 4 semanas siendo ideal en los 3 primeros meses de la reacción y con un máximo de 12 meses tras la misma (172). En el estudio Alergológica 2005 (18), un 25% de los pacientes tardó más de un año en acudir a consulta externa del Servicio de Alergia desde que presentó la reacción. Este hecho

puede condicionar un mayor porcentaje de falsos negativos en el proceso de diagnóstico alergológico (173) y a la necesidad de recurrir a pruebas potencialmente peligrosas como la prueba de exposición controlada. Por otra parte, es posible que tarden más en consultar pacientes que no hayan presentado realmente reacciones alérgicas y el supuesto evento adverso sea en estos casos más leve y por tanto menos preocupante. En este estudio resulta una variable explicativa, tanto en el modelo clínico como en el modelo confirmado. La valoración temprana por Atención Primaria resulta por tanto fundamental para por una parte derivar precozmente reacciones realmente sospechas y por otra que el paciente no atribuya erróneamente como alergias sucesos que le ocurren al exponerse a un fármaco que no lo son y que el tiempo dificulte su anamnesis. Más adelante se expondrá como este trabajo puede ayudar a establecer criterios de derivación.

En cuanto al número de **medicamentos implicados**, por factibilidad biológica cuantos más fármacos concurren a estudio al mismo tiempo para un mismo paciente, menor es la probabilidad individual de cada uno de ellos de ser el causante de la reacción alérgica. Por este motivo se incluye en el modelo confirmado definitivo, a pesar de ser una variable no significativa. Para cada nuevo fármaco existe un descenso de riesgo de OR= 0,865, IC: 0,624-1,199.

La variable dosis administrada se codifica en tres categorías: primera, varias o desconocido. Esta última se establece por no encontrarse el dato referido en la historia clínica, normalmente porque el paciente no es capaz de precisarlo. El que la reacción aparezca con la **primera dosis** del tratamiento parece un dato típico de las reacciones alérgicas que no se debe dejar de preguntar. Globalmente en el modelo confirmado definitivo la variable alcanza una significación $p=0,034$.

Según diferentes estudios (19)(20) la vía parenteral es considerada la más inmunogénica, aunque la administración tópica también ha demostrado ser una fuente importante de sensibilizaciones para muchas reacciones reportadas (39). En el presente estudio la **vía de administración** mayoritaria fue la oral (72,9%) dato similar a otras series (18). En el modelo univariante clínico dividimos a esta variable en dos categorías “parenteral” que incluye vía intramuscular, intravenosa y subcutánea y “no

parenteral” que incluye la vía oral, inhalada, rectal y tópica mucosa. Se encontró una OR de la vía parenteral con respecto a la vía no parenteral de 0,718 IC=0,476-1,082. En el modelo clínico ajustado continúan encontrándose diferencias estadísticamente significativas para el conjunto de la variable, la vía parenteral tiene un coeficiente $B=0,68$ y la vía no parenteral $B=-0,610$. Este resultado parece indicar que la vía de administración parenteral es tenida muy en cuenta por los profesionales a la hora de retirar un medicamento. Sin embargo, para el análisis por el diagnóstico confirmado univariable no encontramos significación alguna $OR=0,832$; $IC=0,449-1,540$ y no se incluyó en el modelo multivariable final. En la comparativa realizada entre diagnóstico clínico y diagnóstico confirmado resulta una variable claramente no significativa, con una p global de 0,851.

La repetición o reincidencia de episodios tradicionalmente hace pensar en una reacción alérgica, puesto que se considera propio de la patogénesis de estas enfermedades el repetirse la reacción cada vez que el sujeto se expone al alérgeno y así parece reflejarse en el modelo clínico multivariable. Estudiada como variable cuantitativa (un episodio, dos episodios, tres episodios...) tiene un coeficiente positivo $B=0,229$, de incremento de riesgo para cada nuevo episodio, un valor $p=0,024$ y una $OR=1,258$, $IC=1,031-1,534$. Sin embargo, en el análisis confirmado univariable no se encuentra significación estadística alguna entre el número de episodios y el diagnóstico final, con una $p=0,689$, y en el modelo confirmado comparativo tampoco, con una $p=0,915$. La interpretación que nosotros damos es que el repetirse los episodios se considera propio de una reacción alérgica cuando en la realidad el paciente que sufre una verdadera alergia establece razonablemente la asociación causal y no vuelve a tomar ese fármaco sospechoso y por tanto se presentan menos episodios en las auténticas reacciones alérgicas que en las que no lo son. En estas últimas el paciente reincidiría con más frecuencia en la toma del medicamento.

La **duración clínica** no alcanza significación estadística en ningún caso y no fue incluida en ningún modelo multivariable.

El **período de latencia** menor de una hora vs a período de latencia mayor de una hora se asoció claramente a la retirada del fármaco en el diagnóstico clínico

univariable OR = 2,377 IC=1,598-3,536. En el análisis multivariable clínico las categorías “desconocido” y “mayor de una hora” se asociaron, por presuponer que la mayoría de las reacciones con periodo de latencia desconocido se daban en un intervalo de tiempo mayor de una hora. Se estudió por tanto como variable dicotómica. El resultado es claramente significativo, con una $p=0,000$, una OR=0,453, IC = 0,292-0,704 para tardío y desconocido vs inmediata. Sin embargo, en el análisis multivariable confirmado comparativo se pierde la significación estadística manteniendo la misma recodificación de variables. Los valores ahora son $p=0,098$, OR=0,562 IC = 0,284-1,112. En el modelo confirmado definitivo volvieron a diferenciarse en tres categorías, “inmediato”, “tardío” “desconocido”. Globalmente la variable es significativa con una $p=0,034$, pero la diferencia fundamental se encuentra a expensas de los desconocidos frente a las otras dos categorías. Periodo de latencia desconocido vs tardío tiene una OR = 2,134, IC=1,003-4,539 y periodo de latencia desconocido vs inmediato tiene una OR = 3,054 IC=1,297-7,193. En apoyo a los resultados de este trabajo (el tiempo de latencia expresado en la historia clínica no parece corresponderse con el mecanismo inmunológico) se ha realizado un reciente estudio en Dinamarca en el que se evalúa el procedimiento diagnóstico de la alergia a penicilina (historia clínica, IgE específica, prueba cutánea y prueba de exposición controlada) en 342 pacientes. El diagnóstico de reacción inmediata se realiza por IgE específica en 19 pacientes por prueba cutánea con lectura inmediata en 14 pacientes y por prueba de exposición controlada llevada a cabo en un único día en 10 pacientes mientras que el diagnóstico de reacción tardía se realizó por prueba cutánea con lectura tardía en 21 pacientes y por prueba de exposición controlada durante 7 días en 17 pacientes. El estudio concluye explicando que la clasificación de inmediato/no inmediato por historia clínica no concuerda con los resultados obtenidos por las pruebas complementarias. Así pues, la historia clínica parece insuficiente para discriminar entre reacciones inmediatas o no inmediatas.

Las reacciones alérgicas a medicamentos se manifiestan comúnmente con **síntomas** dermatológicos (174) (175). Estas reacciones varían de leves a graves y de aquellos localizados únicamente en la piel a las asociadas con enfermedad sistémica. Es importante distinguir las características clínicas para poderlas clasificar por el mecanismo inmunopatológico y, por tanto, poder establecer el pronóstico y el manejo

terapéutico de las mismas. En este estudio se ha observado que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las cutáneas 69,3% (30% urticaria,16% exantema, 15% angioedema 15,1% urticaria-angioedema) y en un 9,5% referían anafilaxia.

Recordar que como “clínica sugerente de patología alérgica”, se incluía angioedema, asma y agravamiento de asma, anafilaxia, disfagia y disnea, disnea, exantemas (fijo, descamativo, maculopapular), prurito, prurito generalizado, rinoconjuntivitis, rinoconjuntivitis y disnea, urticaria, urticaria-angioedema, urticaria y vómito. Como “clínica no sugerente de patología alérgica” se incluía aftas en la boca, astenia, dolor, dermatitis, diarrea, fiebre, hipertermia, mareo, parestesias lengua, síntomas vagales, prurito vaginal, vómitos. Se estudió como variable dicotómica, y se desecharon los registros en los que está variable se incluía como desconocido Como era esperable la clínica alérgica se asocia con mayor frecuencia a diagnósticos confirmados con una OR= 4,291 IC=1,515-12,151 en el diagnóstico univariable confirmado. En el univariable clínico se observa una OR de 2,555 IC=1,5-4,351, menor por tanto que el anterior. En el modelo confirmado multivariable comparativo la OR clínica no alérgica vs alérgica es de 0,214 con un IC de . IC=0,066-0,696 y en modelo clínico multivariable esta misma OR es de 0,389 con un IC=0,197-0,734. En el modelo confirmado definitivo se encuentra esta OR = 0,297, con un IC = 0,097-0,914. La interpretación que damos es que la manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas no parecen estar lo suficientemente valoradas, puesto que no son tan determinantes a la hora de asignar o no un diagnóstico tanto en el modelo clínicos como en los modelos confirmado, y las variables edad y grupo farmacológico pueden ser, y de hecho lo son, más determinantes en determinadas situaciones. El hacer una anamnesis más discriminativa en este apartado es un aspecto importante a trabajar por el conjunto de los alergólogos para el futuro.

Los **fármacos** implicados con mayor frecuencia en los estudios realizados sobre reacciones adversas a medicamentos son los antibióticos betalactámicos seguido de los antiinflamatorios no esteroideos (176) (28). En este estudio se encuentra un orden inverso. Los fármacos implicados con mayor frecuencia en las supuestas reacciones alérgicas fueron los AINE (38,8%), seguidos de los antibióticos beta-lactámicos (27,4%) y el resto, a mucha distancia los anestésicos locales (3,7%), macrólidos y quinolonas

(2,6%). Dentro de los AINE, los ácidos propiónicos estuvieron implicados el 36,8% de las supuestas reacciones alérgicas seguidos en frecuencia de las pirazolonas en un 29,1% y a mucha distancia los ácidos carboxílicos en un 14,6% de las reacciones. Dentro de los antibióticos betalactámicos las aminopenicilinas fue el grupo más frecuentemente implicado, en un 72,5%, seguido de la bencilpenicilina en un 21,8% y las cefalosporinas en un 3,5%.

Esta variable “grupo farmacológico” se dividió en tres categorías: b-lactámicos, AINEs y resto de fármacos. En el modelo multivariable clínico el grupo farmacológico más retirado son los AINE, con una OR=3,179 y un IC=1,955-5,171 respecto a la categoría de referencia “resto de fármacos”. Sin embargo, en el modelo multivariable confirmado comparativo el grupo farmacológico más retirado son los b-lactámicos, con una OR=4,560 y un IC=2,231-9,318. Posiblemente se sobrevalora la capacidad de los AINEs para producir reacciones alérgicas, y su retirada está influenciada por otros motivos (fármacos que tienen muchas alternativas y en caso extremo no son esenciales para la supervivencia del paciente como puede ser una penicilina). Tal actitud no es prudente cuando a una reacción alérgica se le atribuye una etiología medicamentosa que es en realidad improbable. Dicho de un modo más gráfico, puede sentenciarse a un agente inocente, el AINE, y dejar libre al verdadero agente culpable.

El **uso de los servicios de urgencias médicas** parece asociarse al mecanismo alérgico de la reacción. Se encuentra una significación global $p=0,036$ en el modelo clínico y una $p=0,033$ en el modelo confirmado comparativo. Sin embargo en la primera aproximación del modelo confirmado ajustando por la variables del mismo se perdió toda significación (p global = 0,276) por lo que se decidió no incluir en el modelo confirmado definitivo.

La **IgE total** no parece comportarse como una variable muy útil para el diagnóstico por anamnesis de alergia a fármacos. En sí misma es una prueba complementaria que precisa de una extracción de sangre y un análisis de laboratorio y matemáticamente al tratarse del valor de una inmunoglobulina es difícil de manejar. En este trabajo se utilizó la mediana para discriminar en dos categorías. $IgE < 60$ e $IgE > 60$. Dentro de las pruebas realizadas para incluirlas dentro de los modelos multivariables no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2 Comentarios al modelo multivariable definitivo. Puntos de corte para diagnóstico.

Del análisis de los gráficos y las tablas expuestas en el apartado “5.2.6.2. Elaboración del mejor modelo predictivo. Estudio multivariable” se puede deducir lo siguiente:

1) A partir de una probabilidad igual o mayor al 75%, según anamnesis, en nuestra serie no se ha encontrado ningún caso en el que se descarte enfermedad alérgica. Unido al hecho de que es mucho peor un falso negativo que un falso positivo parece razonable no realizar prueba de exposición controlada en ningún caso a partir de dicha probabilidad, salvo con fines de investigación, y dar como altamente probable el diagnóstico de enfermedad alérgica con dicha apreciación cuantitativa.

2) En esta serie no es hasta probabilidades tan bajas como el 4% cuando se obtienen valores predictivos negativos del 100%. Sin embargo, siempre existe el riesgo teórico de encontrar un falso negativo por baja que sea la probabilidad predicha.

Este principio otorga diferentes roles al médico de Atención Primaria y al alergólogo. Ambos deben dar a la anamnesis, considerada como test, valores de alta sensibilidad puesto que la alergia a fármacos es una enfermedad grave que no puede pasar desapercibida (riesgo de desembocar en anafilaxia), es fácilmente tratable (eliminación del fármaco causante), y los resultados falsamente positivos en principio no suponen un traumatismo psicológico en los individuos examinados (177). El médico de Atención Primaria, como encargado habitual de realizar el screening, debe aplicar un punto de corte muy sensible. Si desea detectar todos los casos posibles de enfermedad no le queda más remedio que derivar toda sospecha de alergia a medicamentos para estudio por alergología. Si por principios de economía de tiempo, dinero, o considerar que el balance riesgo-beneficio se inclina a favor del uso inmediato del medicamento, será a costa de un porcentaje variable de falsos negativos, que normalmente será pequeño pero no inexistente.

El alergólogo debe ser más específico puesto que está obligado a descartar los casos de no sensibilización, pero es muy razonable no realizar prueba de provocación ni test cutáneos a partir de una probabilidad igual o mayor del 75%, puesto que a

partir de ese valor en esta serie todos los estudiados son positivos. No obstante, debe decir al paciente que el diagnóstico no es de certeza y existe una posibilidad teórica de un 25% o menos que la reacción que experimentó no fuera debida al fármaco que se considera implicado, o que esta reacción no fuera realmente alérgica.

Entre estos dos valores, 4% y 75%, caben opciones intermedias. La opinión personal de los autores de este trabajo es que a falta de otras consideraciones sobre la situación clínica del paciente parece razonable que los médicos de cabecera asuman un riesgo de hasta el 10% antes de derivar. Para este punto de corte el test tiene una sensibilidad del 92.2%, una especificidad del 40.5%, un valor predictivo positivo del 27,8% y un valor predictivo negativo del 95,4%. Recogerá a la gran mayoría de los enfermos, descartando a un número considerable de sanos. No obstante los pacientes no derivados deberían exponerse al fármaco dentro del centro de salud o consultorio, esperar un tiempo mínimo de media hora, y estar el personal médico preparado para asistir cualquier complicación que pudiera aparecer. Por otra parte Atención Primaria actualmente asume riesgos equiparables con la inmunoterapia, por lo cual introducir estos algoritmos de trabajo no debería ser algo especialmente novedoso.

El alergólogo por debajo del 75% de riesgo de diagnóstico confirmado debe realizar test cutáneos y asumir los riesgos de shock o dificultad respiratoria. No obstante, si como ocurre con determinadas situaciones clínicas no se dispone de protocolo para prueba de exposición controlada o no se está dispuesto a realizarla, no se debería perder tiempo ni dinero en realizar pruebas complementarias, aplicar únicamente esta u otra estimación estadística haciendo hincapié en que pueden existir otras etiologías diferentes al fármaco y ofrecer una opción terapéutica alternativa. Nuestra opinión es que si están disponibles y la situación clínica no lo contraindique se deben realizar test cutáneos a todos los pacientes, y prueba de exposición controlada a los que obtengan resultados negativos o dudosos; si no existen test cutáneos o protocolo de exposición para un determinado fármaco o situación clínica, investigarlos y exponer los resultados a la comunidad científica.

Para acabar este apartado, el modelo final y los puntos de corte definitivos deberían establecerse por medio de un estudio multicéntrico y el acuerdo de sociedades científicas con autoridad en la materia. Lo expuesto se suscribe a nuestro razonamiento como autores individuales.

6.4. Análisis de probabilidad clínica según subpoblaciones dentro de la muestra.

6.4.1. Probabilidades pretest para los distintos grupos diagnósticos.

En este apartado se realiza una primera aplicación práctica del modelo propuesto como diagnóstico confirmado: el cálculo de la probabilidad pretest de cada uno de los registros de la población sometida a estudio para los que existen datos suficientes, es decir, tienen las 8 variables que hemos incluido en el mejor modelo posible para realizar el diagnóstico confirmado. El modelo definitivo no admite la categoría “clínica alérgica desconocido” ni los registros en los que se desconoce la edad del paciente en el momento de la reacción, de ahí los datos perdidos.

En primer lugar, se estimó la probabilidad media entre 0 y 1 que tendría cada una de las siguientes subpoblaciones: *diagnóstico confirmado*, *diagnóstico descartado*, *diagnóstico de sospecha*, *intolerancias confirmadas*. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 125. Probabilidad pretest de cada grupo diagnóstico

	N	%	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DCO CONFIRMADO	77	14,2	0,041	0,821	0,339	0,213
DCO SOSPECHA	145	26,7	0,009	0,788	0,198	0,141
DCO DESCARTADO	309	56,8	0,007	0,701	0,162	0,132
INTOLERANCIA	13	2,4	0,100	0,494	0,223	0,096
TOTAL	544	100	0,007	0,821	0,198	0,159

Se observa que los valores medios de probabilidad son bajos y ninguna retirada de la medicación supera el 0,5; de ahí la gran dificultad en el diagnóstico. Las reacciones que se confirmarían tan sólo tenían una probabilidad pretest media del 33,9%, con un cluster de casos en los que la probabilidad era alta y se correspondería posteriormente con un diagnóstico cierto. Ello explicaría que sean la población que tiene la mayor desviación típica.

De la tabla anterior se concluye también que la discriminación actual que se hace por historia clínica es muy sensible, pero muy poco específica a la hora de detectar la alergia a fármacos. Esta afirmación se basa en que la probabilidad media pretest de los casos diagnosticados como sospecha es exactamente la misma que la del total de la población con tres decimales, 0,198 (redondeando, un 20%). Por lo tanto, hemos de esperar que la proporción de pacientes de esta subpoblación que realmente son alérgicos no difiera mucho del global a pesar de este diagnóstico “clínico”. Dicho de otro modo, el diagnóstico de sospecha no establece ninguna discriminación real entre antes o después de ser estudiado por Alergología. En aras de la profesionalidad del colectivo, es un aspecto que se debe corregir con carácter de urgencia. Volvemos a insistir en al menos emitir un valor de probabilidad basado en evidencia científica como la que se está intentado aportar en este trabajo si al final se ha de dar un diagnóstico como de sospecha.

6.4.2. Probabilidades pretest en los distintos resultados a los test cutáneos para fármacos.

Otra subpoblación de especial interés a estudiar son aquellos pacientes que tuvieron test cutáneos negativos a los medicamentos implicados y que sin embargo luego fueron positivos en la prueba de provocación. La siguiente tabla muestra sus probabilidades pretest.

Tabla 126. Probabilidad pretest en subpoblaciones según test cutáneos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TC - provocación +	23	0,051	0,641	0,254	0,155
TC + provocación no realizada	50	0,041	0,821	0,388	0,229
TC - provocación -	196	0,007	0,668	0,184	0,140
TC no realizado provocación -	113	0,011	0,701	0,124	0,106
TC no realizado provocación +	4	0,182	0,307	0,218	0,059

Se observa que tienen una probabilidad menor que aquellos pacientes que dieron positivo a los test cutáneos desde el primer momento. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una $p = 0,0051$ realizando contraste de medias independientes t de student para un nivel de confianza del 95%. Se exponen a modo de tablas los cálculos realizados:

Tabla 127. Comparación “TC- provocación +” y “TC +”

	TC - provocación +	TC + provocación no realizada
Media	0,254	0,387
Desviación estándar	0,155	0,229
Tamaño de muestra	23	50

Prueba de comparación de varianzas

Estadístico F	gl numerador	gl denominador	Valor p
2,1828	49	22	0,0489
Diferencia de medias	Varianzas	IC (95,0%)	
0,133	Iguales	0,028	0,238
	Distintas	0,041	0,225

Prueba de comparación de medias

Varianzas	Estadístico t	gl	Valor p
Iguales	2,5271	71	0,0137
Distintas	2,9069	60	0,0051

Los resultados obtenidos se pueden interpretar de varios modos: los pacientes con test cutáneos negativos tienen en general una menor expresividad según los parámetros puestos de manifiesto en este estudio y que sólo puede revelarse mediante la prueba de provocación o puede existir un importante porcentaje de falsos positivos en la prueba de exposición, que no tenían expresividad clínica real, y por tanto menores probabilidades pretest. Es más probable esta segunda posibilidad debido a que no en todas las pruebas de exposición se utiliza el placebo

correctamente. Otra tercera posibilidad es que la anamnesis en este grupo sea especialmente difícil.

En cualquier caso, los test cutáneos parecen asociarse mejor con las manifestaciones clínicas que la prueba de exposición controlada y contribuyen más a la elaboración del modelo confirmado. A pesar de que la prueba de provocación sea la prueba de referencia, no se puede descartar que no exista un importante número de falsos positivos en ella, y que pueda ser incluso mayor que el porcentaje de falsos positivos de los test cutáneos. Previo a la prueba de exposición controlada se debe realizar siempre placebo y darse ambos en días distintos. Esto actualmente no siempre se realiza así.

6.4. Otros comentarios.

En este estudio el diagnóstico final se confirmó en el 12,1% de las reacciones alérgicas posibles y se descartó en el 52,2% de las mismas. Se estableció un *diagnóstico de sospecha* en el 23,7%, idiosincrasia AINE en el 1,9% y no concluyente en el 10,2%. En el estudio epidemiológico *Alergológica 2005* sobre reacciones adversas a medicamentos realizado en nuestro país (18), el diagnóstico se confirmó en el 26,6% de las reacciones, se descartó en el 37,2% y se dio como de sospecha en el 36,2%.

En consecuencia y de manera global, en nuestra serie, se descartan más diagnósticos que la media nacional. Hay tanto menos diagnósticos de sospecha como confirmados. Estos resultados pueden ser debido a dos motivos fundamentalmente: en primer lugar, que entre la población de Salamanca y la población española general haya diferencias, debidas a que en Salamanca se consulte más y haya más reacciones no alérgicas, y en segundo lugar, lo más probable es que se hayan codificado las variables de diferente manera y se haya producido un sesgo de clasificación entre los observadores profesionales. Es decir, la tan frecuente y condicionante variabilidad clínica que provoca diferencias en la entrevista clínica, en la observación de los enfermos y en su clasificación diagnóstica y/o terapéutica. En esta investigación un *diagnóstico confirmado* es aquel que tiene una IgE específica, prueba cutánea o prueba de exposición controlada positivos. Un *diagnóstico descartado* es aquel que tiene una

IgE cuando estuviera indicado estudiarla, negativa, así como una prueba cutánea y prueba de exposición controlada negativa y, por último un *diagnóstico de sospecha* es aquel en el que los resultados de la IgE específica y pruebas cutáneas cuando estuvieran indicado solicitarlas tienen un resultado negativo y no se realiza prueba de exposición controlada por estar contraindicada. En nuestro estudio no se realizó prueba de exposición controlada y, por tanto, el diagnóstico fue de sospecha en pacientes que presentaron reacciones graves tales como SSJ y NET, ancianos hospitalizados por procesos agudos, embarazadas, fármacos que remedian patología poco importante y con un gran número de alternativas tal como un mucolítico, antihistamínico, AINE (mención especial que posteriormente comentaremos con más detalle), alopurinol, sulfamidas... Por otra parte hay grupos farmacológicos cuyo estudio no se contempla la prueba de exposición controlada por no ser factible, tal es el caso de fármacos como los anestésicos generales, medios de contraste radiológico, relajantes musculares y sus antagonistas. También hay otros fármacos que se han asociado a reacciones graves como los anticonvulsivantes, alopurinol y por ello muchas veces se desestima la prueba de provocación.

En el grupo de los AINE, el diagnóstico se descartó en el 40,6% de las reacciones, se confirmó en el 7,4%, de sospecha en el 46,7%, intolerancia 5,3%. En el estudio de Alergológica 2005 (18) el diagnóstico se descartó en el 20% de las reacciones, se confirmó en el 34% y quedó de sospecha en el 46%.

En el grupo de los B-lactámicos, el diagnóstico se descartó en el 65,7% de las reacciones, se confirmó en el 26,7%, y quedó como de sospecha en el 7,6%; De las reacciones en las que se confirmó el diagnóstico en el 71,7% fue por prueba cutánea (33 pacientes) y el 28,3% restante (13 pacientes) por prueba de exposición controlada. En el estudio de Alergológica 2005 el diagnóstico de alergia a B-lactámicos se confirmó en el 29% de las reacciones, se descartó en el 42% y fue de sospecha un 29%.

Comparando el grupo de los AINE y el de los B-lactámicos, llama la atención el gran porcentaje de diagnósticos de sospecha que se realizan en AINE (46,7%) frente al que se realiza en B-lactámicos (7,6%). El profesional alergólogo tiende a hacer muchos diagnósticos por anamnesis sin llegar a realizar prueba de exposición controlada en

este grupo. En los AINE puede darse reacciones de idiosincrasia que clínicamente son indistinguibles de las reacciones alérgicas(178). Sin embargo, sólo existe un 5,3% de reacciones de idiosincrasia probadas, lo que no justificaría el elevado porcentaje de diagnóstico de sospecha en AINE. Es probable que el profesional alergólogo sobrediagnostique las reacciones alérgicas en las que está implicado un AINE sin confirmarlas por otros medios más específicos, es decir, lo hace sin suficiente evidencia científica. Estimamos que aunque no quede más remedio de dar un diagnóstico de sospecha (Por las reacciones graves, pacientes con elevada morbimortalidad, etc.) se debe cuanto menos asignar una probabilidad pre-test de confirmar el diagnóstico, que es lo que se busca con los modelo encontrados.

El proceso al que tiene que someterse el paciente para llegar al *diagnostico final o de certeza* requiere una serie de pruebas complementarias (pruebas *in vitro* e *in vivo*) que en muchos casos implican más de una visita al Hospital y a los Servicios de Alergia. En este sentido, hay que destacar la gran importancia de la labor del personal de enfermería en la duración total del proceso diagnóstico. Por ejemplo, en este estudio, la moda de la diferencia entre la fecha en que el paciente es visto en consulta hasta la fecha en que se le hace la primera prueba es cero debido a que el personal de enfermería es capaz de tener preparadas en la misma mañana muchos de los fármacos y las diluciones necesarias para realizar las pruebas cutáneas. De no ser así se necesitaría una nueva cita que alargaría el proceso una media 22 días más e implicaría una visita más con el consiguiente consumo de tiempo y recursos.

7. CONCLUSIONES.

1. El paciente tipo que acude a la consulta del Servicio de Alergia por una *sospecha de reacción alérgica a un fármaco* tiene el siguiente perfil, mujer de edad media no atópica remitido desde Atención Primaria. Había tomado por vía oral un AINE o un antibiótico b-lactámico y presentó un cuadro cutáneo por el que requirió asistencia urgente. El diagnóstico se completó con la realización de pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada. En más de la mitad de los casos se descartó una etiología alérgica. Una 1:4 de los casos se diagnosticó por sospecha clínica. Se confirmó una reacción alérgica por fármacos 1:10 casos.
2. Es posible realizar un *Modelo Matemático de Predicción de Riesgo de Alergia debida a Medicamentos* a partir de los datos que actualmente se recogen en la Historia Clínica. En esta experiencia investigadora se considera como útiles para aproximarnos al diagnóstico las variables siguientes: *edad del paciente en el momento de la reacción, sexo, número de medicamentos implicados, período de latencia, primera o varias dosis, clínica sugerente de enfermedad alérgica, grupo farmacológico y tiempo transcurrido desde la reacción hasta la consulta médica*. Esto mejoraría mucho la capacidad actual de discriminación de la Historia Clínica y, por tanto, la Calidad Asistencial y la Seguridad del Paciente.
3. Se estima que dentro de los pacientes diagnosticados como de sospecha solo un 19,8% serían realmente alérgicos al medicamento y esta proporción es exactamente igual a la estimación del global de la muestra que era también un 19,8%.
4. En nuestra serie no es hasta probabilidades tan bajas como el 4% cuando tenemos valores predictivos negativos del 100%. Sin embargo, siempre existe el riesgo teórico de encontrar un falso negativo por baja que sea la probabilidad predicha. El médico de Atención Primaria, como encargado habitual de realizar el screening, debe aplicar un punto de corte muy sensible. Si desea detectar

todos los casos posibles de enfermedad, no le queda más remedio que derivar toda sospecha de alergia a medicamentos para estudio por el Servicio de Alergología, y si por principios de economía de tiempo y dinero quiere ser más específico, será a costa de un porcentaje variable de falsos negativos.

5. El alergólogo debe aportar especificidad al diagnóstico puesto que está obligado por competencia profesional a descartar los casos de no sensibilización, pero, y siempre según nuestra serie, puede ahorrarse la prueba de exposición controlada a partir de una probabilidad igual o mayor del 75%, puesto que es a partir de este valor cuando el valor predictivo positivo es igual a 100.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. 32. Anne Marie Ditto. Alergia medicamentosa. Parte A. Introducción, epidemiología, clasificación de las reacciones adversas, base inmunoquímica, factores de riesgo, evaluación de los pacientes con sospecha de alergia medicamentosa y tratamiento. In: L.C. Grammer PAG, editor. Patterson Enfermedades Alérgicas. Edición es. Madrid; 2010. p. 246–86.
2. 24. Thong BY, Leong KP, Tang CY CH. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:342–7.
3. Sade K, Holtzer I, Levo Y et al. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin- allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:501–6.
4. Enright T, Chua-Lim A DE. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. *Ann Allergy.* 1989;62.(4):302–5.
5. OMS. Vigilancia Farmacológica Internacional. Función del Hospital. Series de Informes Técnicos n° 498 Organización Mundial de la Salud. 1969.
6. Rawlins MD TJ. Mechanisms of adverse drug reactions. 4 ed. oxfo. Oxford; 1991.
7. Caramasos GJ, Stewart RB C LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA.* 1974;228:713–4.
8. Brown EA. Problems of drug Allergy. *JAMA.* 1955;157:814.
9. Affrime MB, Lorber R, DanzigM et al. Three month evaluation of electrocardiographic effects of loratadine in humans. *Allergy clin Immunol.* 1993;91:259.
10. Mc Innes GT BM. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs.* 1988;36(1):83–110.
11. Goben Celi. Drug Allergy. In: Middleton, editor. Middleton's Allergy. 7ª ed. 2003. p. 1205–23.
12. Gell P CR. Clinical aspects of immunology. Blackwell Sci Publ Oxford. 1964;
13. WJ P. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Int Med.* 2003;139:683–93.
14. Pichler WJ. Drug hipersensitivity. *Karger.* 2007;58:178.
15. Chivato T CC. Guía rápida para residentes de Alergología. 2009.

16. Demoly P RA. Update on Beta-Lactam Allergy diagnosis. *Allergy diagnosis Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:9–14.
17. Aparecida T, Nagao-Días, Barros-Nunes P, Helena LL, Coelho DS. Allergic drug reactions. *Allergy drug reactions J Pediatr.* 2004;5:9–14.
18. Gamboa PM. The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergology Services : *Alergológica -2005.* 2009;19:45–50.
19. Demoly P GE. Drug hypersensitivities: definition, epidemiology and risk factors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37:202—6.
20. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet].* 2005 Aug;5(4):309–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985812>
21. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA [Internet].* 1998 Apr 15;279(15):1200–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9555760>
22. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK WT et al. Adverse drug reactions as a cause for admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329:15–9.
23. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C BM. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:77–83.
24. Fattinger K, Roos M et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departamentos of internal medicine. *Br j Clin Pharmacol.* 2000;49(2):158–67.
25. Olivier P, Boulbés O, Tubery M et al. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 2002;25(14):1035–44.
26. Padial Vílchez MA, Barranco Sanz P, de Miguel Comes S, García Sánchez G, Moris M MA et al. Prevalencia de periodo de RAM en mayores o igual de 14 años en el Área 5 de Madrid. *Alergol Inmunol Clín.* 1997;12(2):43.
27. De Miguel Comes S, Barranco Sanz P, Díaz Pena JM, García Sánchez G, Padial Vílchez MA GPP et al. Prevalencia de periodo de RAM en menores de 14 años en el Área 5 de Madrid. *Alergol Inmunol Clín.* 1997;12(2):43–4.
28. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy [Internet].*

- 2004 Oct [cited 2014 Feb 5];34(10):1597–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15479276>
29. J.M. Cortada Macías, M.C. López Serrano, A. Blasco Sarramián, C. Mayorga MJTJ. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. Ergon. A. Peláez IJD, editor. Madrid; 2007.
 30. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1990). A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:1185–1188.
 31. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Feb 5];68(7):929–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741979>
 32. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Jan 29];123(2):e297–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153164>
 33. Wolf R, Orion E, Marcos B MH. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol*. 2005;23:171–81.
 34. Forman R, Koren G SN. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*. 2002;25(13):965–72.
 35. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. S. a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149 –153.
 36. Revuz J, Penso D RJ. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Toxic epidermal necrolysis Clin findings Progn factors 87 patients*. 1987;123(9):1160 –1165.
 37. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML GJ. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981–1985. *Arch Dermatol*. 1990;126(1):37– 42.
 38. Weck D. Low molecular weight antigens. *The Antigens*. Vol II. En: Lila, . New York: Academic Press; 1974.
 39. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1984 Oct;74(4 Pt 2):567–72. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3093074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

40. Bierman CW VAP. Penicillin Allergy in children. *J Allergy*. 1969;43:267.
41. Demoly P BJ. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:305–310.
42. Barranco p L-SM. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(4):S61–S62.
43. Asero R. Detection of patientes with multiple drug allergy síndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:185–8.
44. Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(11):4134–4139.
45. Mallal S, Nolan D, witt C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibidor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727–32.
46. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity to abacavir. *Lancet*. 2002;359(9312):1121–1122.
47. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT et al. . Association of genetic variations in HLA-B region and hipersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5(2):203–211.
48. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC et al. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics*. 2004;14(6):335–342.
49. Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM et al. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus síndrome. *N Eng J Med*. 1978;298(21):1157–1159.
50. Rieder MJ, Uetrecht J, Shear NH et al. Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in-vitro “rechallenge” with hydroxylamine metabolites. *Ann InternMed*. 1989;110(4):286–289.
51. Martinez C, Blanco G, Ladero JM et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004;141:205–8.
52. Sanak M, Simon HU SA. Leucotriene C4 synthase (LTC4s) promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet*. 1997;350.1599–1600.

53. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 1987;123(9):1171–1173.
54. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M et al: Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45:236–9.
55. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J et al: Allergy to B-lactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104:45.
56. Sullivan TJ, Ong RC GL. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:270.
57. Moseley EK ST. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(226).
58. Kamada MM, Twarog F LD. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc*. 1991;12(5):347–350.
59. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ et al. Reactions associated with ampicillin therapy.. *JAMA*. 1972;220(8):1098–1100.
60. Bayard PJ, Berger TG JM. Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immne Defic Syndr*. 1992;5(12):1237–1257.
61. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 1984;100(5):663–671.
62. Petri M AJ. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992;19:265–269.
63. JM. F. Natural history features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:113–124.
64. Ventura , Calogiuri GF et al. Allergic and pseudoallergic reactions induced by glucocorticoids: a review. *Curr Pharm Des*. 2003;9:1956–1964.
65. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(1):1–5.
66. Mertes PM, Laxenaire MC AF. Groupe d’Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology*. 2003;99:536–545.
67. Mizukawa Y ST. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB

- virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci.* 2000;22:169–180.
68. Moneret-Vautrin DA MM. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:80–5.
 69. Yates AB deShazo R. *Middelton's Allergy.* Mosby. London; 2003.
 70. Lee CE, Zembower TR, Fotis M a., Postelnick MJ, Greenberger P a., Peterson LR, et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Oct 9;160(18):2819. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.160.18.2819>
 71. Classen DC , Pestotnik SL, Evans RS et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277:301–306.
 72. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Feb 5];129(2):566–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035657>
 73. Levine. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med.* 1966;275:1115–25.
 74. Rich RR, Fleisher TA, Schwarz BD et al. Drug allergies. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* PA. G, editor. St. Louis: Mosby-year Book; 1996.
 75. Al. S et. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391–7.
 76. Mollo Fiorella GS. Fiebre por antibióticos. *Arch Pediatr Urug.* 2006;77(3):273–8.
 77. Tan EM CA. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–7.
 78. Peter E. Lipsky BD. Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias.. *Principios de Medicina Interna.* Tomo II. McGraw-Hil. D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S.Fauci, D.L. Longo, D.L.Hauser JLJ, editor. Méjico; 2006.
 79. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis rheum.* *Arthritis rheum.* 1990;33(8):1065–1067.
 80. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272–85.

81. Hernanto M, Yudani BA, Pudjiati SR IN. DRESS syndrome from cafadroxil confirmed by positive patch test. *Allergy*. 2007;62(10):1216–7.
82. Martin AM, Nolan D GS et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant, *Proc, NatlAcad. Proc, NatlAcad*. 2004;12:4180–5.
83. Shiohara. Criterios diagnósticos de DRESS propuestos por Shiohara. *Alergol Int*. 2006;55:1–8.
84. Bigby M, Jick S, Jick H et al. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug surveillance. Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986;256(24):3358–3363.
85. Kauppinen K SS. Drug eruptions: causative agents and clinical types. A series of in patients during 10 year period. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(4):320–324.
86. Rodilla. EM. Immunological aspects of nonimmediate reactions to B-lactmam antibiotics. *Exper Rev ClinImmunol*. 2010;6(5):789–800.
87. M. L. Role of viral infections in the induction of adverse drug reaction. *Drug Saf1*. 1997;16(1):1–8.
88. Haverkos HW, Amsel Z DD. Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis*. 1991;13(4):697–704.
89. Renn CN, Straff W DA et al. Amoxicilin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *BrJ Dermatol*. 2002;147(6):1166–70.
90. Jimenez. MF. Urticaria. Guía rápida para residentes de Alergología. In: Tomás Chivato Pérez CCS, editor. *Guía rápida para residentes de Alergología*. Madrid: Luzan; 2009. p. 179–184.
91. Alanko K, Stubb S KK. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm Venereol*. 1989;69(3):223–226.
92. Hedner T, Samuelsson O, Lunde H et al. Angioedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ*. 1992;304(6832):941–6.
93. Angelini G, Vena GA MD. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis. Contact Dermatitis*. 1985. p. 263–269.
94. Storrs FJ. Contact dermatitis caused by drugs. *Immunol Allergy clin North Am*. 1991;11:509.

95. Mizukawa Y ST. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(1):71–7.
96. Adam JE. Exfoliative dermatitis. *Can Med Assoc J.* 1968;99(12):660–6.
97. Bigby M, Stern RS AK. Allergic cutaneous reactions to drugs. *Prim Care.* 1989;16(3):713–21.
98. M.C. García Avilés, F.J. Fernández Sánchez, A. Prieto García REA. Manifestaciones clínicas por órganos y sistemas de la alergia a los fármacos. Clasificación. In: A. Peláez IJD, editor. *Tratado de Alergología Tomo II.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1325–47.
99. Brice SL, Krzemien D, Weston WI et al. Detection of herpes simplex virus DNA in cutaneous lesions of erythema multiforme. *J Invest Dermatol.* 1989;93(1):183–7.
100. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005;209:123–9.
101. Requena L RC. Erupciones cutáneas medicamentosas. Signament Edicions, editor. *Erupciones cutáneas medicamentosas.* Barcelona; 2003.
102. Roujeau JC, Bioulac- Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1333–8.
103. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):113–9.
104. F.J. Fernández Sánchez MBG. Reacciones cutáneas graves producidas por fármacos: eritema exudativo multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, síndrome de Lyell. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. In: A. Peláez IJD, editor. *Tratado de Alergología Tomo II.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1504–27.
105. Requena L RC. Requena L, Requena C. Eritema Nudoso Medicamentoso. *Erupciones cutáneas medicamentosas.* Laboratorios Menarini.; 2003. p. 197–206.
106. Yates AB deShazo R. Drug Allergy and Hypersensitivity. In: RR R, editor. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* 2nd ed. . London1.: Mosby; 2001.
107. Weller PF BG. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994;83:2759–79.
108. Van Haelst Pisani C, Kovach JS, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ SJ et al. Administration of interleukin-2 (IL-2) results in increased plasma concentration of IL-5 and eosinophilia in patients with cancer. *Blood.* 1991;78:1538–44.

109. PC. V. Drug induced aplastic anemia and agranulocytosis. Incidence and mechanisms. *Drug* . 1986;31:52–63.
110. Swanson MA, Chanmougan D SR. Immuno-hemolytic anemia due to antipenicillin antibodies. Report of a case. *N Engl J Med*. 1966;274(4):178–181.
111. Worlledge SM, Carstairs KC DJ. Autoimmune haemolytic anaemia associated with alpha-methyldopa therapy. *Lancet*. 1966;2(7455):135–9.
112. Mohi-ud-din R LJ. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004;8:95–132.
113. Oren R IY. Reversible hepatic injury induced by long-term vitamin A ingestion. *Am J Med*. 1992;93:703–4.
114. Reddy KR SE. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:923–36.
115. Samter M & BRJ. Concerning the nature of intolerance to aspirine. *J Allergy*. 1967;40:281.
116. Szczeklik A, Gryglewsky R C-ME. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drug and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:276–84.
117. Bradding. Mast cells in asthma. Busse W & Holgate S, 2^o ed. Oxf. Oxford; 2000.
118. Burrell LM. A risk-benefit assessment of losartan potassium in the treatment of hypertension. *Drug Saf*. 1997;16:56.
119. Goodwin SD GR. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reports. *Arch Intern Med*. 1992;152(1521-4).
120. PF W. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE E, editor. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003.
121. Felz MW H-FD. Eosinophilic pleural effusion due to dantrolene: resolution with steroid therapy. *South Med J*. 2001;94:502–4.
122. Koshika T, Hirayama Y, Ohkubo Y, Mutoh S IA. Tacrolimus (FK506) has protective actions against murine bleomycin-induced acute lung injuries. *Eur J Pharmacol*. 2005;515: .169–78.
123. Taliencio CP, Olney BA LJ. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc*. 1985;60:463–8.

124. Burke AP, Saenger J, Mullick F VR. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:764–9.
125. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA MF. Drug related myocarditis. Hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol.* 1981;12:900–7.
126. HJ. Z. Lesiones hepáticas inducidas por agentes químicos y fármacos. In: HL B, editor. *Gastroenterología.* 3ª ed. Barcelona: Salvat; 1981.
127. Blumber DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P CJ. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics.* 1993;91:1158–65.
128. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, Burgess M TF et al. Adverse events following immunization associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. *Commun Dis Intell.* 2000;24:27–33.
129. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W DPG. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57:45–51.
130. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy.* 1995;50:777–82.
131. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P, Silviu-Dan F, Moya M, Fernández J JC. Side-chain specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:192–7.
132. Romano A, Di Fonso M PG et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy.* 1995;50:113–8.
133. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A GG. A diagnostic protocol for evaluating non-immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1186–90.
134. M.C. García Avilés MLSL. Diagnóstico de la alergia a los fármacos. In: A. Peláez IJD, editor. *Tratado de Alergología Tomo II.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1349–1367.
135. Torres MJ, Guerrero R, Vega JM, Carmona MJ, Torrecillas M, García JJ BM. Reacciones sistémicas con las pruebas cutáneas a beta-lactámicos. *Alergol Inmunol Clín.* 1997;12(2):5.
136. García-Robaina JC, Torre F, Pastor JM, Sánchez I, Sánchez M ES. Shock anafiláctico por cis-atracurio en prick test. *Alergol Inmunol Clín.* 1998;13(2):203.

137. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W DP. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45–51.
138. Demoly P, Piette V BJ. In vivo methods for study of allergy. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST SF, editor. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 631–55.
139. Ten RM, Klein JS FE. Allergy skin testing. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:783–4.
140. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramón E, Vega JM, Miranda A JC. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:918–24.
141. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D BA. European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321–8.
142. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzmán AE, Reche M, Juárez C BM. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56:850–6.
143. Fischer T MH. Patch testing in allergic contact dermatitis: an update. *Sem Dermatol*. 1986;5:214–24.
144. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit Ma, Ehlinger A NV et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1998;139:49–58.
145. Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z NH. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol*. 1990;17:235–9.
146. Aberer W, Bircher a, Romano a, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy [Internet]*. 2003 Sep;58(9):854–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911412>
147. Demoly O BJ. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy*. 2002;57(72):37–40.
148. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J BK et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854–63.
149. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard Ph, Bousquet J DP. Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140:1001–6.

150. Bonadonna P, Schaippoli M, Dama A, Crivellaro MA SG. Lack of risk on sensitization due to the diagnostic procedures (skin test and challenge) in patients with history of recent allergic reaction to amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:113: 71.
151. Gracia MT LT. Metodología de la provocación con medicamentos. *Alergol Inmunol Clín*. 2004;19(2):181–4.
152. Goodwin BF HM. RAST using crude and purified anti-IgE. *Clin Allergy*. 1976;6:441–9.
153. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC RJ et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP system RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 2001;5:862 70.
154. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L G-AC et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1–10.
155. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-García JA, Romano A BM. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy*. 2002;57:965.
156. Gamboa PM, García-Avilés MC, Urrutia I, Antépara I, Esparza R SM. Basophil activation and sulphidoleukotriene production in patients with immediate allergy to Betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:278–83.
157. Piñero Saavedra MC, Prados Castaño M, Sánchez B, Lucena Soto JM ACR. Usefulness of lymphocyte activation test in atorvastatin hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(7):574–5.
158. Torres MJ, Blanca M, Moreno E FJ. Alergia a los antibióticos betalactámicos. In: Peláez A DI, editor. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 1395–414.
159. Moreno, E TM. Alergia a antibióticos betalactámicos. In: Chivato T AI, editor. *Recomendaciones y algoritmos de practica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*. Madrid: Luzan; 2010. p. 7–14.
160. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez CJ et al. A-M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to Betalactams. *Allergy*. 2009;64:183–93.
161. N.R. Ortega Rodríguez, J. Quiralte Enríquez, J. Fraj Lázaro LPC. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. In: A. Peláez IJD, editor. *Tratado de Alergología Tomo II*. Madrid: Ergon; 2007. p. 1461–1481.

162. Quiralte J, Blanco C CR et al. I. Intolerance to non steroidal antiinflammatory drugs: results of drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:678–85.
163. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D C. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:308–13.
164. Ortega N, Torres MJ, Almeida L, Navarro L CT. Tolerancia a los nuevos inhibidores de la COX-2 en el asma y urticaria angioedema con intolerancia a los AINES. *Alergol Inmunol Clín.* 2002;17:30–4.
165. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N CT. Anaphylactoid reaction due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical and crossreactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:293–6.
166. Ortega NBM. Reacciones adversas medicamentosas con antiinflamatorios no esteroideos. In: Chivato T AI, editor. *Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.* Madrid: Luzan; 2010. p. 16–22.
167. M.A. Martínez-González, A. Sánchez-Villegas CL del B. Introducción a los modelos multivariantes. In: Santos. D de, editor. *Bioestadística amigable.* 3ª edición. España: Díaz de Santos.; 2009. p. 699.
168. Martínez-González AS-V y M. Aspectos avanzados de regresión logística. In: Martínez-González MA, editor. *Bioestadística amigable.* 3ª edición. España: Díaz de Santos; 2009. p. 777–809.
169. Meyboom, R.H.B., Lindquist, M., Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf.* 2000;22:415–423.
170. Al. N et. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: *Alergológica-2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):7–13.
171. Quirce S. Asthma in *Alergológica-2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):14–20.
172. Weiss ME AN. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy.* 1988;18:515–40.
173. Hardmeier B, Braunschweig S, Carvallaro M et al: Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med wkly.* 2004;134:664–70.
174. Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions : 2003;(Table 3).

175. Koelblinger P, Dabade TS, Gustafson CJ, Davis SA YB. Skin manifestations of outpatient adverse drug events in the United States: a national analysis. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(4):269–75.
176. Clínica. SE de A e I. Alergia a medicamentos. In: SEAIC y ALK-ABELLO, editor. *ALERGOLOGICA: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en.* Madrid: Nilo Industria Gráfica; 1995. p. 187–213.
177. Medicina C. epidemiología y estadística,. In: Editorial C, editor. *manual cto de medicina y cirugía,. 7ª edición.* Madrid: McGraw-Hill interamericana; p. 479.
178. Feria M. Farmacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. In: Flórez J, editor. *Farmacología Humana. 3ª ed.* Barcelona: Masson; 2000. p. 363.

ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE CÁLCULO MODELO CONFIRMADO DEFINITIVO COMO TEST EN PAPEL.

Cuando se entregó para depósito este trabajo, la investigación no se había detenido. Continuaba en la siguiente fase. Pertenece a un grupo de trabajo en alergias de toda Castilla y León compuesto por médicos de familia y alergólogos, dentro de la asociación SOCALEMFYC. Yo y mi marido nos encargamos de la alergia a medicamentos.

Se presentó la hoja de cálculo de riesgo que va adjunta a esta tesis. Además, elaboramos el siguiente test en papel para el caso en que no se quisiera o no se pudiera depender de un ordenador con Excel.

Está realizado a partir del modelo confirmado definitivo. Para hacer más sencillo el cálculo se reordenaron las categorías en positivo, según la tabla presentada en la página siguiente. Se dividieron todos los coeficientes por 0,024 (el coeficiente del incremento de riesgo por cada año de edad) y se estableció un sistema de puntuación, según los puntos de corte estudiados en la elaboración de las curvas ROC.

Considérese este test a día de hoy una versión de evaluación, que necesita ser validado por la práctica clínica real.

Posibilidad de auténtica alergia		B	Sig.	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Sexo	Hombre (0=mujer)	0,226	0,49	1,253	0,66	2,379
Edad en el momento reacción	*Edad en el momento reacción	0,024	0,003	1,025	1,008	1,041
*Nº fármacos implicados	*Nº fármacos implicados	-0,145	0,385	0,865	0,624	1,199
Periodo de latencia	P latencia tardío		0,034			
	P latencia desconocido	-0,758	0,049	0,469	0,22	0,997
	P latencia inmediato	0,359	0,326	1,431	0,7	2,927
Dosis necesarias para iniciar efecto	Varias dosis		0,034			
	Dosis desconocido	0,972	0,103	2,642	0,821	8,502
	Primera dosis	0,91	0,016	2,484	1,184	5,213
Síntomas alérgicos	SI	1,213	0,034	3,363	1,094	10,337
Grupo farmacológico	Resto fármacos		0			
	AINEs	0,097	0,807	1,102	0,505	2,402
	B-lactámicos	1,492	0	4,448	2,205	8,971
Consulta en el primer año?	SI	0,732	0,038	2,079	1,043	4,147
Constante		-4,917	0	0,007		

Test para valoración de alergia a medicamentos Hierro&Mateos

(Versión de evaluación 1.2)

1) Sexo del paciente

Hombre puntúa 9 puntos.

Mujer 0

2) Edad del paciente en el momento que tuvo por primera vez la supuesta reacción alérgica.

Tantos puntos como edad en años tuviera (ejemplo 30 años = 30 puntos)

3) ¿La clínica descrita o presenciada es compatible con una enfermedad alérgica*?

En caso de sospechar clínica alérgica, sumar 51 puntos

En caso de no sospechar clínica alérgica, sumar 0 puntos

4) ¿La reacción se desencadenó en la primera hora tras la exposición del fármaco?

En caso afirmativo sumar 15 puntos

En caso negativo sumar 0 puntos

Si el paciente no es capaz de precisarlo, restar -32 puntos

5) ¿Los síntomas se iniciaron desde la primera dosis del tratamiento?

En caso afirmativo sumar 38 puntos

En caso negativo sumar 0 puntos

Si el paciente no es capaz de precisarlo, sumar 41 puntos.

6) ¿A qué grupo farmacológico pertenece el fármaco implicado?

Si es un B-lactámico, sumar 62 puntos

Si es un AINE, sumar 4 puntos

Si es otro fármaco, sumar 0 puntos.

7) ¿Ha consultado dentro de los primeros 365 días tras la reacción?

En caso afirmativo, sumar 31 puntos

8) ¿Cuántos fármacos hay implicados?

Restar 6 puntos por cada fármaco implicado

*Ejemplos de sospecha de enfermedad alérgica: urticaria, angioedema, exantema, rinoconjuntivitis, asma o disnea, cuadro sugerente de anafilaxia, prurito, rinoconjuntivitis.

Ejemplos de efectos secundarios que no serían enfermedades alérgicas: aftas en la boca, astenia, dolor, dermatitis, diarrea, fiebre con foco conocido, mareo, parestesias lengua, pérdida de conocimiento, síntomas vagales, prurito vaginal, vómitos, diarrea.

Puntuación*

Valores basados en la serie para la que se realizó el estudio.

Menos de 77 puntos, probabilidad teórica entre 0% y 4%. Corte 4%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 100%, especificidad 13,9, VPP 22,4%, VPN 100%

De 78 hasta 116 puntos, probabilidad teórica entre 5% y 10%. Corte 10%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 92.2%, especificidad 40,5%, VPP 27,8%, VPN 95,4%.

De 117 hasta 148 puntos, probabilidad teórica entre 11% y 20%. Corte 20% menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 70,1%, especificidad 67,6%, VPP 35%, VPN 90%.

De 149 hasta 171 puntos, probabilidad teórica entre 21% y 30%. Corte al 30% menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 48,1%, especificidad 84,5%, VPP 43,5%, VPN 86,7%.

De 172 hasta 190 puntos, probabilidad teórica entre 31% y 40%. Corte al 40%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 35,1%, especificidad 94,2%, VPP 60%, VPN 85,3%.

De 190 hasta 206 puntos, probabilidad teórica entre 41% y 50%. Corte al 50%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 26%, especificidad 97,4%, VPP 71,4%, VPN 84%.

De 207 hasta 222 puntos, probabilidad teórica entre 51% y 60%. Corte al 60%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 15,6%, especificidad 98,7%, VPP 75%, VPN 82,4%.

De 223 hasta 242 puntos, probabilidad teórica entre 61% y 70%. Corte al 70%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 10,4%, especificidad 99,7, VPP 88,9%, VPN 81,7%.

De 243 hasta 251 puntos, probabilidad teórica entre 70 y 75%. Corte al 75%, menores negativo, mayores positivo, sensibilidad 6,5%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 81.

Mayores de 251 puntos, probabilidad de alergia muy alta. Se aconseja fuertemente retirar el fármaco de modo inmediato y derivar para estudio por alergología.

ANEXO II. ANÁLISIS DE ALGUNOS CASOS CLÍNICOS REALES, LO QUE EL MODELO PUEDE APORTAR

Caso clínico nº 1.

Varón de 17 años, que tras varias dosis de amoxicilina indicada por lo que en un principio se diagnosticó como faringoamigdalitis presenta aftas en la boca y en el pene, y un exantema cutáneo generalizado. No surgieron dentro de la primera hora de la administración del fármaco. Existía un fuerte sospecha clínica de mononucleosis. Por ambos motivos el médico de cabecera retiró el tratamiento con amoxicilina. Posteriormente el virus de Epstein Barr se confirmaría en una serología. Sin haber transcurrido un año desde el suceso presenta un nuevo episodio, esta vez sí, de faringoamigdalitis pultácea y vuelve a consultar. No se encuentra el médico titular si no su sustituto. El paciente padece un “problema hepático” por lo que el tratamiento alternativo con eritromicina que le han propuesto en otras ocasiones no le parece una buena elección. El médico sustituto estima que el exantema fue debido a la mononucleosis, y que el riesgo el riesgo de hipersensibilidad es bajo. Prescribe amoxicilina. El paciente está de acuerdo, recibe la receta y tomará la primera dosis en casa.

Calculamos el riesgo de sensibilización por penicilina en esta situación Si consideramos que el exantema no es una manifestación alérgica, debido a la interurrencia de la mononucleosis, el riesgo es pequeño, del 10%.

Sin embargo, también puede ocurrir que la serología sea positiva por una exposición anterior, que se den ambas cosas a la vez, o que estemos ante un resultado falso positivo, como ocurre en hepatitis. Recordemos que el paciente rechazó la eritromicina por un “problema hepático”. En tal caso los síntomas serían compatibles con una alergia y el riesgo no sería despreciable, de un 27,18%.

Estimamos que el paciente debería haber sido estudiado por el Servicio de Alergología en la primera ocasión, antes de encontrarse en la situación de necesitar un B-lactámico. En la segunda ocasión, lo más probable es que no le ocurra nada y el

balance riesgo-beneficio puede ser aceptable, pero nuestro consejo es al menos recibir la primera dosis de amoxicilina en el centro de salud y esperar una media hora.

Modelo para la predicción del diagnóstico Confirmado

Variable	Valor	Confirmado
Sexo	hombre	0,000
Edad en el momento de la reacción	17	0,414
Nº de medicamentos implicados	1	-0,145
Periodo de latencia	Tardío	0,758
Dosis necesarias para iniciar efecto	Varias dosis	-0,972
Síntomas alérgicos	No	-1,213
Grupo farmacológico	B-lactámicos	1,492
¿Consulta en el primer año?	Sí	0,000
Constante		-2,533
Suma		-2,198
Probabilidad		9,989954%

Idioma: Español

Modelo para la predicción del diagnóstico Confirmado

Variable	Valor	Confirmado
Sexo	hombre	0,000
Edad en el momento de la reacción	17	0,414
Nº de medicamentos implicados	1	-0,145
Periodo de latencia	Tardío	0,758
Dosis necesarias para iniciar efecto	Varias dosis	-0,972
Síntomas alérgicos	Sí	0,000
Grupo farmacológico	B-lactámicos	1,492
¿Consulta en el primer año?	Sí	0,000
Constante		-2,533
Suma		-0,985
Probabilidad		27,181758%

Idioma: Español

Caso clínico nº 2.

Mujer de 65 años, que acude a consulta de Atención Primaria por otro motivo. Se declara alérgica a amoxicilina porque dice que una vez que la tomo “le sentó muy mal”. Interrogándola no recuerda bien los síntomas, ni si le ocurrió con la primera dosis ni dentro de la primera hora, pero recuerda bien que no tuvo ninguna dificultad respiratoria, ni sibilancias, ni manifestaciones cutáneas o mucosas. No recuerda bien la edad que tenía cuando le pasó, pero cree que unos 50 años. No ha sido estudiada por Alergología.

Calculamos su riesgo. Puede no parecer una reacción alérgica, pero hay que tener en cuenta que se trata de un B-lactámico, la paciente tiene ya cierta edad, y si no las tiene ya acabará presentando comorbilidades. Resulta de un 10,5%. Es bajo y puede ser razonable tanto derivarla para estudio por Alergología como darle amoxicilina con su consentimiento, pero bajo supervisión en el centro de salud. Es deseable no esperar una situación de enfermedad. Deberían estudiarse también otros posibles efectos secundarios de la amoxicilina.

Predicción de alergia a medicamentos (Versión 2.01 - 15/02/2014)

Diagnóstico Confirmado | Diagnóstico Confirmado vs Clínico

Modelo para la predicción del diagnóstico Confirmado

	Confirmado
Sexo	mujer -0,226
Edad en el momento de la reacción	50 1,216
Nº de medicamentos implicados	1 -0,145
Periodo de latencia	Desconocido 0,000
Dosis necesarias para iniciar efecto	Dosis desconocida 0,000
Síntomas alérgicos	No -1,213
Grupo farmacológico	B-lactámicos 1,492
¿Consulta en el primer año?	No -0,732
Constante	-2,533
Suma	-2,139
Probabilidad	10,532552%

Español

Caso clínico nº 3

Paciente de 27 años. Originario de Salamanca, se encuentra en Madrid durante un año por motivo de estudios. Alérgico a gramíneas, con rinoconjuntivitis estacional moderada-grave desde la infancia. Decide someterse a inmunoterapia. Solicita cartilla de desplazado, se le adjunta un médico de cabecera y éste le deriva a Alergología. El especialista realiza nuevas pruebas cutáneas y prescribe una vacuna parenteral conforme a su resultado. En su centro de salud comienza la vacunación, recibiendo semanalmente dosis crecientes en inyección intramuscular. Alcanza la dosis de mantenimiento sin ningún problema. Intercurrentemente sufre un proceso catarral, para el que toma couldina® varios días. Al tercer día sufre un episodio de malestar general, entumecimiento y aumento de volumen del hemilabio superior derecho, por el que no consulta ni da importancia y se resuelve espontáneamente. Continúa con normalidad la inmunoterapia. Al cabo de un mes vuelve a presentar un nuevo proceso catarral para el que vuelve a tomar couldina. Al segundo día sufre un claro episodio de angioedema, con inflamación importante de ambos labios, pero sin padecer dificultades respiratorias. Acude con carácter de urgencia a su médico de cabecera, quien no le prescribe ningún medicamento ni le da ningún consejo, y lo deriva al especialista con carácter de urgencia para ser visto la semana. Vuelve a casa, consulta con sus familiares y ellos le recomienda que acuda a urgencias, cosa que hace ya de noche con el episodio prácticamente resuelto de modo espontáneo. Se le administra una dosis de urbason® intramuscular.

En la consulta siguiente el alergólogo niega la posibilidad de un efecto secundario de la vacuna. La causa más frecuente de angioedema espontáneo es el anisakis, le prohíbe comer pescado y lo deriva a su vez al hospital de La Paz para estudio de alergia a medicamentos, indicando no suspender la pauta de vacunación. Acude a dicho hospital, perdiendo una mañana de su trabajo. Tras una anamnesis inicial, en la que no se pregunta ni se considera la inmunoterapia, se le dice que deberá volver al menos en otras tres ocasiones para realizar pruebas y recibir resultados. El paciente se cansa del proceso, tira la caja con la inmunoterapia a la basura y no vuelve a tomar aspirina.

Actualmente tiene 34 años. No ha dejado de comer pescado, ha tomado en alguna ocasión otros AINEs (ibuprofeno) y probó con inmunoterapia oral prescrita por otro alergólogo, ya en Salamanca. Ha mejorado discretamente de su rinoconjuntivitis estacional y no ha vuelto a presentar ningún episodio de angioedema en estos años.

Calculamos el riesgo de alergia a medicamentos en esta compleja situación: La couldina tiene 3 principios activos; ácido acetilsalicílico, clorfeniramina y fenilefrina, además de excipientes: sacarina y manitol, que en principio no consideraremos por no ser medicamentos. El riesgo estimado sería de un 8,11% para el AAS, de un 7,4% para la clorfeniramina y otro 7,4% para la fenilefrina. Consideramos que el riesgo es aditivo y no solapable, por lo que el global para reacción medicamentosa es de 22,9%, y el paciente sí debería ser estudiado en Alergología. No obstante, lo más probable es que la couldina no tuvo nada que ver en lo que le pasó, o fue en todo caso una causa adyuvante junto con otras (inmunoterapia, contaminación ambiental de una gran ciudad, proceso vírico intercurrente, etc) que al final desencadenó en angioedema.

Lo más importante del caso es que el paciente perdió la confianza en los médicos que lo atendían por una actitud que consideró poco profesional. No se solucionaron los problemas por los que acudió, ni aportaron evidencia científica sobre lo que le pasaba. Aunque se limitase a una estimación de riesgos.

En la página siguiente se muestran los cálculos realizados.

Predicción de alergia a medicamentos (Versión 2.01 - 15/02/2014)

Diagnóstico Confirmado | Diagnóstico Confirmado vs Clínico

Modelo para la predicción del diagnóstico Confirmado

	Confirmado
Sexo	hombre 0,000
Edad en el momento de la reacción	27 0,657
Nº de medicamentos implicados	3 -0,435
Periodo de latencia	Tardío 0,758
Dosis necesarias para iniciar efecto	Varias dosis -0,972
Síntomas alérgicos	Sí 0,000
Grupo farmacológico	Aines 0,097
¿Consulta en el primer año?	Sí 0,000
Constante	-2,533
Suma	-2,427
Probabilidad	8,110515%

Español

Predicción de alergia a medicamentos (Versión 2.01 - 15/02/2014)

Diagnóstico Confirmado | Diagnóstico Confirmado vs Clínico

Modelo para la predicción del diagnóstico Confirmado

	Confirmado
Sexo	hombre 0,000
Edad en el momento de la reacción	27 0,657
Nº de medicamentos implicados	3 -0,435
Periodo de latencia	Tardío 0,758
Dosis necesarias para iniciar efecto	Varias dosis -0,972
Síntomas alérgicos	Sí 0,000
Grupo farmacológico	Resto fármacos 0,000
¿Consulta en el primer año?	Sí 0,000
Constante	-2,533
Suma	-2,525
Probabilidad	7,415794%

Español