



Autora: Maruxa Bernal Rico
Tutora: Dra. Alicia Armentia Medina



Universidad de Valladolid

EL ANÁLISIS MATEMÁTICO PUEDE AYUDAR A DECIDIR LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN EN LA ALERGIA A FÁRMACOS

Autora: Maruxa Bernal Rico.

Tutora: Dra. Alicia Armentia Medina.

Índice:

1) INTRODUCCIÓN

1.a Definiciones: reacciones adversas a medicamentos (RAM), reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM) y reacciones de hipersensibilidad alérgica a medicamentos (RHAM).

1.b Clasificación RAM.

1.c Clasificación de las RHM según su cronología.

1.d Factores de riesgo de la RHM.

1.e Diagnóstico.

2) OBJETIVOS:

- I. Estado actual del estudio de las reacciones alérgicas a medicamentos.
- II. Importancia de la búsqueda de nuevos métodos predictivos de ayuda al juicio clínico y primera toma de decisiones terapéuticas en los casos de sospecha de RHM.

3) MÉTODO:

- I. Presentación de 2 casos clínicos relevantes.
- II. Revisión del trabajo realizado por el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca en colaboración con el del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, en el que se propone un modelo matemático predictivo para el diagnóstico de las RHM mediante el análisis de las variables clínicas recogidas en la anamnesis.
- III. Realización de una encuesta para evaluar la prevalencia de las RHM en la población atendida en una consulta de Atención Primaria del Centro de Salud Gamazo de Valladolid.

4) RESULTADOS

5) CONCLUSIONES

6) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7) ANEXOS

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos (RAM); Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM); Reacciones de hipersensibilidad alérgicas a medicamentos (RHAM); mapa alergológico; diagnóstico; historia clínica; test in vivo; test in vitro; modelo matemático predictivo; variables clínicas.

1) INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos, según datos de la World Allergy Organization (WAO), afectan a la décima parte de la población mundial y al 20% de los pacientes hospitalizados, correspondiendo el 10% a reacciones de hipersensibilidad (RHM)¹.

Las RHM constituyen el tercer motivo de consulta más frecuente en los Servicios de Alergología, con prevalencia creciente en los últimos años. En España se ha documentado esta demanda en estudios epidemiológicos promovidos por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), mediante el proyecto Alergológica 1992 y la segunda edición de 2005^{2,3}.

Las RHM son reacciones con características clínicas que recuerdan a las reacciones alérgicas, son impredecibles, pueden ser mortales o pueden requerir hospitalizaciones prolongadas, y hacen necesario realizar cambios en los tratamientos a segundas líneas terapéuticas, no siempre tan eficaces. Estas características clínicas hacen que sean frecuentes tanto el infradiagnóstico como el sobrediagnóstico, con los riesgos y problemas que esto conlleva:

- Para el paciente: en caso de infradiagnóstico el riesgo de reacción anafiláctica; en caso de sobrediagnóstico evitación innecesaria de un fármaco concreto que implica el uso de terapias de segunda línea más costosas y perjudiciales, siendo necesarias en ocasiones, por ausencia de alternativas, la práctica de desensibilizaciones para el fármaco sospechoso, técnicas complejas que requieren medios con alto coste de

personal cualificado (UCI) y no exentas de riesgos para el paciente (reacciones anafilácticas graves).

- Para el sistema sanitario por el aumento de los costes.
- Para las casas comerciales porque suponen una causa importante de retirada del mercado de fármacos ya comercializados.

Por este motivo existen guías de consenso para la toma de decisiones en los casos de RHM con criterios a seguir para el diagnóstico y recomendaciones para su manejo. Entre ellas está el Consenso Internacional (ICON) en alergia a fármacos, documento publicado en 2014, que aúna las recomendaciones de diferentes guías según el criterio de expertos pertenecientes a la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) y WAO⁴.

El sistema ABO, Sistema de Farmacovigilancia de la Unión Europea, utiliza algoritmos de imputabilidad (medicamento como causante de un efecto adverso) que combinan relación o no de causalidad entre fármaco y efecto adverso, con calidad de la documentación. Este sistema está específicamente dirigido a los propósitos de la regulación de medicamentos. 'A' corresponde a las categorías 'definida' y 'probable' (probable relación causal), 'B' corresponde a la categoría 'posible' (relación causal dudosa) y 'O' a 'condicional' (no es posible su valoración)⁵.

La primera valoración de imputabilidad y riesgo de una reacción de hipersensibilidad a un medicamento está basada en la historia clínica, es una valoración subjetiva. En este contexto, los Servicios de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca y del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid en colaboración con los Departamentos de Medicina Preventiva y Salud Pública y Estadística de la Universidad de Salamanca y el Centro Salud San Juan de Salamanca, proponen utilizar un modelo matemático que permita calcular la probabilidad de presentar una RHM utilizando una serie de variables obtenidas de la historia clínica.

1.a DEFINICIONES¹

Reacción adversa a medicamentos (RAM) según la OMS: cualquier efecto perjudicial e indeseable producido por un fármaco, que ocurre a dosis

terapéuticas. Se excluyen las reacciones ligadas a la forma de administración del fármaco como: reacciones psicógenas, vegetativas (vasovagales tras inyectables) o reacciones coincidentes debidas a la enfermedad de base.

Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM): son RAM que se presentan clínicamente con síntomas y signos que remedan reacciones alérgicas, están mediadas por mecanismos inmunológicos (alérgicas) o por otro tipo de mecanismos (no alérgicas).

Reacciones de hipersensibilidad alérgicas a medicamentos (RHAM): son RHM mediadas por mecanismos inmunológicos. Esto implica que son específicas del fármaco inductor, remiten al suspenderlo, son reproducibles con la reintroducción del mismo, requieren una exposición previa (sensibilización) a ese fármaco y puede existir hipersensibilidad cruzada con otras sustancias de estructura química similar.

Solamente cuando se demuestra un mecanismo inmunológico estas reacciones pueden clasificarse como alérgicas (RHAM), sin embargo en la práctica esto es muchas veces imposible de especificar basándose solamente en la presentación clínica, especialmente en casos agudos. Por esto, en caso de sospecha de reacción alérgica a medicamentos, se prefiere usar el término RHM².

1.b CLASIFICACIÓN¹ RAM según Rawlins y Thompson

a. RAM tipo A (Augmented)

Son dosis dependientes, predecibles, están relacionadas con la actividad farmacológica de medicamento y pueden aparecer en cualquier individuo. Son las más frecuentes (80- 90%): sobredosis/ toxicidad, efectos colaterales, secundarios, interacción farmacológica.

b. RAM tipo B (Bizarre)

Habitualmente no dependen de la dosis del fármaco, la mayoría son impredecibles y afectan solamente a determinados individuos. La predisposición individual depende de características genéticas en individuos susceptibles (idiosincrasia, intolerancia), o de la posibilidad de desarrollar una respuesta inmunológica o no inmunológica (hipersensibilidad, en ocasiones también asociada a factores genéticos). Estas reacciones, en muchos casos

graves, limitan el uso de fármacos que, por otra parte, son eficaces, y causan la retirada de fármacos tras su comercialización.

Se pueden subclasificar en:

- i. **Intolerancia**: producida por pequeñas dosis, incluso subterapéuticas, de un medicamento, que aparece sólo en determinadas personas que tienen una sensibilidad exagerada a los efectos farmacológicos y/o una alteración en su metabolismo. Ejemplo: tinnitus tras única dosis de AAS.
- ii. **RHM**, son RAM producidas por principios activos y excipientes, que se presentan con signos y síntomas que difieren de los efectos farmacológicos del medicamento. Están mediadas por mecanismos inmunológicos u otros tipos de mecanismos y afectan solamente a individuos susceptibles. Suponen un 15% del total de las RAM y afectan a más del 7% de la población general, por lo que representan un importante problema de salud pública. Son típicamente impredecibles. Pueden suponer un riesgo vital o requerir una hospitalización prolongada, y también pueden necesitar cambios en su tratamiento a largo plazo.

1.c CLASIFICACIÓN DE LAS RHM SEGUN SU CRONOLOGÍA¹

Aunque se basa en la cronología con la que aparecen los síntomas clínicos, indirectamente hace referencia al mecanismo responsable de la reacción. Las reacciones **inmediatas** son fundamentalmente mediadas por IgE específica, mientras que las **no inmediatas** son mediadas por células T (*Figura 1 ANEXO*).

- **Reacciones inmediatas**, que ocurren en menos de una hora desde la administración del fármaco y según la clasificación de Gell y Coombs pertenecen al tipo I. El período de latencia identifica a la mayoría de las RAF inmediatas, La sintomatología se presenta normalmente de forma aislada como urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncospasmo, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), o bien clínica sistémica correspondiente a anafilaxia con o sin colapso cardiovascular (shock anafiláctico).
- **Reacciones no inmediatas/ retardadas**: generalmente se manifiestan días después del inicio del tratamiento y la clínica suele aparecer a partir de una hora después de la administración del fármaco, más

frecuentemente tras 24 horas. La mayoría son tipo IV, pero también se consideran retardadas las tipo II y tipo III, según la clasificación de Gell y Coombs. Se manifiestan como síntomas cutáneos variables, tales como urticaria, erupción máculo-papular, exantema fijo medicamentoso, vasculitis, enfermedades ampollosas (como necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y exantema fijo medicamentoso múltiple), DRESS (*drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms*), AGEP (pustulosis exantemática aguda generalizada) y SDRIFE (exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos). Puede haber afectación de órganos internos como única manifestación o acompañada de síntomas cutáneos, como hepatitis, fallo renal, neumonitis, anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Las RHM son principalmente reacciones de tipos I y IV, raramente II y III.

Además se relacionan ciertos fármacos con ciertos tipos de reacciones fundamentalmente, como anticonvulsivantes con tipo IV, relajantes musculares con tipo I, o por el contrario los betalactámicos asociados con cualquier tipo de reacción.

1.d FACTORES DE RIESGO DE LAS RHM¹

Limitan el carácter impredecible de estas reacciones, pueden depender del fármaco o del paciente.

a. Factores de riesgo dependientes del fármaco

El principal factor de riesgo es haber presentado una reacción previa con ese fármaco o con fármacos de estructura química similar.

En general, las pautas intermitentes y a dosis bajas del tratamiento favorecen el desarrollo de sensibilización mediada por IgE; por otro lado, las dosis altas y los tratamientos prolongados incrementan el riesgo de reacciones tipo II y III. Así mismo, son dependientes de la dosis ciertas reacciones mediadas por linfocitos T (tipo IV), típicamente fármacos como altas dosis de alopurinol y anticonvulsivantes.

Los antibióticos, principalmente betalactámicos, y los AINE son los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones de hipersensibilidad inmediata, mientras que las reacciones de hipersensibilidad celular se relacionan más frecuentemente también con betalactámicos, sulfamidas, AINEs y con

anticonvulsivantes. Además, ciertos fármacos se relacionan más frecuentemente con algunas manifestaciones clínicas, como por ejemplo anticonvulsivantes con DRESS.

Pero cualquier fármaco y cualquier vía de administración pueden producir RHM.

b. Factores de riesgo dependientes del paciente

Son más frecuentes en adultos que en niños y ancianos, predominan en mujeres (2:1), y algunos casos se asocian a atopia, a factores genéticos (alelos HLA, especialmente HLA-B), a una inherente predisposición para reaccionar a múltiples fármacos no relacionados (síndrome de alergia múltiple a fármacos) y a patología concomitante (LES, VIH, asma/ poliposis nasosinusal) o intercurrente (VEB, CMV o herpes virus, especialmente HHV-6).

1.e DIAGNÓSTICO⁴

Basado en el algoritmo diagnóstico propuesto por ICON (*Figura 2 ANEXO*):

- Historia clínica: sintomatología compatible o no con RHM, fotografía del momento de la reacción si la hay, cronología de los síntomas (exposiciones previas al/los fármaco/s sospechosos, período de latencia entre la última dosis y el inicio de la sintomatología), otros fármacos administrados de forma concomitante y antecedentes personales en posible relación con el episodio actual. Se recomienda el uso del cuestionario ENDA⁶, un formato que unifica los datos obtenidos en la historia clínica para optimizar el diagnóstico (*Figura 3 ANEXO*).
- Pruebas in vitro validadas, en los casos en que estén disponibles.
- Pruebas in vivo para llegar a un diagnóstico definitivo: pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada al medicamento cuando sean posibles.

2) OBJETIVOS

A. Estado actual del estudio de las RHM

La SEAIC ha realizado una encuesta epidemiológica a nivel nacional, 'mapa alérgico', recogido en dos ediciones de *Alergológica* en 1992 y 2005, que recopila los datos clínicos y asistenciales de los pacientes que acuden por

primera vez a las consultas de Alergología². Sus resultados nos indican que las RHM:

- son el 3^{er} motivo de consulta (14'7%) y que la demanda ha ido en aumento, incremento del 12'6%. El 50% de las interconsultas solicitadas al servicio de Alergología en pacientes hospitalizados está motivada por RHM.
- Muestran una mayor frecuencia en adultos que en niños. Mayor frecuencia en mujeres que en hombres: 2/1.
- Los antecedentes personales y familiares de atopia no suponen un factor de riesgo para padecer RHM.
- Los antecedentes personales y familiares de RHM previas pueden aumentar hasta 15 veces el riesgo de padecer nuevas reacciones.
- Generalmente son pacientes con un mayor número de enfermedades asociadas, mayor consumo de fármacos y más ingresos hospitalarios.
- El 82% consultaba por un solo fármaco, el 14% por dos y el 4% a tres o más.
- Tres familias de fármacos responsables del 86% de reacciones: 47% βlactámicos (especialmente penicilina y amoxicilina), 29% AINE y 10% pirazolonas.
- El tiempo transcurrido entre la RHM y el estudio alergológico en el 25% de los pacientes es mayor a 1 año, lo que dificulta el diagnóstico e incrementa el riesgo para el paciente al aplicar los métodos diagnósticos.
- Sensibilización- diagnóstico final: diagnóstico de confirmación en el 26.6% de los pacientes, diagnóstico de exclusión en el 37.2% y diagnóstico de sospecha en el 36.2%.

B. Importancia de la búsqueda de nuevos métodos predictivos de ayuda al juicio clínico y primera toma de decisiones terapéuticas en los casos de sospecha de RHM: propuesta de un modelo matemático.

La importancia de este tipo de patología, RHM, radica no sólo en su elevada frecuencia de presentación, sino también en las repercusiones clínicas, médicas y económicas que entrañan un correcto diagnóstico y manejo.

El diagnóstico se basa en primer lugar en una detallada historia clínica y en diferentes técnicas diagnósticas junto con la posibilidad de realizar pruebas de

exposición controlada para delimitar correctamente el grupo farmacológico implicado en la reacción. Pero estas técnicas no están exentas de riesgo, existe la posibilidad de reacciones que pueden llegar a ser graves con riesgo vital, deben ser realizadas en instalaciones con los medios adecuados y por personal especializado.

Las dificultades que implica el enfoque diagnóstico abarcan factores de índole clínica (como son la frecuente asociación de varios fármacos en la reacción), la escasa frecuencia de presentación de cada reacción o de cada fármaco implicado, y la variedad de formas de presentación. Son dificultades que se presentan también en otros campos de la Alergología, pero en este tipo de procesos se unen dificultades relacionadas con las técnicas diagnósticas.

A día de hoy todavía no se dispone de alergenios adecuados para la realización de un estudio eficiente, y las técnicas de laboratorio están poco desarrolladas para la mayoría de fármacos que puedan estar implicados en una reacción.

Por estos motivos es importante la búsqueda de nuevos métodos predictivos de ayuda al juicio clínico y primera toma de decisiones terapéuticas en los casos de sospecha de RHM. En este esfuerzo se encuadra el desarrollo de un modelo matemático predictivo para el diagnóstico de RHM mediante el análisis de las variables clínicas recogidas en la anamnesis. Éste ha sido el objetivo del Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca y del Hospital Río Hortega de Valladolid.

3) MÉTODO

I. Presentación de casos clínicos

Caso clínico nº1

Paciente varón de 67 años de edad, con sospecha de alergia a penicilina desde hace muchos años, que no sabe concretar, no refiere otras reacciones adversas a medicamentos, exfumador de larga duración con broncopatía obstructiva crónica, bronquiectasias, a tratamiento con oxígeno domiciliario, ingresa por insuficiencia respiratoria secundaria a infección respiratoria por

Pseudomona aeruginosa y Nocardia, precisa tratamiento con antibiótico β lactámico – carbapenem - imipenem.

Se realizan pruebas cutáneas con penicilinas y derivados betalactámicos: peniciloil polilisina (PPL), determinantes menores (MDM), penicilina G, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina clavulánico, cefuroxima, imipenem en prick e intradermorreacción con controles de suero salino e histamina a 10 mg/ml con resultado negativo en lectura inmediata.

Se programa la administración en una pauta de desensibilización a realizar en la unidad de cuidados intensivos por la situación clínica del paciente que supone un riesgo elevado en caso de reacción alérgica al fármaco y para asegurarnos la tolerancia a un fármaco que en estos momentos es imprescindible por no contar con otra alternativa válida. La pauta se completó con éxito y finalmente el paciente fue dado de alta con la recomendación de acudir al Servicio de Alergología 4 semanas más tarde para realizar el estudio de alergia a penicilinas para confirmar o descartar la sospecha.

RELEVANCIA:

De este caso se deduce que la ausencia de una valoración alergológica previa de una supuesta alergia a penicilina, obliga al consumo de recursos sanitarios en el momento en que estos fármacos son imprescindibles y en un momento de salud precaria con un mayor riesgo para el paciente.

Caso clínico nº 2

Paciente varón de 31 años de edad que coincidiendo con realizar enjuagues bucales con un colutorio después de cenar presenta: hinchazón de labios, párpados, dificultad respiratoria y mareo. Un familiar lo lleva al Servicio de Urgencias. Exploración física: TA 84/42, 124', FR 15', Sat.O2 98%, 36°C axilar; erupción maculopapular eritematosa, somnolencia, palidez, sudoración, edema de cara, párpados, labios, lengua, úvula y finalmente pérdida de conciencia. AP: presenta sibilancias. Se realizan radiografía de tórax y ECG que resultan sin alteraciones.

Se inicia tratamiento con adrenalina IM, IV: actocortina, dexclorfeniramina, sueroterapia y oxigenoterapia, con rápida mejoría. TA: 102/57, 59', PO₂ 100%.

Hemograma, fórmula leucocitaria y bioquímica con valores dentro de parámetros normales.

Se mantiene en observación 24 horas con tratamiento de corticoides y antihistamínicos.

El paciente una vez recuperado es reinterrogado y refiere que había tomado al llegar a casa un comprimido de ibuprofeno por cefalea, aunque duda de si podría tratarse de otro fármaco, pues estaba sin envase y pudiera tratarse de un comprimido de amoxicilina clavulánico que había tomado 7 días antes por otitis y que quedase sobrante. Había cenado frutos secos: nueces, pipas de girasol y pollo con especias.

Juicio clínico: reacción anafiláctica de causa alimentaria/ medicamentosa en estudio.

Al alta se recomienda mantener un tratamiento con corticoides durante 5 días en pauta descendente 5 días más y antihistamínicos orales durante 2-3 semanas.

Se solicita interconsulta al Servicio de Alergología para estudio.

Se le cita a las 4 semanas de la reacción para el estudio alergológico, no se cita antes para evitar falsos negativos del “período ventana”.

Se realizan pruebas alérgicas en prick con aeroalergenos y alimentos sospechosos LTP, carne de pollo, huevo, frutos secos, harinas: que resultan negativas.

Se solicita la IgE sérica para penicilina G, ampicilina, amoxicilina y la determinación de triptasa sérica seriada y basal resultando todos los valores dentro de parámetros normales.

Se realizan pruebas alérgicas en prick para penicilinas y derivados: Peniciloil polilisina (PPL), MDM, penicilina G, ampicilina, amoxicilina, cefuroxima, presentando en intradermorreacción una positividad para amoxicilina con una pápula de 8 mm y eritema de 30 mm asociado a prurito, en el miembro superior en el que se le realizaron las pruebas, con sudoración de la mano de dicho miembro y eritema palmar, que cede con la administración de antihistamínicos y corticoides IV. No presenta variaciones de la tensión arterial.

Se excluye la alergia a ibuprofeno y alimentos por pruebas de tolerancia realizadas en la unidad de cuidados intensivos.

Diagnóstico: anafilaxia por alergia inmediata a amoxicilina.

RELEVANCIA:

Con esta historia destacamos la importancia del estudio alérgico antes de los 6 meses de la reacción para obtener una buena rentabilidad de las pruebas diagnósticas y mejorar la seguridad del paciente.

II. Revisión del trabajo realizado por los Servicios de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca y Rio Hortega de Valladolid, en el que se propone un modelo matemático predictivo para el diagnóstico de las RHM mediante el análisis de las variables clínicas recogidas en la historia clínica⁷.

Presentación del estudio

Se realiza un estudio de cohorte retrospectivo de las historias clínicas de la consulta de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca, de todos los pacientes mayores de 14 años estudiados por sospecha de reacciones alérgicas a fármacos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2010.

Se construye una base de datos en Excel Microsoft donde se introducen todas las variables clínicas que pudieran ser útiles para el diagnóstico de reacción alérgica a medicamentos de acuerdo a los protocolos previos, introduciéndose de forma disociada para que no puedan ser identificados los pacientes.

Las variables incluidas fueron: sexo, edad en el momento de la reacción, antecedentes familiares de enfermedades alérgicas, antecedentes personales de enfermedades alérgicas, de reacciones alérgicas previas a fármacos, de enfermedades crónicas, de tratamientos crónicos habituales, test cutáneos con aeroalergenos, alimentos, IgE total (tomando como valor medio de referencia 60 UI/l que es la mediana encontrada en la muestra), número de fármacos sospechosos, tiempo transcurrido hasta la consulta médica, servicio referido, visitas a urgencias, hospitalización, fármaco concreto sospechoso, vía de administración, número de dosis causal, manifestaciones clínicas, duración del episodio, período de latencia entre la exposición y el inicio de la reacción, número de episodios, y la existencia de tolerancia previa al fármaco.

Las variables incluidas en el modelo de regresión multivariable fueron sexo y edad, que son las variables incluidas habitualmente, junto con las variables con un valor de $p < 0.25$ obtenido en el análisis univariable.

Se establecieron varias categorías diagnósticas:

- I. **DIAGNÓSTICO CONFIRMADO:** cuando los test cutáneos, test de IgE específica o prueba de exposición controlada al fármaco son positivos.
- II. **DIAGNÓSTICO DESCARTADO:** cuando la prueba de exposición controlada al fármaco es negativa.
- III. **DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA:** basado en la historia clínica, no realiza una prueba de exposición controlada al fármaco, y sí se comprueba la tolerancia de un fármaco alternativo.

Análisis estadístico y Relación entre variables clínicas y diagnóstico

Las variables descriptivas fueron analizadas usando medias y porcentajes para determinar las características de la muestra.

Para establecer la asociación entre las variables clínicas incluidas y el diagnóstico final se realizó una regresión logística binaria con el fin de poder construir un modelo predictivo. Esto se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 21. La variable dependiente definida fue: diagnóstico confirmado/ diagnóstico descartado.

Los casos de sospecha diagnóstica y de reacciones de idiosincrasia a AINES fueron descartados del análisis estadístico.

Resultados

De un total de 466 pacientes mayores de 14 años con una edad media de 48 años que acudieron a la consulta de alergia del Hospital Universitario de Salamanca durante el año 2010 y que fueron estudiados por la sospecha de haber presentado una RHM, abandonaron el estudio 50 de ellos representando 70 principios activos, debido a lo prolongado del proceso diagnóstico que implicó una media de 4 consultas. Finalizaron el estudio 416 pacientes y estuvieron implicados 626 principios activos, de los cuales 39% eran analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), 27'5% antibióticos β lactámicos y 33'5% otros fármacos. El máximo de principios activos estudiados por paciente fue de 5. Un total de 70'7% de principios activos fueron implicados en mujeres y un 29'3% en hombres.

De los 626 principios activos se descartó el diagnóstico en el 58'1% y se confirmó el diagnóstico en un 13'4%, correspondiendo el diagnóstico de

sospecha a un 26'4% de los fármacos. De esta forma, vemos que el diagnóstico de sospecha es más común que el diagnóstico de confirmación. Este hecho junto con la prevalencia estimada de RHM, sugiere que el sobrediagnóstico supone un problema de salud pública en España, y evidencia la necesidad de buscar métodos para evaluar de forma más uniforme el diagnóstico de RHM.

No se encontró asociación entre las siguientes variables analizadas y el diagnóstico final: antecedentes personales y familiares de otras enfermedades alérgicas, enfermedades crónicas, número de principios activos del tratamiento crónico habitual, el resultado de los test cutáneos con aeroalergenos y alimentos, servicio que refiere al paciente, la vía de administración del fármaco, la tolerancia previa al fármaco, número de episodios de RHM, y en posteriores ajustes tampoco se consideraron significantes para el diagnóstico final las siguientes variables: IgE total (valor de referencia: mediana 60), visitas a urgencias, duración del episodio de RHM.

El nº de principios activos implicados no muestra significación, pero esta variable fue incluida en el modelo por ser un factor corrector necesario del efecto cluster implicado en el paciente que tuvo varios principios activos como sospechosos en la misma reacción.

El modelo predictivo

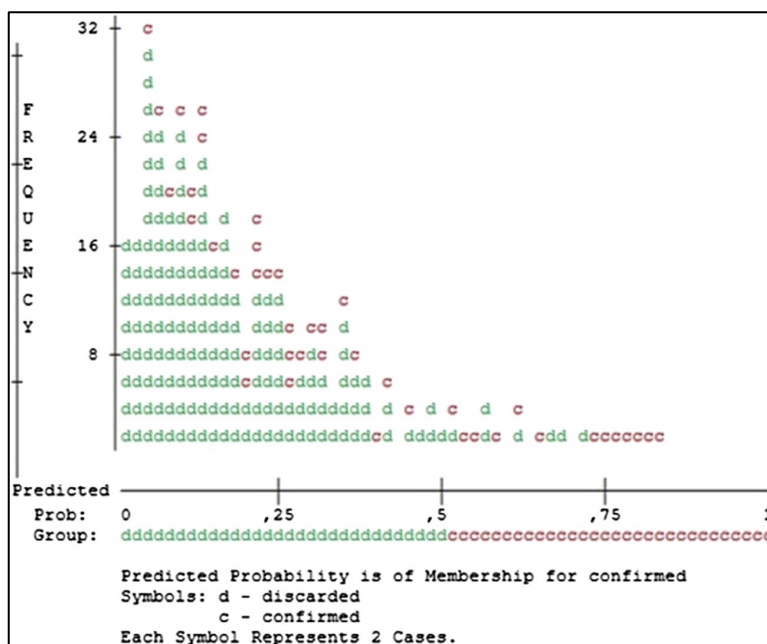
La probabilidad a priori de los pacientes de haber presentado o no una reacción alérgica a medicamentos de acuerdo con los datos de la anamnesis, puede ser calculada mediante la siguiente fórmula matemática usada como modelo predictivo:

$$\text{Ln (p diagnóstico de confirmación)} = -2.533 + \text{sexo (mujer, hombre)} + 0.024 \times \text{edad} - 0.145 \times \text{n}^\circ \text{ fármaco implicados} + \text{período latencia (inmediato, tardío, no recuerda)} + \text{n}^\circ \text{ dosis (primera, varias, no recuerda)} + \text{clínica alérgica (sugestiva, no sugestiva)} + \text{tipo fármaco (AINEs, } \beta\text{-lactámicos, otros)}$$

Para simplificar el cálculo a realizar para cada fármaco sospechoso, se desarrolló una macro aplicación de Excel Microsoft, disponible de forma gratuita previa petición a los autores.

Así, esta aplicación permite establecer la hipotética capacidad discriminadora de la historia clínica para confirmar el diagnóstico de RHM o descartarlo.

Los resultados de su aplicación en la población estudiada nos indica que el punto de corte de ≥ 0.75 apoyaría el diagnóstico de una RHM. También nos informa de que: si la clínica inicial no es grave, el modelo da una baja probabilidad (≤ 0.1), y el paciente está estable, podríamos realizarle al paciente la prueba de exposición controlada, sin otros estudios previos, lo que acortaría y abarataría llegar al diagnóstico definitivo. Además, de forma general, casos con probabilidad > 0.1 deberían ser remitidos a estudio alergológico.



En este gráfico se muestra el modelo que clasifica todos los fármacos de la muestra de acuerdo con: en el eje x los cálculos de probabilidades entre 0 y 1 (desde la izquierda a la derecha de menor a mayor probabilidad respectivamente), y en eje y la frecuencia (cuanto más alta la columna mayor es el número de fármacos para este rango de probabilidades). Cada letra simboliza 2 fármacos, la letra c representa los diagnósticos finales confirmados y la letra d los diagnósticos finales descartados. Por ejemplo, para un valor teórico de 0.25 nos encontramos con 12 principios activos para los cuales se descartó la hipersensibilidad y 2 para los cuales se confirmó.

Se calcularon para cada punto de corte la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, y se encontró que valores de $p < 0.5$ corresponden a no RHM, y valores de $p > 0.5$ corresponden a RHM.

Consideraciones y conclusiones finales

Este modelo matemático para poder ser aplicado en una población diferente a la del estudio para el que fue creado ha de ser validado previamente. Además, este modelo tiene limitaciones metodológicas y de calidad de los datos de la historia clínica, lo que hace difícil poder calcular el riesgo de forma individual.

Para poder construir un modelo más útil para predecir las RHM en grandes poblaciones como la europea, habrían de llevarse a cabo estudios multicéntricos con implicación de un gran número de pacientes, además sería necesaria una investigación adicional para conocer cuáles son las variables más útiles logrando una mejor definición y estandarización de las variables a incluir.

Sin embargo aunque este modelo tiene unas limitaciones, sí se ha encontrado que permite cuantificar el riesgo de una RHM con un margen de error conocido, lo que no es posible si sólo usamos una valoración subjetiva de la historia clínica.

Este modelo matemático puede ser un primer paso para definir un modelo universal con un poder diagnóstico comparable con el estudio diagnóstico alergológico, es decir, el conjunto de la historia clínica y las pruebas diagnósticas in vitro (cuando sean posibles) e in vivo.

Por otro lado, el éxito del modelo matemático también depende de otros factores como la educación y el entrenamiento de los médicos y pacientes y de las medidas adecuadas para asegurar su implementación.

III. Realización de una encuesta para evaluar la prevalencia de RHM en una muestra de población atendida en una consulta de Atención Primaria del Centro de Salud Gamazo de Valladolid.

Teniendo en cuenta que no existen muchos estudios epidemiológicos sobre RHM realizados a nivel de Salud Primaria, presento los datos epidemiológicos que obtuve llevando a cabo una pequeña encuesta en este ámbito.

La encuesta tuvo lugar en la consulta de Atención Primaria del Centro de Salud Gamazo con el apoyo del tutor autorizado y, así mismo, realizamos una

oportuna actualización de la historia clínica de cada paciente en cuanto a antecedentes personales alérgicos.

Bajo la premisa de una prevalencia estimada del 12% de RHM, para hallar el tamaño de la muestra adecuado, en el servicio de Epidemiología me proporcionaron varios tamaños muestrales necesarios para dicha prevalencia estimada con una seguridad del 95% y una precisión de +/- Y% según el tamaño muestral, y con la posibilidad de asumir un 10% de posibles pérdidas:

Seguridad	Precisión	Prevalencia estimada	Tamaño muestral	Tamaño muestral (10% pérdidas)
95%	7%	12%	82	91
95%	6%	12%	112	124
95%	5%	12%	161	178
95%	4%	12%	249	277

Elegí el **tamaño muestral de 91 pacientes** (con un margen de 10% de pérdidas), para una **prevalencia estimada del 12%** con una **precisión del 7%** y una seguridad del 95%, según lo expuesto anteriormente. Se llevó a cabo en todos los pacientes que de forma consecutiva acudieron a la consulta hasta alcanzar el tamaño muestral adecuado.

Las preguntas incluidas en la encuesta fueron cuatro:

1/ ¿Qué edad tiene?

2/ ¿Ha sufrido en alguna ocasión una reacción alérgica a un medicamento?

- SÍ
- NO

3/ ¿Hace cuántos años ocurrió?

- Menos de 5 años
- Más de 5 años
- Más de 10 años
- Más de 20 años

4/ ¿Le realizaron algún estudio alérgico al medicamento en el especialista?

- SÍ
- NO

Una vez ordenados los datos de la encuesta (*Tabla 1 ANEXO*) se almacenaron en una base de datos Excel Microsoft para ser analizados posteriormente con el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Science), en el cual se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos, diferenciando entre los dos grupos de fármacos que causan reacciones alérgicas de forma más prevalente: AINES, y Penicilinas, englobando en el grupo de “otros” el resto de los fármacos causales.

4) RESULTADOS

Una vez analizadas las variables obtenidas en la encuesta, los datos estadísticos descriptivos y cálculo de frecuencias fueron los siguientes (*Gráficos de datos ANEXO*):

- De un total de 91 encuestados (asumiendo una pérdida), 15 pacientes referían RHM.
- Con respecto a los pacientes con RHM:
 - o El 80% eran mujeres.
 - o Edad media de 61'73 y una mediana de 67 años, con un máximo de 88 y un mínimo de 30 años de edad.
 - o La mitad de los encuestados (53'3 %) presentó la RHM hace más de 10 años, el 26'7 % hace más de 5 años, el 13'3 % hace menos de 5 años y el 6'7 % hace más de 20 años.
 - o El 33'3% referían reacciones de hipersensibilidad a penicilina y el 26'7% por AINES, correspondiendo el 40% a otros fármacos.
 - o En cuanto al número de fármacos implicados por paciente la mayoría 72'22% referían alergia a 1 medicamento, el 22'22% a dos y 5'56% a tres fármacos.

5) CONCLUSIONES

Destaco la importancia de esta patología alérgica (RHM) cuya frecuencia es alta y parece que va en aumento. Por otro lado, el aumento de la esperanza de

vida y su asociación a la polifarmacia son factores que se han de tener en cuenta en relación a este aumento.

Llamo la atención sobre la importancia del diagnóstico alergológico con sus implicaciones tanto para la salud del paciente como económicas para el sistema nacional de salud.

Destaco la importancia de aunar esfuerzos en la búsqueda de métodos predictivos de ayuda al diagnóstico que disminuyan los riesgos para el paciente y los costes socioeconómicos de su diagnóstico, y que pueda implicar en un futuro a Atención Primaria como primer filtro de evaluación de posibles RHM, considerando de esta forma la necesidad o no de su estudio posterior por los Servicios de Alergología.

Así mismo, considero imprescindible tanto el conocimiento de esta patología en mayor profundidad como la necesidad invertir medios para concienciar a la comunidad médica del importante problema de salud pública que supone, especialmente en el ámbito de la Atención Primaria, Servicios de Urgencias y Anestesia.

6) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gamboa PM. Alergia a los medicamentos. En: SEAIC. Alergológica 2005- Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 2ª edición. Madrid: SEAIC, Schering-Plough; 2006. p. 257-282.
2. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: Alergológica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19 (Suppl 2):45-50.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. International consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69: 420-437.
4. Aguirre C. Causalidad en Farmacovigilancia. En: Rodríguez Sasiaín J. M, Aguirre C, editores. Farmacovigilancia. Bilbao: Universidad del País Vasco, Servicio Editorial = Euskal Herriko Unibertsitatea, Argitalpen Zerbitzua; 2004. p. 93-96.
5. López San Martín M, Martín Lázaro J, Ortega Rodríguez NR, Moreno Rodilla E, Mayorga Mayorga C. Clasificación, epidemiología y

fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editores. Tratado de alergología. Tomo IV. 2ª edición. Madrid: SEAIC; 2016. p. 1396-1413.

6. Bousquet PJ, Demoly P, Romano A et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA²LEN platform. The Galenda Project. *Allergy* 2009; 64:194-203.
7. Hierro B, Mateos J, Cabero T, Mirón JA, Armentia A. A predictive model for the diagnosis of allergic drug reactions according to the medical history. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 292-300.

7) ANEXO

Figura 1

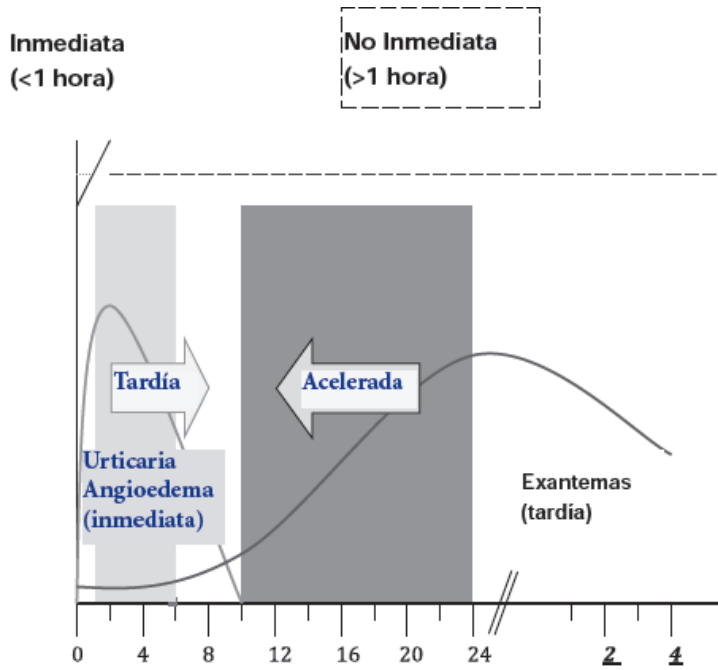


Figura 2_ Algoritmo diagnóstico² ICON

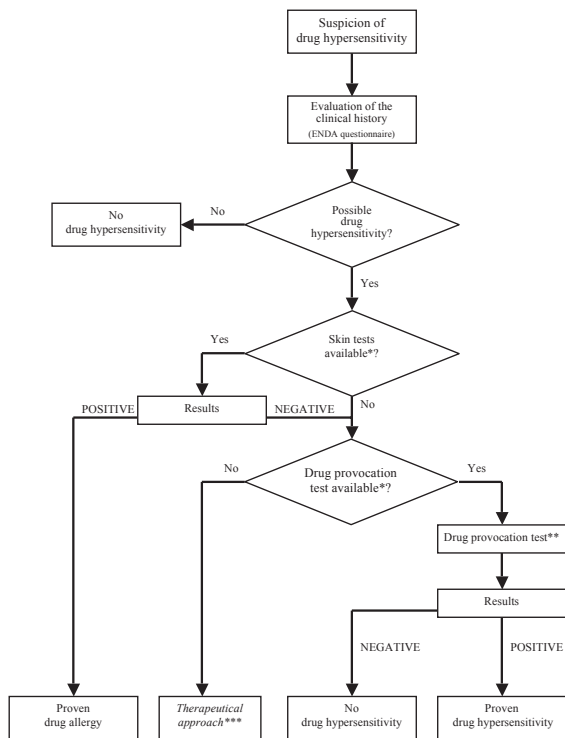


Figura 3_ Cuestionario ENDA

DRUG HYPERSENSITIVITY

Protocol No:
Date of protocol:

INVESTIGATOR:
Name: Center:
Address: Tel/Fax/E-mail:

PATIENT:
Name: Date of birth: Age: years
Weight: kg Height: cm
Profession: Origin: Sex: M F
Risk groups: Medical staff Pharmaceutical Industries Farmers others/specify:


CURRENT COMPLAINTS:

DRUG REACTION: (Multiple boxes can be ticked; underline the choice if necessary; chronology can be characterized with numbers)
CUTANEOUS SYMPTOMS:
 Maculopapular exanthema
 Macular exanthema
 Urticarial exanthema
 AGEP (Acute generalized exanthematous pustulosis)
 Eczematoid exanthema
 Erythema exudativum multiforme
 Bullous exanthema
 Stevens Johnson Syndrome / TEN (M. Lyell)
 Fixed drug exanthema
 Purpura → Thrombocyte count
 palpable haemorrhagic/necrotizing
 Visceral organ involvement:
 Contact dermatitis Topic cause Haematogenous cause
 Urticaria vasculitis
 ONLY Pruritus
 Urticaria
 Angioedema/Location/s:
 Conjunctivitis
 Other/Specification:
 Morphology/Location/s:

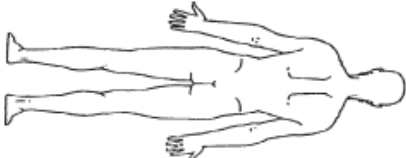

DATE OF REACTION:

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS:

CONTRIBUTING FACTORS:
 Viral infections: Flu like infection Other:
 Fever
 Suspicion of photosensitivity ? No Yes Unknown
 Stress
 Exercise
 Other/Specification:

EVOLUTION:
Intensity


EFFLORESCENCES: Distribution / Dynamics (↓ ↓)

generalized

GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY SYMPTOMS:
 Nausea/Emesis
 Diarrhea
 Gastro intestinal cramps
 Cough
 Dyspnoea
 Dyspnea PEFr or FEV1:
 Wheezing/Bronchospasm
 Rhinitis
 Rhinorrhoea
 Sneezing
 Nasal obstruction
 Other/Specification:

PSYCHIC SYMPTOMS:
 Fear/Panic reaction Vertigo

ASSOCIATED SYMPTOMS:
 Involvement of: Liver Kidney Other/Specification:
 Fever°C
 Malaise
 Pain/Burning Location/s:
 Edema Location/s:
 Arthralgia/Myalgia Location/s:
 Lymphadenopathy
 Other/Specification:

CARDIOVASCULAR SYMPTOMS:
 Tachykardia Pulse rate:/min
 Hypotension Blood pressure:mmHg
 Collapse
 Arrhythmia
 Other/Specification:

INVOLVEMENT OF OTHER ORGANS:

Tabla 1_ Resultados de la encuesta

PACIENTE	EDAD / SEXO	RHM	TIEMPO DESDE LA REACCIÓN	ESTUDIO ALERGOLÓGICO
1	50 / M	SI	< 5 años	Si: quinolonas
2	74 / H	NO		
3	60 / H	NO		
4	75 / H	SI	> 5 años	SI: AINES
5	68 / M	NO		
6	70 / M	NO		
7	80 / H	SI	> 10 años	SI: grupo para
8	63 / H	NO		
9	67 / M	NO		
10	82 / M	SI	< 5 años	SI: B-lactámicos, quinolonas, penicilina, AINES
11	23 / H	NO		
12	44 / M	NO		
13	71 / H	NO		
14	37 / M	SI	> 10 años	NO
15	47 / M	SI	> 10 años	NO: Intolerancia ácido clavulánico (diarrea)
16	31 / M	SI	> 10 años	SI: penicilina, AAS y derivados, AINES
17	52 / M	SI	> 10 años	NO
18	42 / H	NO		
19	47 / H	NO		
20	73 / M	NO		
21	76 / M	NO		
22	31 / M	NO		
23	61 / M	NO		
24	62 / H	NO		
25	80 / H	NO		
26	46 / H	NO		
27	68 / H	NO		
28	53 / M	NO		
29	58 / H	NO		
30	80 / H	NO		

31	62 / M	SI	> 10 años	SI: penicilina
32	44 / M	NO		
33	51 / M	NO		
34	83 / M	SI	> 10 años	SI: atropina, grupo PARA
35	83 / H	NO		
36	27 / H	NO		
37	28 / M	NO		
38	70 / M	NO		
39	75 / M	NO		
40	86 / H	NO		
41	46 / M	SI	< 5 años tetraciclinas > 20 años penicilina	SI: penicilina, tetraciclinas
42	47 / H	NO		
43	65 / M	NO		
44	62 / H	NO		
45	50 / M	NO		
46	73 / M	NO		
47	85 / M	NO		
48	73 / M	SI	> 10 años	SI: oligosacáridos, dipirona, pirazolonas, claritromicina
49	78 / M	NO		
50	67 / H	NO		
51	60 / H	NO		
52	30 / M	SI	> 5 años	SI: ibuprofeno, penicilina
53	76 / M	SI	> 5 años	SI: ibuprofeno, AAS
54	21 / M	NO		
55	22 / H	NO		
56	78 / M	NO		
57	75 / H	NO		
58	67 / M	SI	> 10 años	SI: clindamicina
59	59 / H	NO		
60	72 / M	SI	> 5 años	SI: intolerancia

61	58 / H	NO		
62	46 / M	SI	> 20 años	SI: AAS NO: Intolerancia codeína (mareos)
63	54 / M	SI		NO: intolerancia estatinas
64	88 / M	SI	> 5 años	SI: codeína
65	70 / H	NO		
66	71 / M	NO		
67	67 / H	NO		
68	76 / H	NO		
69	62 / H	NO		
70	54 / M	NO		
71	61 / M	NO		
72	31 / H	NO		
73	31 / H	NO		
74	67 / H	NO		
75	45 / M	NO		
76	63 / M	NO		
77	25 / H	NO		
78	77 / M	NO		
79	56 / H	NO		
80	88 / M	NO		
81	83 / H	NO		
82	38 / M	SI	> 10 años	NO
83	46 / M	SI	> 10 años	NO
84	56 / M	NO		
85	42 / M	NO		
86	62 / H	NO		
87	33 / M	NO		
88	48 / M	NO		
89	81 / H	NO		
90	44 / H	NO		
91	79 / M	SI	> 10 años	NO: intolerancia pantomicina

Gráficos de datos

