



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Avaluació dels estudis diagnòstics d'al·lèrgia a fàrmacs

Blanca Andrés López

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Avaluació dels estudis diagnòstics d'al·lèrgia a fàrmacs

Tesi presentada per

Blanca Andrés López

per obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per

Dr. Ramon Pujol Farriols

Programa de doctorat de Medicina

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona

Barcelona, 2017

AGRAÏMENTS

En primer lloc vull agrair-li a la Dra. Mercè Corominas haver-me donat l'oportunitat de formar part del seu equip, ja que gràcies a això he pogut realitzar aquest treball. D'altra banda, també vull agrair-li que hagi sigut la directora d'aquesta tesi, dedicant-me temps, ajuda, suport i una paciència infinita.

Al Dr. Ramon Pujol, agrair-li haver dirigit aquest treball.

Al Dr. Ramon Lleonart, per haver confiat en mi i haver-me obert el camí per aconseguir una feina que m'agrada i de la que gaudeixo.

Al Dr. Joan Caylà, agrair-li el temps i l'ajuda prestada per poder acabar l'anàlisi estadístic.

A les infermeres que durant aquest temps han format part de la Unitat d'Al·lergologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge, la Concha, l'Esperança, la Mar i la Raquel, perquè m'han ofert el seu recolzament i afecte.

Als meus amics, per estar allí, animar-me a seguir i entendre que, en ocasions, s'han de sacrificar moments de la vida.

A la meva família, per tot, en especial pel seu gran afecte i suport i per ensenyar-me que amb perseverança i esforç es pot aconseguir qualsevol objectiu.

I per últim, a l'Oriol, per la seva paciència, suport, amor i per fer-me la vida més fàcil.

RESUM

Antecedents: Les reaccions adverses són freqüents en el curs dels tractaments amb fàrmacs, però només un baix nombre són degudes a un mecanisme d'hipersensibilitat. Malgrat això, un important percentatge d'individus amb reaccions adverses són considerats sospitosos d'haver presentat una reacció al·lèrgica, i per tant, derivats a un servei d'Al·lergologia per a estudi.

Hipòtesi: Si es realitzés una història clínica acurada d'aquestes reaccions i es tinguessin en compte els possibles efectes adversos de causa no immunitària, el percentatge de pacients derivats per a estudi seria inferior. Aquest sobrediagnòstic contribueix a l'ús de tractaments menys eficaços, incideix en la qualitat de vida dels pacients i incrementa el cost econòmic dels serveis sanitaris, ja sigui per la utilització de fàrmacs més cars o per la necessitat de fer estudis diagnòstics.

Objectiu: Descriure la prevalença de reaccions al·lèrgiques a fàrmacs dels pacients derivats a la Unitat d'Al·lergologia de l'HUB per estudi d'al·lèrgia a fàrmacs, caracteritzar a aquests pacients i avaluar la rendibilitat i el cost de l'estudi diagnòstic.

Material i mètodes: Estudi prospectiu en el que els pacients inclosos es van visitar a la Unitat d'Al·lergologia de l'HUB per haver presentat reaccions sospitoses d'al·lèrgia a fàrmacs. Es van avaluar dades clínico-epidemiològiques, fàrmacs implicats, la qualitat de vida mitjançant un qüestionari de qualitat de vida específic per a fàrmacs i els resultats de les proves diagnòstiques. Un any després de l'estudi es va fer una enquesta telefònica per conèixer l'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi diagnòstic. Les dades es van enregistrar a una base de dades específica per al posterior anàlisi estadístic i avaluació. L'anàlisi multivariada es va valorar calculant les *odds ratio* (OR) i els intervals de confiança (IC) del 95%.

Resultats: Es van incloure 1003 pacients (683 dones) amb mitjana d'edat de 49,98 anys (14-90) i es van dur a terme 1122 estudis diagnòstics. Es va confirmar l'al·lèrgia a fàrmacs en 396 pacients (39,5%): a AINE en un 59,3% (235 pacients), als antibiòtics β -lactàmics en un 20,7% (82 pacients), als antibiòtics no β -lactàmics

en un 4,8% (19 pacients), als medis de contrast iodat en un 2,8% (11 pacients), als anestèsics locals en un 0,5% (2 pacients) i a altres fàrmacs en un 11,9% (47 pacients). Van resultar factors de risc associats a ser al·lèrgic a fàrmacs l'antecedent d'atòpia (OR:1,54 (1,03-2,31)), la clínica d'anafilaxi (OR:401,43 (93,27-1727,21)), la clínica només cutània (OR:5,26 (3,41-8,1)) i haver acudit al servei d'Urgències després d'haver presentat la reacció (OR:1,77 (1,2-2,59)). Es va dur a terme el qüestionari de qualitat de vida en 75 pacients. La puntuació mitjana va ser de 32±10 punts sobre 75 punts. Els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE van mostrar una pitjor qualitat de vida que els pacients amb hipersensibilitat immunitària. No es van observar diferències a la resta de grups. L'enquesta telefònica es va fer a 322 pacients. 106 de 116 pacients van tolerar el fàrmac indicat a l'informe i 188 pacients no el va tornar a prendre: 124 no l'havien precisat; 47 no l'havien pres per por; 14 continuaven referint tenir al·lèrgia i 3 pacients (1,6%), per altres motius. El cost total dels 1122 estudis diagnòstics va ser de 664.519,9 euros (€) i el cost mig dels estudis diagnòstics per pacient va ser superior en el grup dels pacients no al·lèrgics (727,1 € vs 563,6 €).

Conclusions: Un 39,5% dels pacients derivats per estudi van ser diagnosticats d'al·lèrgia a fàrmacs. Els fàrmacs més freqüentment implicats a les reaccions van ser els AINE i els antibiòtics β -lactàmics. Prop d'un 20% dels pacients enquestats no van acceptar el diagnòstic i no van prendre els fàrmacs recomanats als informes. Els estudis d'al·lèrgia a fàrmacs impliquen uns costos no menyspreables per al sistema sanitari, sobretot en cas que els pacients no siguin al·lèrgics, per tant seria recomanable fer una història clínica acurada abans de derivar a un pacient per estudi.

ABSTRACT

Introduction: Adverse drug reactions (ADR) are frequent in the course of treatments, but only 6-10% of them are due to allergy. Despite their prevalence, there are no comprehensive surveys that evaluate the results of diagnostic studies.

Aim of the study: To describe the prevalence of allergic drug reactions in patients referred to the Allergy Department for drug allergy studies. To evaluate these patients, the drugs involved in the reactions, the usefulness and the cost of these diagnostic studies.

Methods: We conducted a prospective study in patients referred both from primary health centers and from patients admitted in the hospital who had experienced a suspected allergic drug reaction. We evaluated clinical and epidemiological data, the drugs implicated in the reactions and the results of the final diagnosis. One year after the study, we performed a telephone survey in order to know the usefulness of the diagnostic study based on the final report given to the patient. In this report we indicated those drugs that, according to the study, the patient had tolerated and thus could be administered in future if needed. The data were recorded in a specific database for statistical analysis and evaluation. Multivariate analysis was assessed by calculating the odds ratio (OR) and the confidence intervals (CI) 95%.

Results: We studied 1003 patients (683 female) with mean age 49.98 years old (14-90) and we carried out 1122 diagnostic studies. Drug allergy was confirmed in 396 patients (39.5%) and the drugs more frequently implicated were NSAID in 59.3% and β -lactam antibiotics in 20.7%. In the remaining subjects (60.5%) drug allergy was discarded. One year after the study, 322 patients were asked about tolerability of the drug indicated at the end of the study. 106 of 116 patients had tolerated the recommended drug and in 188 the drug was not administered: 124 patients because it was not necessary, 47 patients due to fear and 14 patients still considered themselves allergic despite their negative results (19%). The average cost of diagnostic studies per patient was higher in non-allergic patients (727.1 € vs 563.6 €).

Conclusion. The 39.5% of the patients referred to study for drug reactions were diagnosed as having allergy and the drugs more frequently implicated were NSAID and β -lactam antibiotics. A high percentage of the patients surveyed did not accept the results. Allergy drug studies involve significant costs for the health system, especially if the patients are not allergic, so it is necessary to take a careful medical history before referring patients to the allergy services.

Abreviatures

AAS	Àcid Acetil Saliclic
AE	Angioedema
AINE	Antiinflamatori no esteroïdal
ALT	Alanina aminotransferasa
BL	β -lactàmic
BOE	Boletín Oficial del Estado
BP	Benzil-penicil·lina
BPO	Benzil-penicil·loil
CEIC	Comitè d'Ètica i Investigació Clínica
CMV	Citomegalovirus
COX	Ciclooxygenasa
CPA	Cèl·lula presentadora d'antigen
Da	Dalton
DAIG	<i>Drug Allergy Interest Group</i>
DrHyQ	<i>Drug Hypersensitivity Questionnaire</i>
DOCG	Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> o Síndrome d'hipersensibilitat sistèmica induïda per fàrmacs
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EPF	Eritema fix pigmentari
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> o assaig per immunoabsorció lligat a enzims
ENDA	<i>European Network on Drug Allergy</i>
FC	Freqüència cardíaca
Fc ϵ RI	Receptor d'alta afinitat de la IgE
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEC-GM	Factor estimulant de colònies granulomonocítiques
FEIA	<i>Fluorenzymeimmunoassay</i>
FEV1	Volum màxim d'aire espirat al primer segon
GALAXIA	Guía de Actuación de AnafiLAXIA
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HLA	Antigen leucocitari humà
HS	Hipersensibilitat

Abreviatures

HUB	Hospital Universitari de Bellvitge
IBP	Inhibidor de la bomba de protons
ICON	<i>International CONsensus on Drug Allergy</i>
ICS	Institut Català de la Salut
ID	Intradèrmica
IECA	Inhibidors de l'Enzim Convertidor d'Angiotensina
IFN	Interferó
Ig	Immunoglobulina
IL	Interleucina
kDa	kiloDalton
LEC	Lupus eritematós cutani
LEIF	Lupus eritematós induït per fàrmacs
LTP	Proteïna transportadora de lípids
MCEA	Malaltia cutània exacerbada per AINE
MCH	Complex d'histocompatibilitat principal
MCI	Medis de contrast iodat
MCR	Medis de contrast radiològic
MD	<i>Minor Determinant</i>
MREA	Malaltia respiratòria exacerbada per AINE
NET	Necròlisi epidèrmica tòxica
NK	<i>Natural killer</i>
NNT	Número necessari de proves (per prevenir un cas)
OMS	Organització Mundial de la Salut
PC	Proves cutànies
PEAG	Pustulosi exantèmica aguda generalitzada
PEC	Prova d'exposició controlada
PMN	Polimorfonuclears
PPL	Benzilpenicil·loil-Polilisina
PT	Prick-test
RAF	Reaccions Adverses a Fàrmacs
RAST	<i>RadioAllergoSorbent Test</i>
RC	Rinoconjuntivitis
RHNIA	Reaccions d'hipersensibilitat no immediata induïdes per AINE

Abreviatures

SCAR	<i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>
SCAIC	Societat Catalana d'Al·lergologia i Immunologia Clínica
SEAIC	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
SIDA	Síndrome d'immunodeficiència adquirida
SSJ	Síndrome de Stevens-Johnson
TA	Tensió arterial
TAB	Test d'activació de basòfils
TcR	<i>T cell Receptor</i> o Receptors de cèl·lules T
Th1	Limfòcits <i>helper</i> 1
Th2	Limfòcits <i>helper</i> 2
TNF	Factor de necrosi tumoral
TTL	Test de transformació limfocitària
UAAIUA	Urticària/angioedema o anafilaxi induïda per un únic AINE
UAIA	Urticària/angioedema induïda per AINE
UCE	Urticària crònica espontània
UCI	Unitat de cures intensives
VEB	Virus d'Epstein-Barr
VHH	Virus herpes humà
VIH	Virus de la immunodeficiència humana
VPN	Valor predictiu negatiu
VPP	Valor predictiu positiu
WAO	World Allergy Organization

Índex

Índex

I. Introducció	11
1. Reaccions adverses a fàrmacs.....	13
2. Reaccions al·lèrgiques a fàrmacs.....	16
2.1. Mecanismes immunitaris de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs	16
2.2. Factors associats amb les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs	26
2.3. Clínica de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs.....	29
2.4. Diagnòstic de l'al·lèrgia a fàrmacs.....	46
2.5. Fàrmacs més freqüentment implicats a les reaccions al·lèrgiques	52
3. Epidemiologia de les reaccions adverses a fàrmacs	66
4. Qualitat de vida dels pacients amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs	80
5. Cost econòmic dels estudis diagnòstics.....	81
II. Hipòtesi de treball i objectius	83
1. Hipòtesi.....	85
2. Objectius.....	85
III. Material i mètodes	87
1. Pacients.....	89
2. Estudi diagnòstic	89
2.1. Història clínica.....	89
2.2. Proves diagnòstiques.....	92
2.3. Metodologia diagnòstica en l'estudi de diferents fàrmacs	97
3. Interpretació dels resultats dels estudis diagnòstics	115
4. Conclusió diagnòstica	115
5. Avaluació del grau d'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi	116
6. Estudi de qualitat de vida	117
7. Avaluació del cost econòmic.....	117
8. Mètodes estadístics	118
9. Aspectes ètics	119
10. Finançament	119

Índex

IV. Resultats	121
1. Pacients.....	123
2. Característiques de les reaccions	123
3. Fàrmacs sospitosos.....	125
4. Estudis diagnòstics	128
4.1. Hipersensibilitat als antiinflamatoris no esteroïdals (AINE).....	131
4.2. Hipersensibilitat als antibiòtics β -lactàmics	140
4.3. Hipersensibilitat a altres fàrmacs	150
5. Avaluació del grau d'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi	155
6. Estudi de qualitat de vida	158
7. Avaluació del cost econòmic.....	162
V. Discussió	163
VI. Conclusions	189
VII. Annexos	193
VIII. Bibliografia	205

I. Introducció

1. Reaccions adverses a fàrmacs

Les reaccions adverses a fàrmacs (RAF) són un problema de gran importància a la pràctica mèdica diària i un motiu de consulta freqüent a les consultes d'Al·lergologia.

L'any 1972 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va definir les RAF com "l'efecte perjudicial o indesitjat d'un fàrmac, que apareix amb les dosis utilitzades en humans per a la profilaxi, diagnòstic o terapèutica d'una malaltia o per a la modificació d'una funció biològica".

Amb aquesta definició quedaven excloses de la consideració de RAF algunes reaccions no lligades al fàrmac en sí mateix, sinó a la seva administració, com eren: les reaccions psicògenes (quadres vasovagals, ansietat, etc.) o símptomes coincidents (degut a la malaltia en tractament).

Segons el Reial Decret 577/2013 de 26 de juliol de 2013 (Document BOE-A-2013-8191) una RAF és qualsevol resposta nociva i no intencionada a un fàrmac. No només inclou efectes nocius i involuntaris derivats de l'ús autoritzat d'un fàrmac en dosis normals, sinó també relacionats amb errors de medicació i usos al marge dels termes de l'autorització de comercialització, inclosos l'ús equivocat, la sobredosi i l'abús del fàrmac. Termes com efecte secundari, efecte advers, efecte indesitjable, efecte col·lateral són sinònims de RAF.

1.1. Classificació de les reaccions adverses a fàrmacs

Tot i que existeixen diferents classificacions de les RAF, una de les més utilitzades i acceptades és la de Rawlins i Thompson (1). Segons aquesta, les RAF es divideixen en dos tipus: A i B.

Les reaccions de **tipus A** (*Augmented*) són dosi dependents, predictibles, relacionades amb les accions farmacològiques conegudes dels fàrmacs i poden aparèixer a qualsevol individu. En molts casos són inevitables. Es creu que

I. Introducció

constitueixen un 80-90% de les RAF i normalment es descobreixen abans de la comercialització del fàrmac. Inclouen les següents reaccions:

Toxicitat: Els efectes tòxics dels fàrmacs es relacionen directament amb la concentració sistèmica o local del fàrmac. Cada fàrmac té els seus efectes tòxics característics. Un exemple seria la depressió respiratòria per sedants.

Sobredosi: Pot produir-se com a resultat d'un excés de dosi administrada de forma accidental o volguda. Pot ser deguda a l'acumulació secundària per l'alteració del metabolisme o de l'excreció normal del fàrmac.

Efectes indirectes: són una conseqüència indirecta, però no inevitable, de l'acció farmacològica primària del fàrmac. Un exemple seria l'osteoporosi per corticoides.

Interaccions farmacològiques: és la modificació de l'efecte d'un fàrmac per l'administració prèvia o simultània d'un altre.

Les reaccions de **tipus B** (*Bizarre*) són generalment independents de la dosi, impredecibles i es produeixen en individus susceptibles (2). Hi ha algunes excepcions com és el cas de l'abacavir, la carbamazepina, l'al·lopurinol, la dapsona i la flucloxacil·lina en que, actualment, les reaccions poden ser predictibles ja que s'han associat a un tipus concret d'antigen leucocitari humà (HLA). La predisposició individual per presentar reaccions de tipus B depèn de característiques genètiques en individus susceptibles (idiosincràsia, intolerància) o de la possibilitat de desenvolupar una resposta immunitària o no immunitària (hipersensibilitat).

Les reaccions de tipus B es poden classificar en:

Idiosincràsia.- És una resposta qualitativament anormal a un fàrmac. Hi ha involucrades alteracions genètiques amb deficiències metabòliques o enzimàtiques i no implica un mecanisme immunitari. Poden ser degudes a

I. Introducció

una alteració de la farmacocinètica o de la farmacodinàmica del fàrmac implicat (3,4).

Intolerància o sensibilitat exagerada a la toxicitat d'un fàrmac conegut.- És un fenomen de toxicitat farmacològica produït amb petites dosis i, fins i tot, amb dosis subterapèutiques d'un fàrmac, que només apareix en determinades persones, aquelles que tenen una sensibilitat exagerada als efectes farmacològics del fàrmac implicat i/o una alteració al seu metabolisme.

Reaccions d'hipersensibilitat.- Aquestes reaccions causen manifestacions clíniques que són diferents dels efectes farmacològics del fàrmac. Estan mediades per mecanismes immunitaris o altres tipus de mecanismes i només afecten a individus susceptibles. Tot i que la majoria de reaccions d'hipersensibilitat són independents de la dosi, algunes reaccions poden ser dosi dependents (antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), anticonvulsius i al·lopurinol). Segons la *World Allergy Organization (WAO)* i l'*International Consensus on Drug Allergy* les reaccions d'hipersensibilitat poden ser no al·lèrgiques o al·lèrgiques (5,6).

- Reaccions d'hipersensibilitat no al·lèrgiques.- Clínicament es manifesten com reaccions al·lèrgiques però en aquestes no s'ha demostrat un mecanisme immunitari. Hi ha descrits diferents mecanismes fisiopatològics com són: l'alliberament inespecífic d'histamina per mastòcits o basòfils (opioides, medis de contrast radiològic (MCR) i vancomicina), l'acumulació de bradicinina (inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA)), l'activació del complement (protamina), la possible alteració del metabolisme de l'àcid araquidònic (àcid acetil salicílic (AAS) i AINE) i l'acció farmacològica d'algunes substàncies que indueixen broncospasme (β -blocadors i diòxid de sofre, aquest últim en algunes formulacions farmacèutiques que contenen sulfits) (6).

I. Introducció

- Reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica.- Són les reaccions amb base immunitària i suposen un 6-10% de totes les RAF (7,8). Inclouen moltes de les RAF greus i el 10% d'aquestes poden ser mortals (9).

2. Reaccions al·lèrgiques a fàrmacs

Es considera que és una reacció específica desencadenada per un mecanisme immunitari i que és recurrent si el pacient es torna a exposar al fàrmac. Es presenta en pacients que tenen una sensibilització prèvia al fàrmac, es desencadena amb petites dosis, no s'assembla a les reaccions que poden produir les accions farmacològiques del fàrmac, és reproduïble i generalment remet quan s'atura el fàrmac (10).

2.1. Mecanismes immunitaris de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs

L'any 1963 Gell i Coombs van definir quatre tipus de reaccions d'hipersensibilitat (I-IV) en funció dels mecanismes immunitaris implicats (anticossos en els 3 primers tipus i cèl·lules, en les de tipus IV). Aquesta classificació es va establir abans de que es coneguessin en detall les subpoblacions de limfòcits T i les seves funcions. Posteriorment, Pichler (11) va subdividir les reaccions de tipus IV (IVa-IVd) en funció dels diferents patrons de citocines i quimiocines produïdes pels limfòcits T i de la participació de diferents cèl·lules efectores.

Tipus I (Mediades per IgE)

En aquest tipus de reacció, el fàrmac o el conjugat fàrmac-proteïna interacciona específicament amb les immunoglobulines E (IgE) específiques que estan unides a receptors d'alta afinitat (FcεRI) expressats a la superfície dels basòfils circulants i/o mastòcits tissulars induint la seva activació i l'alliberament de substàncies que seran les responsables dels símptomes clínics que es poden presentar. De forma esquemàtica, en aquesta reacció hi ha una primera fase, anomenada fase de sensibilització, en la que les cèl·lules presentadores d'antigen (CPA) capten al conjugat fàrmac-proteïna i el presenten als limfòcits T en el context del complex

I. Introducció

major d'histocompatibilitat (MHC). Els limfòcits T interaccionen amb els limfòcits B a través de molècules de coestimulació i de la producció d'interleucines (IL), principalment IL-4 i IL-13, induint la proliferació de limfòcits B i la síntesi d'IgE específica per al fàrmac, que s'unirà als receptors d'alta afinitat per a la IgE, presents als mastòcits i basòfils. En una segona fase, quan es produeixi una nova exposició al fàrmac, el conjugat s'uneix a dos o més molècules d'IgE adjacents a la superfície dels mastòcits i/o basòfils, produint la seva activació i desgranulació, fet que porta a l'alliberament de mediadors presintetitzats (histamina, triptasa, quimasa i heparina) o sintetitzats *de novo* (prostaglandines, i leucotriens) i això dona pas a que es produeixin les manifestacions clíniques.

El temps d'inici d'aquesta reacció es pot veure influenciat per la via d'administració del fàrmac. Per via parenteral els símptomes poden aparèixer en qüestió de segons a minuts, mentre que si s'administra per via oral, poden trigar fins una hora.

Els signes i símptomes més freqüents poden ser aïllats (urticària, angioedema, pruija, clínica respiratòria (rinitis i/o asma), clínica gastrointestinal (vòmits, dolor abdominal, etc.)) o formar part d'una reacció sistèmica (anafilaxi).

Alguns dels fàrmacs més freqüentment implicats en aquestes reaccions són els antibiòtics β -lactàmics, les quinolones, els agents blocadors neuromusculars i alguns quimioteràpics (12).

Tipus II (Citotòxiques o citolítiques)

Aquestes reaccions són poc comuns i impliquen la destrucció cel·lular mediada per anticossos, que poden ser de tipus IgG, IgM, i menys sovint, IgA. Es desencadenen quan els fàrmacs o els seus metabòlits s'uneixen a la superfície de certs tipus de cèl·lules (sanguínies, epitelials de glàndules i de mucoses) i actuen com antígens. Posteriorment, els anticossos circulants s'hi uneixen de forma específica provocant la lisi cel·lular. La citòlisi pot desenvolupar-se bé per un mecanisme mediat pel complement, per opsonització (facilitant la fagocitosis), com a conseqüència de la fixació de fragments C3b, o bé per la lisi directa a través de cèl·lules. La citotoxicitat

I. Introducció

de tipus cel·lular, dependent dels anticossos, exigeix la cooperació dels leucòcits. Aquelles cèl·lules diana amb baixa concentració d'anticòs unit a la seva superfície (IgG o IgM) són lisades per cèl·lules no sensibilitzades que disposen de receptors Fc (monòcits, neutròfils, eosinòfils i limfòcits citolítics espontanis (NK, *natural killer*)).

Són reaccions que afecten, sobretot, a les cèl·lules sanguínies (eritròcits, leucòcits, plaquetes), i produeixen les citopènies per hipersensibilitat a fàrmacs: anèmia hemolítica, trombocitopènia i/o neutropènia. Són més freqüents en pacients amb tractaments de llarga durada i a altes dosis del fàrmac.

La presentació clínica pot variar en relació a la gravetat i els pacients poden estar asimptomàtics o poden presentar una malaltia fulminant. En general els símptomes apareixen, almenys, de cinc a vuit dies després de l'exposició al fàrmac o després de períodes de tractament més llargs. També poden aparèixer símptomes en qüestió d'hores, si el fàrmac s'atura i es reinicia.

Els fàrmacs més freqüentment implicats en l'anèmia hemolítica són les cefalosporines, les penicil·lines, els AINE, la quinina i la quinidina; en la trombocitopènia, l'abciximab, la quinina, la quinidina, les sulfonamides i la vancomicina; i en la neutropènia, el propiltiouracil, l'amodiaquina i la flecaïnida (12).

Tipus III o per immunocomplexos

Són reaccions poc freqüents. En aquests casos, els fàrmacs actuen com antígens solubles i s'uneixen amb anticossos (IgG i menys freqüentment, IgM) específics dels fàrmacs i produeixen immunocomplexos (fàrmac/immunoglobulina). Quan la quantitat d'immunocomplexos sobrepassa la capacitat de l'organisme per retirar-los de la circulació, aquests precipiten i se situen a l'endoteli de vasos o a nivell de teixit diana, produint dany cel·lular a partir del reclutament de cèl·lules inflamatores, essencialment neutròfils, i de l'activació del complement.

I. Introducció

Les manifestacions clíniques depenen de l'òrgan diana on es dipositen. Principalment afecten a ronyó, pulmó, articulacions i pell, constituint les vasculitis per hipersensibilitat a fàrmacs i la malaltia del sèrum.

Generalment aquestes reaccions s'observen després d'una setmana o més de l'administració del fàrmac amb dosis elevades. La reexposició al fàrmac a dosis similars o superiors pot causar una recurrència de la clínica més ràpida i greu.

Els fàrmacs més freqüentment implicats en les vasculitis són les penicil·lines, les cefalosporines, les sulfonamides, la fenitoïna i l'al·lopurinol (12).

Tipus IV o d'hipersensibilitat cel·lular

Aquest tipus de reaccions acostumen a produir-se a partir de les 24 hores posteriors a l'administració del fàrmac, tot i que en alguns casos es necessiten setmanes. Estan mediades per limfòcits T efectors, presents al teixit diana, on alliberen mediadors citotòxics, proinflamatoris i altres citocines específiques, que atrauen cap al teixit a diferents subtipus cel·lulars (macròfags, eosinòfils, neutròfils i altres cèl·lules T), encarregades de la resposta inflamatòria. El temps d'inici dels símptomes depèn, en part, del nombre de cèl·lules T activades pel fàrmac. Aquestes respostes són policlonals, i els símptomes apareixen ràpidament si el fàrmac estimula un gran nombre de diferents clons de cèl·lules T. En canvi, un fàrmac que activa pocs clons no pot causar símptomes clínics fins que aquestes cèl·lules T han proliferat durant setmanes.

Les manifestacions clíniques engloben des d'exantemes lleus o moderats fins reaccions més greus, com la síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o la necròlisi epidèrmica tòxica (NET), a banda de reaccions específiques d'alguns òrgans, predominant en aquests casos, les afeccions cutànies. Sovint aquestes reaccions apareixen setmanes després de tractament sense complicacions, i de manera sobtada els pacients desenvolupen signes i símptomes d'una reacció immunitària fulminant. En aquests casos, aquesta presentació resulta de l'expansió incontrolada de cèl·lules T policlonals que han estat estimulades de forma massiva pel fàrmac, recordant a l'estimulació d'un superantigen (13).

I. Introducció

Les reaccions de tipus IV s'han subclassificat en els següents tipus (11):

- Tipus IVa: Hi ha implicació de la resposta immunitària Th1. S'activen macròfags mitjançant la secreció de grans quantitats d'interferó gamma (IFN- γ), factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α) i la interleucina-18 (IL-18). La reacció tuberculínica seria un exemple de resposta tipus IVa, així com la dermatitis de contacte, però en aquesta també hi hauria implicada un component de resposta tipus IVc. Les reaccions de tipus IVa s'inicien entre 1 i 21 dies després de l'inici de la presa del fàrmac.
- Tipus IVb: Són produïdes per una resposta de tipus Th2. Com a conseqüència hi ha secreció d'IL-4, IL-13 i IL-5, que estimulen la producció de cèl·lules B, IgE i IgG4 i la resposta dels mastòcits i dels eosinòfils. Produeixen erupcions morbil·lifformes o maculopapulars i la síndrome d'hipersensibilitat sistèmica induïda per fàrmacs, coneguda també com *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS). Les reaccions exantemàtiques poden presentar-se entre un dia i setmanes després d'iniciar l'administració del fàrmac, mentre que per a la síndrome DRESS, aquest període de latència és d'entre 2 i 6 setmanes.
- Tipus IVc: S'impliquen cèl·lules T que actuen com cèl·lules efectores citotòxiques que alliberen proteïnes citolítiques com perforina i granzim. Aquestes cèl·lules poden migrar als teixits inflamats i destruir o induir l'apoptosi a les cèl·lules residents, com ara hepatòcits o queratinòcits. Són importants en la patogènesi de múltiples tipus de reaccions d'hipersensibilitat retardada com ara la dermatitis de contacte, l'exantema maculopapular ampul·lar i reaccions específiques d'alguns òrgans com l'hepatitis per hipersensibilitat a fàrmacs. Es creu que aquest tipus de reacció està implicada a la SSJ i a la NET. En aquests casos, els símptomes es manifesten entre 4 i 28 dies després de l'inici del fàrmac.
- Tipus IVd: Estan implicades les cèl·lules T (IL-8 i factor estimulant de colònies granulomonocítiques (FEC-GM)). La pustulosi exantemàtica aguda

I. Introducció

generalitzada (PEAG) és un exemple d'aquest tipus de reacció. A la PEAG, les cèl·lules T alliberen, entre altres, IL-8 que produeix un reclutament de neutròfils i FEC-GM que prevé la seva apoptosi. S'han descrit mecanismes similars per a la síndrome de Behçet i per a la psoriasi pustular. Generalment, els símptomes clínics apareixen 1-2 dies després de l'inici del fàrmac, tot i que poden ser més retardats.

Cal destacar que aquestes classificacions, moltes vegades, tenen una funció didàctica ja que en algunes ocasions el mecanisme implicat és heterogeni, amb la participació d'anticossos i cèl·lules.

En la major part dels casos, per a que es produeixin les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs és necessari que hi hagi una sensibilització prèvia al fàrmac (resposta immunitària específica) per a que posteriorment es desenvolupi una resposta efectora (activació de mecanismes immunopatològics). En el cas que una substància sigui capaç d'estimular una resposta immunitària rep el nom d'**immunogen**. Cal destacar que tots els immunògens són considerats **antígens** (substàncies que es poden unir específicament a un anticòs o a receptors de cèl·lules T), però no tots els antígens són immunògens. És important remarcar que la majoria de fàrmacs són molècules de baix pes molecular (<1kDa) que no tenen capacitat *per se* per induir una resposta immunitària (**concepte d'haptè**). En aquests casos, per a que actuïn com un immunogen i indueixin una resposta immunitària és necessari que s'uneixin a una proteïna transportadora endògena. Aquesta unió s'anomena **conjugat fàrmac-proteïna**. Es consideren **prohaptens** els fàrmacs que, si bé no poden actuar directament com haptens, si que ho poden fer els seus metabòlits.

S'han descrit diverses hipòtesis per explicar els mecanismes moleculars durant una reacció immunitària enfront un fàrmac, que no són mútuament excloents.

I. Introducció

a. Hipòtesi dels haptens o interacció covalent

Aquesta teoria va ser formulada per Karl Landsteiner (14) a principis del segle XX i és el model actual més acceptat per explicar la manera en que el sistema immunitari reconeix als fàrmacs com antígens.

Segons aquesta hipòtesi, després de la unió covalent de l'haptè a la proteïna transportadora, els conjugats fàrmac-proteïna són processats i presentats per les CPA als limfòcits T específics, units a molècules del MHC (que en humans equival a l'antigen leucocitari humà (HLA)). El limfòcit T específic ho reconeix a través del seu receptor i això condueix a la seva activació i al desenvolupament de la fase efectora (Figura 1). La resposta enfront als conjugats fàrmac-proteïna depèn de la densitat de l'haptè (15) i de la distribució d'aquest a la proteïna transportadora (16).

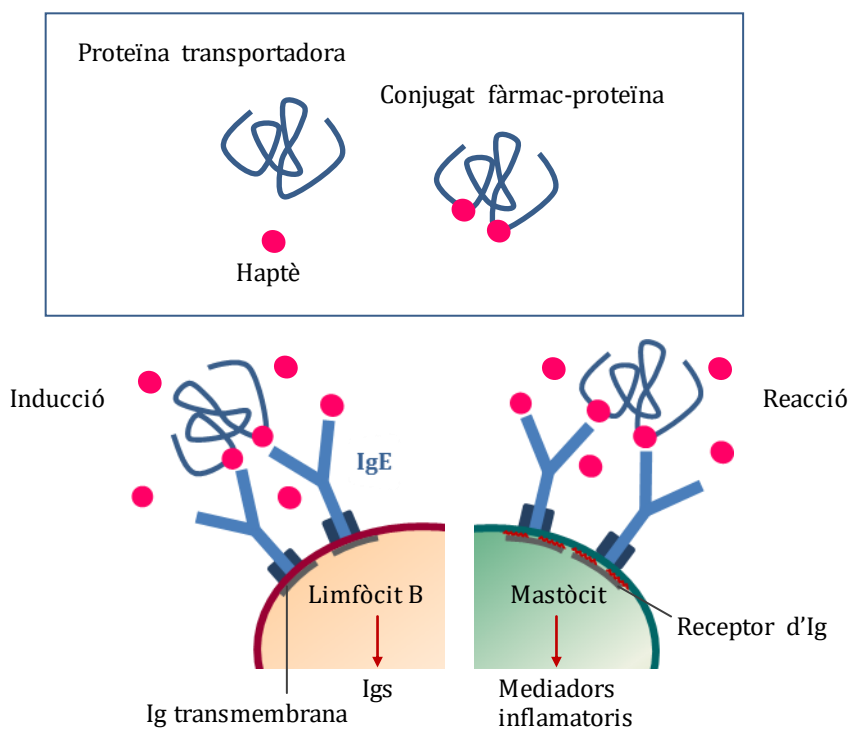


Figura 1. Hipòtesi de l'haptè (17). La unió dels haptens a les proteïnes transportadores és necessària per l'activació dels limfòcits B (inducció de la síntesi d'immunoglobulines (Ig)) i de l'activació dels mastòcits (mecanisme efector tipus I).

I. Introducció

b. Hipòtesi de la senyal de perill

Aquesta hipòtesi va ser proposada per Polly Matzinger al 1994 (18) i fa referència a que la resposta immunitària no es produirà davant de molècules que li resultin estranyes a l'organisme, sinó que només ho farà davant de molècules que li causin un dany. Per tant, el sistema immunitari tractarà de detectar i protegir l'organisme del perill i d'evitar la destrucció. Els fàrmacs són capaços d'estimular el sistema immunitari innat, bé per unió covalent a proteïnes cel·lulars que transmeten la senyal de perill o per unió directa a receptors *Toll-like* (TLR,) que estan presents a les cèl·lules dendrítiques. Segons aquesta hipòtesi del perill, per a que es produeixi una resposta immunitària serien necessàries dos tipus de senyals. La primera senyal es defineix com aquella que es produeix quan el receptor específic d'un antigen contacta amb aquest i la segona senyal és un conjunt de senyals coestimuladores (p.ex. infeccions concurrents, l'exposició a endotoxines, l'estimulació de citocines, alteracions metabòliques o la toxicitat del fàrmac) i que s'han anomenat "senyals de perill" (Figura 2). És la presència o l'absència de la segona senyal el que determina que es desencadeni o amplifiqui una resposta immunitària o un mecanisme natural de tolerància. Així doncs, un patogen exogen o químic o una molècula endògena alliberada per cèl·lules necròtiques no poden produir una resposta immunitària tret que el sistema immunitari detecti que es tracta de "perill". En aquest cas, en absència de perill, hi haurà tolerància. Per exemple, en el cas de les infeccions, el sistema immunitari innat produeix citocines inflamatòries en resposta a un patogen i això pot proporcionar una senyal de perill que permetria la generació o l'activació de les cèl·lules T específiques del fàrmac (19).

I. Introducció

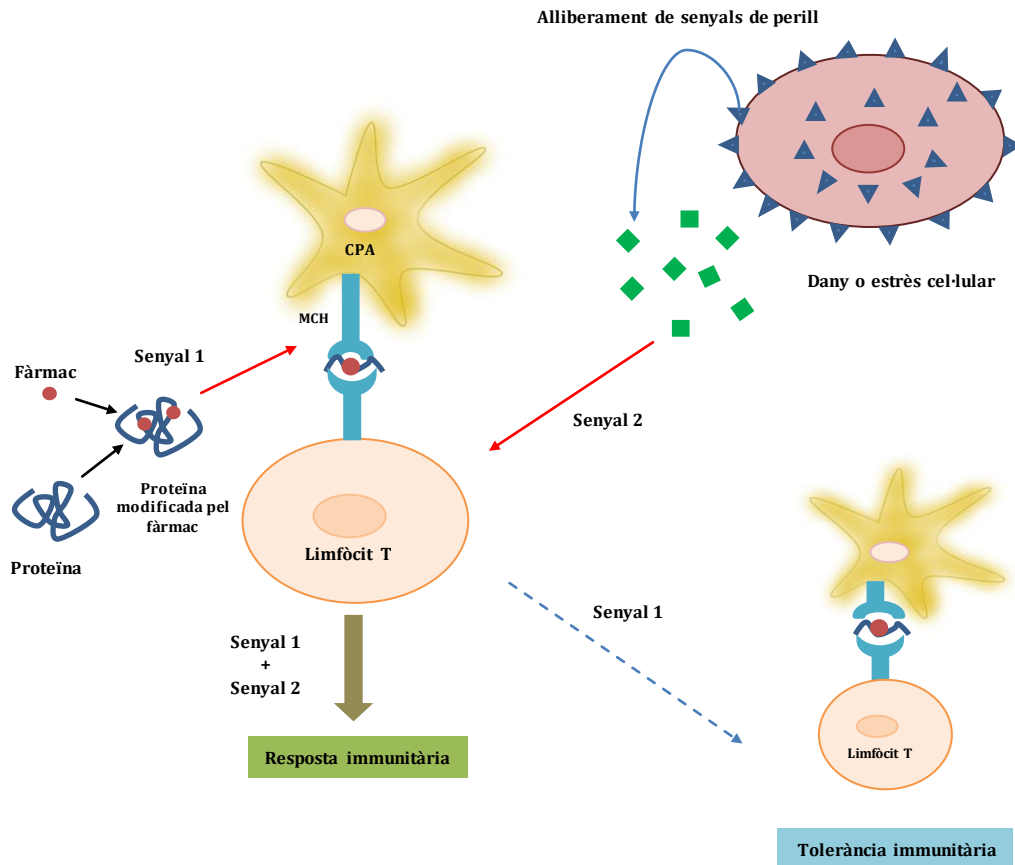


Figura 2. Hipòtesi de la senyal de perill

c. Hipòtesi de la interacció farmacològica dels fàrmacs amb els receptors immunitaris o interacció no covalent

Aquesta teoria va sorgir a finals de 1990, per tal d'explicar com es pot desencadenar una reactivitat contra un fàrmac, en la seva forma nativa, sense processament previ ni unió covalent a proteïnes endògenes transportadores. En aquest cas, la reactivitat seria dependent del receptor de les cèl·lules T (TcR). Aquesta teoria es va definir com "*p-i concept*" (*pharmacological interaction with immune receptor*: interacció farmacològica dels fàrmacs amb els receptors immunitaris) perquè la interacció és similar a la que hi ha entre el fàrmac i el receptor de la diana terapèutica (13,20).

I. Introducció

Proposa que alguns fàrmacs poden interactuar directament, de forma no covalent, amb certs TcR o amb molècules d'HLA que no són els seus objectius terapèutics primaris. L'únic requeriment per a la interacció farmacològica és que el fàrmac, o part d'aquest, s'ajusti al lloc d'unió de l'antigen o que interactuï amb aquestes molècules de tal manera que s'obtingui una resposta dels limfòcits T (Figura 3) (11,21).

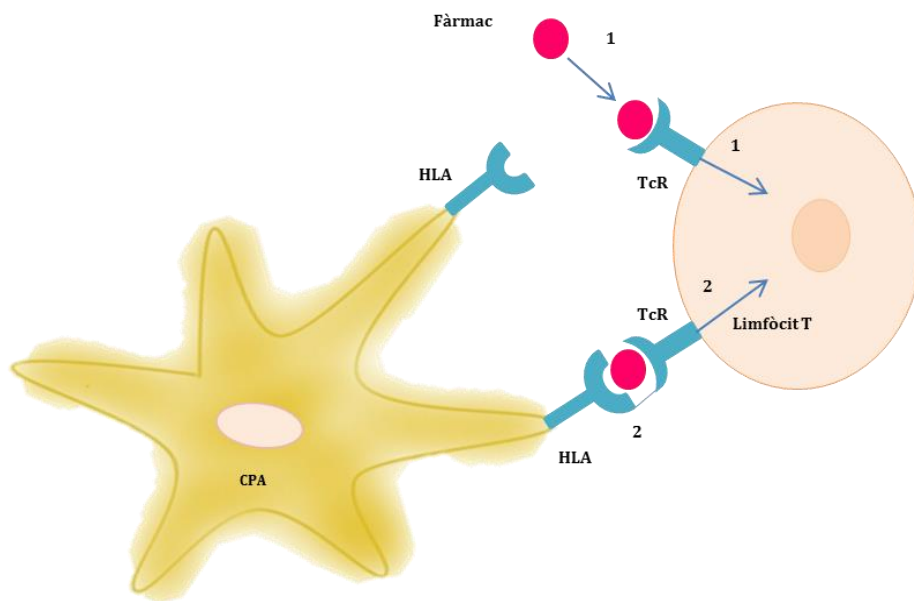


Figura 3. Hipòtesi de la interacció farmacològica dels fàrmacs amb els receptors immunitaris
(17) El fàrmac encaixa a alguns TcR (1) amb una afinitat suficient per provocar un senyal. Aquesta interacció fàrmac-TcR es complementa per la interacció MHC/HLA (2). Les cèl·lules T reaccionen i proliferen. No es requereix el metabolisme dels fàrmacs. La cèl·lula T reactiva és, probablement, preactivada i té una especificitat addicional pel pèptid.

La unió del fàrmac al TcR (p-i TcR) o al MHC (p-i HLA) dona lloc a l'activació dels limfòcits T, proporcionant que existeixi una interacció TcR amb el complex pèptid-HLA.

Al model "p-i TcR", un fàrmac interactua amb un TcR determinat. A més d'aquesta interacció, es requereix una segona interacció entre el TcR i les molècules d'HLA a

I. Introducció

les CPA per estimular la proliferació cel·lular, la producció de citocines, i la citotoxicitat per part dels limfòcits T estimulats amb el fàrmac (11,13,22).

Al model “p-i HLA”, un fàrmac s'uneix preferentment a una determinada molècula d'HLA. Això explica la forta associació per part de diversos al·lèls d'HLA en el cas d'algunes reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs (23,24). Aquesta unió pot alterar la conformació de la molècula d'HLA, en particular si el fàrmac s'uneix al lloc d'unió del pèptid, el que condueix a l'estimulació pels complexos d'HLA (25). El fet que el fàrmac s'uneixi al lloc d'unió del pèptid també pot donar lloc a la presentació d'un conjunt de pèptids alterats. D'aquesta manera, l'HLA modificat pot presentar aquest grup de pèptids “diferents” als limfòcits T i, aquests, identificar-los com a estranys (ja que els limfòcits T només són tolerants a aquells pèptids d'HLA als que van ser exposats durant el desenvolupament al timus). En aquest cas es produiria una reacció semblant a l'autoimmunitària (aquest tipus de reacció s'ha estudiat per a abacavir) (26,27).

S'ha demostrat *in vitro* que hi ha fàrmacs que tenen aquesta capacitat d'interactuar amb les cèl·lules immunes: el sulfametoxazole (p-i TcR), la lamotrigina, la carbamazepina (p-i HLA i p-i TcR), l'al·lopurinol (p-i HLA; sobretot el principal metabòlit, l'oxipurinol), la lidocaïna i la mepivacaïna, alguns medis de contrast radiològic com el Iomeprol (p-i HLA), la flucloxacil·lina (p-i HLA) i l'abacavir (p-i HLA).

2.2.Factors associats amb les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs

S'han identificat una sèrie de factors associats amb un risc augmentat per desenvolupar al·lèrgia a fàrmacs. Alguns d'aquests estan relacionats amb la naturalesa del fàrmac que indueix la resposta immunitària i altres amb les característiques del propi pacient.

I. Introducció

Factors dependents del fàrmac

Si bé a la pràctica clínica diària s'utilitza una gran varietat de fàrmacs, només un petit grup s'ha implicat en el desencadenament de les reaccions al·lèrgiques, destacant entre ells els antibiòtics β -lactàmics i els AINE, probablement perquè també són uns dels fàrmacs més utilitzats (28,29).

Entre les característiques dels fàrmacs implicats, cal destacar:

- **Pes molecular i propietats químiques:** Els fàrmacs de pes molecular elevat i amb una gran complexitat estructural tenen més probabilitat de ser immunogènics a l'actuar com antígens complets, capaços d'induir una reacció d'hipersensibilitat, tal com succeeix amb la insulina (4). La citotoxicitat relacionada amb el fàrmac també és un factor important perquè es produeixi la resposta immunitària. En el cas d'alguns fàrmacs, tot i que no causen reacció per si sols, poden ser immunogènics per la unió directa no covalent a receptors immunitaris, com per exemple a receptors de cèl·lules T i a HLA (30).
- **Dosis i via d'administració:** La dosi del fàrmac i la via d'administració influeixen en la freqüència i gravetat de les reaccions. Les administracions intermitents i repetides poden ser més sensibilitzants que un tractament ininterromput. Respecte a la via d'administració, la via parenteral és la que es considera més immunogènica i la que produeix reaccions més greus (7). L'administració tòpica també és una important font de sensibilització.
- **Reaccions prèvies:** Un altre factor que es considera dels més importants és haver presentat una reacció prèvia amb aquell fàrmac o amb fàrmacs estructuralment relacionats.

I. Introducció

Factors dependents del pacient

- Edat, gènere i atòpia: Alguns estudis consideren que l'al·lèrgia a fàrmacs és més freqüent en adults joves o de mitjana edat que en nens o ancians i que predomina en dones (31). En alguns casos també s'ha associat a atòpia (32).
- Factors genètics i ètnia: S'ha demostrat que els polimorfismes genètics de l'HLA i la ètnia poden influir en el desenvolupament de reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs. L'associació d'al·lels d'HLA amb les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs de tipus IV condiciona una important excepció del caràcter imprevisible d'algunes d'aquestes reaccions al·lèrgiques, que afecta especialment a les reaccions greus (33). El descobriment d'aquestes associacions és de vital importància per evitar possibles reaccions que poden comprometre la vida. De fet, es recomana l'estudi d'HLA abans d'administrar alguns d'aquests fàrmacs en pacients que pertanyin a poblacions de risc ja que una determinació negativa disminueix considerablement el risc de reacció d'hipersensibilitat al fàrmac (Taula 1) (19).

Taula 1. Associacions ben definides dels HLA a les reaccions d'hipersensibilitat (19)

Fàrmac	HLA	Clínica	Taxa portadors segons Ètnia	VPN	VPP	NNT
Abacavir	B*5701	DRESS	5-8% Caucàsics	100%	55%	13
Al·lopurinol	B*5801	SSJ/NET i DRESS	9-11% Xinesos Hann 1-6% Caucàsics	100% a Xinesos Hann	3%	250
Carbamazepina	B*1502	SSJ/NET	10-15% Xinesos Han	100% a Xinesos Hann	3%	1000
Dapsona	B*1301	DRESS	28% Papús, aborígens australians; 2-20% Xinesos; 1,5% Japonesos; 1-12% Indis, 2-4% Sud-Est Asiàtic	99,8%	7,8%	84

VPN: Valor predictiu negatiu; VPP: Valor predictiu positiu; NNT: Número necessari de proves (per prevenir un cas); DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, SSJ/NET: Síndrome de Stevens-Johnson / Necròlisi Epidèrmica Tòxica

I. Introducció

- Determinades malalties: Pacients afectes de determinades malalties tals com lupus eritematós sistèmic, asma/poliposi nasosinusal, urticària crònica espontània (UCE) i pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) així com altres infeccions víriques (citomegalovirus (CMV), Virus herpes 6 i 7, virus d'Epstein-Barr (VEB)) tenen un risc augmentat de desenvolupar reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs. La implicació de les infeccions víriques en les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs està associada a reaccions d'hipersensibilitat tipus IV, sobretot amb la patogènesi de la síndrome DRESS. També s'ha associat la infecció pel VEB o per CMV amb reaccions exantemàtiques produïdes per amoxicil·lina i la presència freqüent d'erupcions maculopapulars en pacients amb VIH tractats amb trimetoprim-sulfametoxazole. El risc de reacció al·lèrgica a sulfametoxazole és 10 vegades més alt en pacients amb infecció pel VIH/Síndrome de la immunodeficiència adquirida (SIDA) que a la població general, i aquesta apareix més quan els pacients tenen una replicació incontrolada del VIH (34). Per altra banda, fins un terç dels pacients amb una UCE experimenten una exacerbació dels símptomes cutanis amb la presa d'AINE (35).

2.3. Clínica de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs

Quan es valora una reacció d'hipersensibilitat a fàrmacs és important conèixer el temps de latència des de la presa del fàrmac fins l'inici de la simptomatologia. Aquest fet es relaciona de manera indirecta amb els mecanismes responsables de la reacció i és orientador de les proves diagnòstiques adients per determinar-ne la causa.

El 1966, Levine (36) va classificar les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs en immediates (<1 hora després de l'administració del fàrmac), accelerades (1-48 hores) i tardanes (>48 hores). Actualment aquesta classificació està en desús ja que resulta més pràctica la classificació del Consens Internacional d'Al·lèrgia a Fàrmacs (6) en la que les reaccions es classifiquen en immediates i no immediates o retardades.

I. Introducció

- *Reacciones inmediatas*: La definició clàssica refereix que són les reaccions que succeeixen durant els primers 60 minuts després d'haver administrat el fàrmac però, en realitat, també poden aparèixer entre 1 i 6 hores després, sobretot quan l'administració és per via oral. En el cas que l'estómac estigui buit la reacció pot ser més ràpida (3-30 minuts) que si s'han ingerit aliments (10-60 minuts). En el cas que el fàrmac s'administri per via parenteral pot produir els símptomes als pocs segons o minuts de l'administració. Aquestes reaccions s'originen com a resultat de la producció d'IgE per limfòcits B específics de l'antigen després de sensibilitzar-se. Si hi torna a haver una altra exposició al fàrmac, l'antigen s'uneix a la IgE dels mastòcits i dels basòfils i s'afavoreix l'alliberament de mediadors (p.ex. histamina i triptasa) i la producció de nous mediadors (p.ex. leucotriens i prostaglandines) (6). La simptomatologia clínica pot ser aïllada: cutània (urticària/angioedema), respiratòria (broncospasme, rinitis), digestiva (nàusees, vòmits, deposicions diarreïques, dolor abdominal) o afectar diversos òrgans alhora (anafilaxi). Es corresponen amb les reaccions de tipus I de la classificació de Gell i Coombs.

- *Reacciones no inmediatas (retardades)*: Poden ocórrer entre hores i dies després de l'administració del fàrmac. La majoria estan mediades per limfòcits T (tipus IV a la classificació de Gell i Coombs), encara que també es consideren de tipus retardat les reaccions tipus II i III de la classificació de Gell i Coombs. Els símptomes es presenten generalment amb afectació cutània (urticàries retardades, exantemes maculopapulars, erupcions fixes, vasculitis, NET, SSJ, erupcions fixes ampul·lars generalitzades), i també hi pot haver DRESS, PEAG, intertrigen simètric i exantemes flexurals. Els òrgans poden estar afectats de manera aïllada (hepatitis, insuficiència renal, pneumonitis, anèmia, neutropènia i trombocitopènia) o associats amb símptomes cutanis (35).

De fet, les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs poden produir manifestacions clíniques molt variades (Taula 2) (2). En determinades ocasions es presenta un patró clínic característic que fa que s'estableixi una associació entre els símptomes i l'administració d'un fàrmac, mentre que en altres casos no es relacionen, bé perquè els símptomes clínics fan pensar en altres malalties, o bé perquè el temps

I. Introducció

transcorregut des de l'inici de l'administració del fàrmac fins l'aparició de la reacció és massa llarg. Aquests casos, moltes vegades no són derivats a les Consultes d'Al·lergologia per estudi ja que molts metges desconeixen l'existència d'algunes reaccions al·lèrgiques no immediates.

I. Introducció

Taula 2. Manifestacions clíniques de l'al·lèrgia a fàrmacs

Manifestació	Característiques clíniques	Exemples de fàrmacs causant
<u>Cutània</u>		
Exantema	Màcules i pàpules fines i difuses Dies després de l'inici del fàrmac	Al·lopurinol, penicil·lines, cefalosporines, anticonvulsius, sulfonamides
Urticària/AE	Inici des de pocs minuts fins hores després de l'inici del fàrmac Risc potencial d'anafilaxi	Antibiòtics, IECA, anticonvulsius, blocadors neuromusculars, platins, MCR, AINE
EPF	Plaques hiperpigmentades que apareixen al mateix lloc amb la reexposició al fàrmac	Sulfonamides i tetraciclins, AINE, sedants, quimioteràpics, anticonvulsius
SSJ	Febre, fatiga, afectació ocular Màcules purpúriques a la cara i al tronc amb <10% descamació epidèrmica Úlceres i altres lesions a mucosa, sobretot a boca i llavis	Sulfonamides, nevirapina, corticoides, anticonvulsius, oxicams, al·lopurinol, fenitoïna, carbamazepina, lamotrigina, barbitúrics, psicotròpics, pantoprazole, tramadol
NET	Similar a SSJ, >30% de descamació epidèrmica i mortalitat 50%	Els mateixos que al SSJ
LEC	Plaques eritematoses/descamatives a zones exposades a la llum	Hidroclorotiazida, blocadors dels canals del calci, IECA
Hematològica	Anèmia, leucopènia i/o trombocitopènia hemolítica	Penicil·lina, sulfonamides, anticonvulsius, cefalosporines, quinina, heparina, tiazides, sals d'or
Hepàtica	Hepatitis, icterícia colestàtica	Sulfonamides, fenotiazines, carbamazepina, eritromicina, antituberculosos, al·lopurinol
Pulmonar	Pneumonitis, fibrosi	Nitrofurantoïna, bleomicina, metotrexat
Renal	Nefritis intersticial, glomerulonefritis	Penicil·lina, sulfonamides, al·lopurinol, IBP, IECA, AINE
<u>Sistèmica</u>		
Anafilaxi	Urticària/AE, broncospasme, símptomes gastrointestinals, hipotensió	Antibiòtics, blocadors neuromusculars, anestèsics, MCR, anticossos monoclonals
DRESS	Erupció cutània, febre, eosinofilia, alteració enzims hepàtics, limfadenopaties	Anticonvulsius, sulfonamides, minociclina, al·lopurinol, ranelat d'estronci
Malaltia sèrum	Urticària, artràlgies, febre	Anticossos heteròlegs, infliximab, al·lopurinol, tiazides, antibiòtics i bupropion
LEIF	Artràlgies, miàlgies, febre, malestar	Hidralazina, procaïnamida, isoniazida, quinidina, minociclina, antibiòtics, i anti-TNF α
Vasculitis	Vasculitis cutània o de vísceres	Sulfonamides (antibiòtics i diürètics), hidralazina, penicil·lamina, propiltiouracil

AE: Angioedema, IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina, MCR: medi de contrast radiològic, AINE: antiinflamatori no esteroïdal, EPF: exantema fix pigmentari, SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson, NET: necròlisi tòxica epidèrmica, LEC: lupus eritematós cutani, IBP: inhibidors de la bomba de protons, DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, LEIF: Lupus eritematós induït per fàrmacs

I. Introducció

A continuació es descriuen les reaccions que amb major freqüència es veuen a les consultes d'Al·lèrgologia i les reaccions cutànies greus, que si bé no són freqüents, presenten una elevada morbimortalitat.

Anafilaxi

L'anafilaxi és una reacció al·lèrgica aguda i greu que pot comprometre la vida del pacient. El resultat de que no existeixi una definició universalment admesa comporta que, a dia d'avui, encara hi hagi dubtes respecte al diagnòstic i en conseqüència, amb el tractament. Segons la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* l'anafilaxi és una reacció d'hipersensibilitat generalitzada o sistèmica, greu i que amenaça la vida (5). Per altra banda, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), a la Guía de Actuación de anafilaxia (GALAXIA), la defineix com una reacció al·lèrgica greu d'instauració ràpida i potencialment mortal, basant-se en la definició establerta al Segon simpòsium de la definició i maneig de l'anafilaxi del 2006 (37).

Es considera que és una síndrome complexa, normalment inesperada i immediata (5-10 minuts després de l'administració del fàrmac), desencadenada per mecanismes immunitaris o no, amb aparició de símptomes i signes suggestius d'un alliberament generalitzat de mediadors de mastòcits i basòfils, que es produeix després del contacte, aplicació o administració d'un fàrmac (38). La rapidesa amb la que apareixen els símptomes suposa un factor pronòstic de la gravetat de l'episodi. Quant més ràpid es desenvolupa l'anafilaxi, probablement pugui ser més greu i potencialment letal. A més a més, els símptomes que en un primer moment no presenten una gravetat important poden progressar ràpidament si no es tracten immediatament.

L'anafilaxi té diferents maneres de manifestar-se, però majoritàriament (>80%) es presenta, inicialment, amb clínica cutània, sobretot urticària i angioedema. L'absència de clínica cutània (fins un 20% dels casos) a vegades posa en dubte el diagnòstic d'anafilaxi però no la exclou, ja que aquesta pot aparèixer més tard o estar absent (39). L'afectació de la via respiratòria amb dispnea i sibilants serien

I. Introducció

altres símptomes molt comuns. En un 30% de casos hi pot haver afectació gastrointestinal, síncope o hipotensió (xoc anafilàctic). Altres símptomes, poc freqüents, serien la sensació de mort imminent, la cefalea i les contraccions uterines.

No hi ha una simptomatologia patognomònica de l'anafilaxi, però sí que hi ha alguns símptomes o signes d'alta sospita com són la pruija palmo-plantar o genital. A la taula 3 es mostren els criteris clínics per al diagnòstic (38). En el cas que es compleixi algun dels 3 criteris és molt probable que es tracti d'una anafilaxi.

Taula 3. Criteris clínics del diagnòstic d'anafilaxi (38)

<p>Inici agut (minuts a hores) d'una síndrome que afecti a la pell o a les mucoses (urticària generalitzada, pruija, eritema, flushing, edema de llavis, úvula o llengua), amb almenys un dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Compromís respiratori (p. ex. dispnea, sibilants, estridor, disminució del peak-flow, hipoxèmia)b. Descens de la pressió arterial o símptomes associats de disfunció orgànica (p. ex. hipotonia, síncope, incontinència)
<p>Aparició ràpida (minuts a hores) de dos o més dels següents símptomes després de l'exposició a un al·lergen potencial per aquell pacient:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Afectació de pell o mucosesb. Compromís respiratoric. Descens de la pressió arterial o símptomes associats de disfunció orgànicad. Símptomes gastrointestinals persistents (p. ex. dolor abdominal còlic, vòmits)
<p>Descens de la pressió arterial en minuts o hores després de l'exposició a un al·lergen conegut per aquell pacient:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Lactants i nens: pressió arterial baixa o descens superior al 30% de la sistòlicab. Adults: pressió arterial sistòlica inferior a 90mmHg o descens superior al 30% respecte a la basal

I. Introducció

Hi ha alguns factors propis del pacient que poden afectar a la gravetat de la reacció o poden interferir en el tractament, com són l'edat avançada, l'asma, la patologia cardiovascular, la mastocitosi i el tractament amb IECA o β -blocadors (37).

Manifestacions cutànies

La pell és l'òrgan més freqüentment afectat a les reaccions al·lèrgiques causades per fàrmacs (2). La majoria d'aquestes manifestacions són lleus i es resolen en pocs dies després de suspendre el fàrmac implicat.

- *Urticària/Angioedema*

La urticària és la segona erupció cutània més freqüent produïda per fàrmacs. Es caracteritza per lesions en forma de favassa. Les favasses són pàpules circumscrites de mida variable, rodejades per un eritema reflex circumdant, amb pruija o coïssor associats, transitòries, amb una durada d'entre 1 i 24 hores i que un cop resoltes, no deixen cap tipus de lesió residual a la pell. Aquestes favasses també són edematoses, evanescents i a vegades coalescents formant plaques. Quan aquestes lesions afecten a la dermis profunda i al teixit subcutani es manifesten com angioedema, que s'acompanya de formigueig o dolor més que de pruija i normalment es localitza a zona facial, llavis, parpelles, pavellons auditius, mans, peus, genitals, llengua, orofaringe i/o laringe. En un 50% dels casos aquestes manifestacions poden associar-se i aparèixer de manera aïllada o formant part d'una reacció sistèmica (40).

En la majoria de les ocasions, tant la urticària com l'angioedema, apareixen minuts o hores després de la presa del fàrmac. En el cas de la urticària, acostuma a desaparèixer en menys de 24 hores, tot i que poden aparèixer noves lesions durant una o dues setmanes. En cas que les lesions durin més de 24 hores o que la erupció duri molt més de dues setmanes s'hauria de considerar fer diagnòstic diferencial amb altres entitats com amb la urticària-vasculitis. L'angioedema té una resolució més lenta que la urticària (fins 72 hores).

I. Introducció

En el cas que aparegui angioedema de forma aïllada s'ha de valorar el tipus de mecanisme causant i s'hauria de fer diagnòstic diferencial amb l'angioedema per IECA, en el que la causa és l'augment local de bradicinina. Aquests pacients acostumen a presentar angioedema a nivell facial, sobretot a zona bucal (llengua i llavis), així com a la cara anterior cervical i a la via aèria superior. Tot i que normalment s'inicien durant els primers mesos des de l'inici del tractament, poden aparèixer fins 7-10 anys després (41).

- *Erupcions exantemàtiques*

És la manifestació cutània més comú de les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs (2,40). Es caracteritza per ser una erupció difusa i simètrica, de màcules eritematoses o pàpules petites i, rarament pústules o butllofes, que sovint comença al tronc o a les àrees de pressió (p.ex. a l'esquena de pacients enllitats) o al coll. Ocasionalment poden aparèixer lesions purpúriques a les extremitats inferiors. En determinats casos es descriuen com erupcions morbil·lifomes (semblants al xarampió), rubeol·lifomes o escarlatiformes per la seva semblança amb els exantemes vírics. La pruija és variable, tot i que a vegades pot ser el símptoma inicial. En un 20-40% dels casos poden acompanyar-se de febrícula, eosinofilia lleu i elevació de les proteïnes de fase aguda (42). En les formes greus, les mucoses (oral, conjuntival, nasal o ano-genital) i annexos cutanis (pèl i ungles) poden estar involucrats.

El més freqüent és que les lesions comencin aproximadament dins dels 5 a 14 dies de l'inici del tractament, però poden presentar-se abans en individus prèviament sensibilitzats. En el cas d'alguns antibiòtics, l'erupció pot aparèixer fins uns dies després d'haver acabat el tractament.

La majoria de les erupcions exantemàtiques són lleus o moderades i no causen gran morbiditat. La resolució es produeix 1-2 setmanes després de la retirada del fàrmac i sovint es pot acompanyar de descamació (42).

I. Introducció

- *Dermatitis al·lèrgica de contacte*

La dermatitis de contacte és una reacció d'hipersensibilitat retardada mediada per cèl·lules T que ocorre, habitualment, després de l'aplicació d'un fàrmac per via tòpica (43). Generalment es produeix a la zona d'aplicació del fàrmac però també es poden afectar, de manera accidental, altres localitzacions per contacte indirecte amb el fàrmac o a altres persones o pel contacte amb persones que l'han utilitzat (44). Les paraules dermatitis i èczema s'utilitzen indistintament per descriure les lesions. Quan són agudes, aquestes lesions consisteixen en plaques eritematoses, indurades i, posteriorment, descamatives. En els casos greus també poden aparèixer vesícules, butllofes, i edema a les àrees on la pell és fina (parpelles, llavis i genitals).

Quan hi ha una exposició repetida o contínua al fàrmac es pot produir una cronificació de les lesions i, en aquest cas, es presenta amb una pell seca, engruixida i amb descamació que acaba produint acantosi, hiperqueratosi, edema i infiltració cel·lular a la dermis i posteriorment liquenificació i fissures. Els canvis secundaris inclouen excoriació o impetiginització.

La presentació clínica pot variar depenent del fàrmac i de la reactivitat de l'individu, però el símptoma dominant és la picor. No obstant això, també es pot produir ardor o dolor.

Normalment, la simptomatologia es produeix a les 48-72 hores de l'aplicació del fàrmac, però a vegades es produeix abans o més tard (corticoides i neomicina) i desapareix en una o dues setmanes després de suspendre el fàrmac, tot i que a vegades pot ser molt persistent.

Els pacients amb més risc de dermatitis al·lèrgica de contacte són aquells que presenten dermatitis d'altres causes (dermatitis d'estasi, dermatitis perianal, èczema a les mans, etc.) o altres dermatosis. A vegades també es pot tractar d'una malaltia ocupacional en treballadors del medi hospitalari, treballadors de la indústria farmacèutica o veterinaris (45).

I. Introducció

Els agents responsables poden ser el principi actiu del fàrmac (anestèsics locals, AINE, neomicina, nitrofurantoïna, antihistamínics o corticoides), el vehicle (polietilenglicol, propilenglicol) o altres additius (parabens, tiomersal, perfums, etilendiamina) (42). Aquests fàrmacs responsables han anat canviant al llarg del temps, ja que alguns dels que abans s'utilitzaven freqüentment, en el moment actual estan en desús.

- *Eritema multiforme*

L'eritema multiforme és un quadre cutani autolimitat que es caracteritza per l'aparició sobtada de lesions cutànies atípiques de diverses morfologies (maculars, papulars, edematoses, vesiculosos) i lesions típiques en diana que tenen tres components: una zona fosca central o butllofa, una zona inflamatòria de color vermell fosc envoltada per un anell pàl·lid edematós i un anell exterior eritematós. Tot i que les lesions en diana són patognomòniques de l'eritema multiforme, no sempre estan presents. Quan estan presents són simètriques, localitzades al dors de les mans i dels peus i a la superfície extensora de les extremitats i s'estenen de forma centrípeta. També es pot afectar la cara, el coll, els palmells, les plantes, la superfície de flexió de les extremitats i el tronc. Normalment són lesions asimptomàtiques, però alguns pacients poden presentar pruíja i ardor. També hi pot haver afectació de la mucosa oral (fins un 70% dels pacients), ocular i/o genital i es pot veure en forma d'eritema difús de la mucosa, erosions doloroses o butllofes (46).

Normalment apareix als 3-5 dies de l'inici del fàrmac i desapareix en 2-4 setmanes, sense atròfia ni descamació, deixant una lleu hiperpigmentació postinflamatòria residual que pot durar mesos (42).

S'ha estimat que els fàrmacs indueixen aquest quadre en menys del 10 per cent dels casos. Els fàrmacs més freqüentment implicats són els AINE, les sulfonamides, els anticonvulsius i els antibiòtics (47). Aproximadament el 90% dels casos es deuen a infeccions (bacterianes, víriques o fúngiques) i el virus herpes simple és el

I. Introducció

més freqüentment identificat (48). Una altra causa important, sobretot en nens, és el *Mycoplasma pneumoniae* (49).

Reaccions cutànies greus

Es tracta de diferents entitats que produeixen erupcions cutànies greus per reacció a fàrmacs i que es coneixen amb el nom de SCAR (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*). Són molt poc freqüents i tenen una elevada morbimortalitat. A Europa, l'any 1988, es va crear un grup de treball que actualment s'anomena RegiSCAR i del que formen part al·lergòlegs, dermatòlegs, epidemiòlegs, genetistes, immunòlegs i farmacòlegs d'Àustria, França, Alemanya, Israel, Itàlia i els Països Baixos. Té per objectiu reduir la càrrega mèdica i econòmica de les reaccions adverses cutànies greus en la salut pública i millorar la seguretat a l'hora d'utilitzar fàrmacs. Per això han creat una xarxa científica de persones interessades en les SCAR (SSJ/NET, DRESS i PEAG) per dur a terme un registre multinacional de casos (per contribuir a la farmacovigilància) i recollir mostres biològiques per a l'estudi dels mecanismes patogènics (i antecedents genètics) d'aquestes malalties.

A continuació es descriuen les diferents entitats que formen part de les SCAR:

- *Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) i Necròlisi epidèrmica tòxica (NET)*

La SSJ i la NET són reaccions mucocutànies rares (1-2 casos per milió d'habitants a l'any) (50), agudes, greus i episòdiques que impliquen el mateix procés patològic, però difereixen en la gravetat, en base al percentatge de superfície corporal que es veu afectada amb butllofes i erosions. Es caracteritzen per febre, una extensa necrosi i despreniment de l'epidermis.

La SSJ representa els casos menys greus, on hi ha un despreniment epidèrmic de fins al 10% de la superfície corporal. Les mucoses es veuen afectades en més del 90% dels pacients, generalment en 2 o més zones diferents (ocular, genital i oral). A la NET, que implica els casos més greus, hi ha afectació de més del 30% de la superfície corporal, i com a la SSJ hi ha afectació de mucoses en més del 90% dels

I. Introducció

pacients. Hi ha una sèrie de pacients que presenten despreniment del 10-30% de la superfície corporal (síndrome de solapament SSJ/NET).

La simptomatologia cutània pot anar precedida de pròdroms. La febre, que sovint és superior a 39°C i la simptomatologia de refredat de vies altes apareixen entre 1 i 3 dies abans de les lesions mucocutànies (51). Altres pròdroms poden ser fotofòbia, pruija o coïssor conjuntival i odinofàgia. El malestar general, les miàlgies i les artràlgies acostumen a estar sempre presents.

Els símptomes que poden fer pensar que s'està davant d'una SSJ/NET són: febre >38°C, mucositis, erupció dolorosa, sensibilitat a la pell, i butllofes. En alguns pacients pot haver una erupció exantemàtica (51,52).

Les lesions cutànies comencen amb màcules eritematoses coalescents amb el centre purpúric. En molts casos pot haver eritema difús, dolor i sensibilitat cutània (53). Aquestes lesions comencen a la cara i al tòrax i posteriorment s'estenen a altres àrees simètricament. El cuir pilós normalment no està afectat, i els palmells i les plantes, rarament. Poden haver lesions en diana atípiques amb centre fosc. A mesura que avança la malaltia es formen vesícules i butllofes i és la confluència de les vesícules el que produeix el despreniment cutani.

El pronòstic de cada pacient es pot avaluar mitjançant un sistema de puntuació anomenat SCORTEN basat en set variables clíniques i de laboratori (edat, malignitat, superfície corporal afectada, taquicàrdia, urea, glucosa i bicarbonat sèric) (54).

La taxa de mortalitat a l'any de la reacció és al voltant del 30% (24% a la SSJ i 49% a la NET) (55). No hi ha tractaments amb beneficis comprovats, però algunes revisions han suggerit que la mortalitat es redueix si s'ingressa al pacient a una unitat especialitzada amb cures de suport agressives (56). La sepsi, el distrès respiratori agut i la fallida multiorgànica són les causes més comuns de mort hospitalària.

I. Introducció

En el 70% dels casos, aquestes dues entitats, són induïdes per fàrmacs (50). Sembla que el risc està limitat a les primeres vuit setmanes de tractament i és poc probable que els fàrmacs utilitzats des de fa més temps siguin la causa.

A l'estudi EuroSCAR (57) es van incloure 379 casos de SSJ i NET i 1505 controls i van objectivar que l'al·lopurinol, els anticonvulsius aromàtics, les sulfonamides antibacterianes, la lamotrigina, la nevirapina i els oxicams eren els fàrmacs que estaven implicats amb més freqüència. En el cas dels nens, són les sulfonamides antibacterianes, el fenobarbital, la carbamazepina, la lamotrigina (58). El paracetamol també està descrit com a possible causa (59).

- *Síndrome d'hipersensibilitat sistèmica induïda per fàrmacs o síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*

La síndrome DRESS és una reacció rara i potencialment mortal que es presenta amb erupció de la pell, alteracions hematològiques (eosinofília, limfocitosi atípica, etc.), limfadenopatia i afectació d'òrgans interns (fetge, ronyó, pulmó, etc.) (60).

El període de latència és fins a 2 mesos, però el més habitual és que les diferents manifestacions clíniques apareguin entre les 2 i les 6 setmanes després d'haver iniciat el fàrmac (61).

La incidència d'aquesta síndrome és desconeguda. Un estudi prospectiu de set anys en la població general de l'Índia Occidental va estimar una incidència anual de 0,9/100.000 (62). Es pot produir en nens però la majoria dels casos ocorren en adults, sense preferències pel gènere (63). La freqüència varia segons el tipus de fàrmac i l'estat immunitari del pacient. Entre 1-5/10.000 pacients exposats a anticonvulsius (carbamazepina i fenitoïna) i molt més elevada entre els pacients que prenen lamotrigina (1/300 adults i 1/100 nens exposats) (64,65). A Japó, la incidència de DRESS ha augmentat de 5/1.000.000 entre 1991-2000 a 10/1.000.000 de persones i any entre 2001-2009 (66). Es creu que aquest augment podria ser degut a que es coneix millor la malaltia i, per tant, es diagnostica amb més freqüència.

I. Introducció

Els fàrmacs que més sovint es veuen implicats en la síndrome DRESS són els anticonvulsius (carbamazepina, lamotrigina, fenitoïna i fenobarbital), l'al·lopurinol i les sulfonamides (dapsona i sulfasalazina) (67,68). També s'ha associat amb altres fàrmacs com minociclina, vancomicina, raltegravir (69), vemurafenib (70), imipenem i contrastos iodats (71). Un dels darrers fàrmacs implicats ha estat el fàrmac antipsicòtic olanzapina. El mes de maig de 2016, la FDA (*Food and Drug Administration*) dels EUA va advertir de la possibilitat que aquest fàrmac produís DRESS, ja que hi havia reportats 23 casos des de l'any 1996 (72).

La immunosupressió podria predisposar als individus a desenvolupar aquesta reacció, especialment si va acompanyat per una infecció primària o una reactivació del virus herpes humà tipus 6 (VHH-6) (73-75).

La síndrome DRESS sovint inicia el quadre amb pròdroms com són la pruija cutània i la febre (38-40°C). La febre pot començar bastants dies abans de que aparegui l'erupció cutània (60) i pot durar setmanes. L'afectació cutània es pot manifestar de diverses formes però la més comú és l'erupció morbil·liforme que es caracteritza per ser difusa, pruriginosa, macular i ocasionalment com un exantema eritrodèrmic. Normalment afecta a la cara, la part superior del tronc, les extremitats superiors i després les inferiors i pot arribar a ser infiltrant i indurada amb edema associat. Es poden associar vesícules, butllofes, plaques atípiques i púrpura (67). També hi poden haver pústules (67). L'erupció pot progressar i afectar a pràcticament tota la superfície cutània produint una dermatitis exfoliativa o una eritrodèrmia que pot estar associada amb afectació de la mucosa (quilitis, erosions, faringe eritematosa i hipertròfia d'amígdals). A la meitat dels casos apareix edema facial (68), sobretot a la regió periorbitària i al centre de la cara, que acostuma a ser simètric, persistent i s'associa amb eritema. L'erupció evoluciona mostrant una aparença més violàcia amb descamació difusa. Aquestes característiques clíniques poden persistir durant setmanes o mesos després de suspendre el fàrmac. El temps mig de recuperació és de 6 a 9 mesos (63). L'afectació cutània és suggestiva de síndrome DRESS quan afecta el 50% de la

I. Introducció

superfície corporal i /o inclou 2 o més dels següents: edema facial, lesions infiltrades, descamació o púrpura.

Els símptomes sistèmics inclouen febre, malestar general, limfadenopatia (limfadenopatia difusa en el 30-60%) i símptomes relacionats amb l'afectació visceral. Hi ha determinats fàrmacs que tenen predilecció per l'afectació d'un òrgan en concret (60).

En relació a les alteracions del laboratori, hi pot haver leucocitosi amb eosinofília superior a 700/uL (50-90% dels casos), limfòcits atípics (30-70% dels casos), augment d'alanina aminotransferasa sèrica (ALT) (fins al 80% dels casos) i infecció per VHH-6.

El fetge és la víscera que s'afecta amb major freqüència (63) i la manifestació més comú és l'hepatitis asimptomàtica, tot i que també hi pot haver hepatomegàlia asimptomàtica i icterícia. Els fàrmacs que més sovint estan involucrats en les manifestacions hepàtiques són la fenitoïna, la minociclina i la dapsona. La implicació renal es manifesta com nefritis intersticial aguda i es produeix, sobretot, per l'al·lopurinol (76). Els pacients amb malaltia renal prèvia o d'edat avançada tenen un risc més elevat de presentar complicacions renals (77). L'afectació pulmonar es presenta amb símptomes inespecífics (tos, taquipnea i dispnea) que poden ser secundaris a diverses causes: funció pulmonar alterada, pneumonitis intersticial aguda, pneumònia intersticial limfocítica, pleuritis i síndrome del destret respiratori agut) (78). També es poden veure implicats altres òrgans com el cor (miocarditis eosinofílica, pericarditis), el tracte gastrointestinal (diarrea, sagnat), pàncrees (pancreatitis), tiroides (tiroiditis autoimmune), cervell (encefalitis, meningitis) i altres òrgans (63).

- *Pustulosi exantemàtica aguda generalitzada (PEAG)*

La pustulosi exantemàtica aguda generalitzada (PEAG) és una erupció rara, aguda i caracteritzada per l'aparició de nombroses pústules petites, estèrils i no fol·liculars sobre una zona d'eritema edematós. Acostuma a anar acompanyat de febre i leucocitosi. Normalment comença a la cara o a zones intertriginoses i s'estén al

I. Introducció

tronc i a les extremitats amb una distribució difusa o irregular. L'erupció es desenvolupa en qüestió d'hores o dies després de l'exposició al fàrmac i es resol espontàniament en una o dues setmanes després de la interrupció del tractament (79).

La incidència és d'entre 1 i 5 casos/milió/any i aproximadament el 90% dels casos són induïts per fàrmacs. Els que més freqüentment es veuen implicats són els antibiòtics (aminopenicil·lines i macròlids), el diltiazem i els antimalàrics (80,81).

- *Erupció ampul·lar fixa generalitzada*

L'erupció ampul·lar fixa generalitzada (EAFG) es considera que és una forma d'exantema fix medicamentós que es caracteritza per lesions ampul·lars i erosions generalitzades que afecten a tot el cos. No deixa hiperpigmentació, al contrari que l'exantema fix, i es presenta com plaques eritematoses grans, doloroses, simètriques, ben delimitades a aixelles, pubis, àrea interglútia i engonals. També pot acompanyar-se de símptomes sistèmics com malestar general, febre, artràlgies i nàusees. En algunes ocasions, a causa de la gran afectació cutània i fins i tot de les mucoses, pot ser difícil diferenciar-la del SSJ/NET (82).

La taula 4 mostra un resum de les característiques clíniques i de laboratori que presenten les diferents reaccions cutànies greus.

I. Introducció

Taula 4. Resum comparatiu de les SCAR (83)

Clínica	SSJ/NET	EAFG	PEAG	DRESS
Temps de latència entre presa fàrmac i inici reacció	1-3 setmanes	1 setmana	Pocs dies	2-6 setmanes
Durada típica de la reacció	1-3 setmanes	1-2 setmanes	1 setmana	Moltes setmanes
Febre	+++	(+)	+++	+++
Edema facial	-	-	++	+++
Pústules	-	-	+++	+
Butllofes	+++	+++	+*	+*
Lesions en diana	+++	-	+/-	+/-
Afectació de mucosa	+++	+/-	+/-	+/-
Adenopaties	-	-	+	+++
Hepatitis	++	-	++	+++
Afectació d'altres òrgans	++***	-	+	+++**
Neutròfils	↓	↓	↑↑↑	(↑)
Eosinòfils	-	-	↑	↑↑↑
Limfòcits atípics	-	-	-	+

*Butllofes de tensió; **Pneumònia intersticial, nefritis intersticial; ***Necrosi traqueobronquial, nefritis tubular
 SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson; NET: Necròlisi epidèrmica tòxica; EAFG: erupció ampul·lar fixa generalitzada; PEAG: pustulosi exantemàtica aguda generalitzada; DRESS: Síndrome d'hipersensibilitat sistèmica induïda per fàrmacs

2.4. Diagnòstic de l'al·lèrgia a fàrmacs

L'estudi diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs és important, tant per descartar la sospita com per confirmar l'al·lèrgia. Quan es descarta al·lèrgia a fàrmacs, el pacient té la possibilitat de tornar a utilitzar totes aquelles opcions farmacoterapèutiques que precisi, sense restriccions, des del punt de vista al·lèrgològic; i això és un avantatge, ja que, probablement pugui resoldre abans i de manera més senzilla aquelles situacions relacionades amb la salut que requereixen l'ús d'aquests fàrmacs, ja sigui a nivell terapèutic com diagnòstic. En el cas que es confirmi l'al·lèrgia, és de gran ajuda per establir les millors opcions alternatives de tractament i les mesures preventives adequades.

L'estudi diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs és complex i es basa en la història clínica i en el resultat de les proves complementàries (*in vitro*, i principalment *in vivo* en el propi pacient).

Història clínica

La història clínica ha de contenir informació molt precisa i detallada:

- Del pacient: gènere, edat, motiu de la consulta, antecedents familiars d'interès, d'atòpia i d'al·lèrgia a fàrmacs, antecedents personals (professió i ocupacions), hàbits tòxics, antecedents patològics, d'al·lèrgia a fàrmacs, a aliments i d'atòpia i tractaments actuals.
- Del fàrmac: nom comercial, motiu de la presa/prescripció, via d'administració, dosis preses, temps de latència des de la primera dosi fins l'inici de la simptomatologia i temps de latència des de la darrera dosi fins l'inici de la simptomatologia, reaccions prèvies amb aquest fàrmac o amb fàrmacs relacionats.
- De la reacció: data, edat en que va presentar la reacció, simptomatologia (òrgans/sistemes afectats i descripció de les lesions cutànies), la relació de fàrmacs administrats conjuntament, possibles factors concomitants (aliments,

I. Introducció

infecció...), conducta duta a terme (Servei d'urgències del CUAP/hospital), dades mèdiques objectives en relació a la reacció (informes mèdics), tractament administrat per revertir la reacció o simplement discontinuació del fàrmac, evolució de la reacció i administració posterior del fàrmac sospitós o d'altres fàrmacs relacionats.

Demoly *et al* (84) van elaborar un qüestionari amb la informació necessària que es recomana obtenir quan es valora a un pacient amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs.

Un cop obtinguda la informació de la història clínica, i valorada, s'informa al pacient de quin és l'estudi diagnòstic indicat i dels riscos que aquest pot comportar. És fonamental que el pacient, una vegada hagi entès les explicacions i hagi fet les preguntes que consideri pertinents, signi el consentiment informat ja que, d'aquesta manera, autoritza la realització de l'estudi. En funció dels fàrmacs i de la clínica presentada es plantegen diferents proves diagnòstiques tant *in vitro* com *in vivo*.

Proves *in vitro*

Aquests tipus de proves no tenen cap risc per al pacient, encara que la majoria d'elles, no disposen d'una sensibilitat alta i no estan estandarditzades. S'utilitzen depenent del tipus de fàrmac i de la reacció que s'hagi presentat.

La quantificació de la **IgE específica** està indicada en els casos de reaccions immediates, però només està disponible comercialment per un nombre molt limitat de fàrmacs (penicil·loil V, penicil·loil G, amoxicil·lina, ampil·lina, cefaclor, insulina, clorhexidina, protamina i tiopental) (85). Una de les tècniques més utilitzada per a la seva determinació és l'enzimimmunoanàlisi *ImmunoCAP® System FEIA* (Thermo SCIENTIFIC, Phadia, Uppsala, Suècia) que es basa en la detecció de complexos conjugat fàrmac-proteïna-anticòs (85).

En el cas que hi hagi una reacció sospitosa d'anafilaxi, les concentracions d'**histamina en sang i/o orina** i la de **triptasa sèrica** en mostres obtingudes en el curs de la reacció contribueixen a confirmar el diagnòstic. Quan es produeix una anafilaxi es detecta un augment de la triptasa als 15-30 minuts de l'inici dels

I. Introducció

símptomes, arriba als màxims als 60-120 minuts, i posteriorment torna a nivells basals a les 12-24 hores de la reacció. Per això es recomana fer 3 determinacions: al moment de la reacció, dos hores després de l'inici dels símptomes i a les 24 hores. Es consideren valors elevats de triptasa sèrica total quan la concentració és superior a 11,5 ng/mL, si la triptasa basal és inferior a aquests valors. L'elevació d'almenys 2 vegades el valor basal de la triptasa, tot i que no sigui superior a aquesta xifra, també és indicatiu d'anafilaxi (86). La histamina en plasma només es manté elevada uns minuts després de la reacció, per això la seva determinació s'efectua 5-10 minuts després de l'inici dels símptomes. Els valors es consideren normals quan són ≤ 1 ng/mL. També es pot quantificar l'acil-histamina en orina a les 6 i a les 24 hores de la reacció i es consideren normals, els valors < 50 ng/mL.

En determinats casos, i en funció del tipus de reacció, es porten a terme proves cel·lulars com el **test d'activació de basòfils (TAB)** i el **test de transformació limfocitària (TTL)**. Són proves en les que les cèl·lules del pacient són estimulades amb un al·lergen, amb unes condicions adequades, i s'observa una resposta biològica. El TAB s'utilitza per reaccions immediates i el TTL per reaccions no immediates, però no són proves que s'utilitzin en la pràctica clínica habitual i no estan estandarditzades.

Proves *in vivo*

Inclouen les **proves cutànies (intraepidèrmiques o prick test i intradèrmiques)**, les **proves epicutànies** i les **proves d'exposició controlada** al fàrmac. La indicació d'aquestes proves depèn del mecanisme fisiopatològic sospitat de la reacció d'hipersensibilitat.

En el cas de les reaccions d'hipersensibilitat immediata es recomana realitzar proves cutànies com a cribratge inicial, ja que són simples, ràpides, de baix cost i tenen una alta especificitat, si s'utilitzen les concentracions adequades. En primer lloc s'efectuen proves intraepidèrmiques, i si aquestes són negatives es realitzen proves intradèrmiques, ja que aquestes tenen una millor sensibilitat. Es considera que la sensibilitat i els valors predictius són bons per determinats fàrmacs

I. Introducció

(antibiòtics β -lactàmics, agents blocadors neuromusculars, sals de platí i heparines) però de moderada a baixa, per a la resta de fàrmacs (6).

En el cas de reaccions d'hipersensibilitat retardada, les proves epicutànies i/o les proves intradèrmiques amb lectura retardada (normalment 24-48 hores, però en determinats fàrmacs fins a 7-10 dies) són les que s'han mostrat més útils per al diagnòstic, malgrat que no estan estandarditzades per un gran nombre de fàrmacs.

La prova d'exposició controlada és la única prova que permet confirmar la hipersensibilitat o la tolerància al fàrmac sospitat i/o a fàrmacs alternatius, per tant es considera que és el *gold standard*. Es basa en l'administració controlada de dosis creixents d'un fàrmac per tal de diagnosticar, confirmar o descartar al·lèrgia a aquest. A l'hora de programar aquesta prova, s'ha de tenir en compte una sèrie de factors: el risc/benefici de la prova, l'estat de salut del pacient, la utilització de fàrmacs que poden interferir en el moment de fer les proves i la via d'administració del fàrmac implicat, per tal d'administrar-lo per la mateixa via. Els fàrmacs s'administren a dosis creixents fins arribar a la dosi terapèutica habitual, amb un interval de 30-60 minuts entre dosis, sempre que la tolerància sigui bona. Un cop administrades totes les dosis, el pacient s'ha de mantenir en observació durant 90 o 120 minuts. Es recomana individualitzar els casos, tenint en compte el fàrmac a estudiar i la reacció que s'ha presentat prèviament.

Aquestes proves s'han de dur a terme a una zona hospitalària on hi hagi la infraestructura necessària per la realització de la prova, per al control del pacient (p. ex. espiròmetre i esfigmomanòmetre), per al tractament d'una possible reacció i per proporcionar comoditat al pacient durant el temps que duri la prova. A més a més, s'han de realitzar per personal altament experimentat, tant en la seva realització com en el control del pacient i tractament d'una possible reacció, i sempre, sota la supervisió de l'al·lèrgòleg.

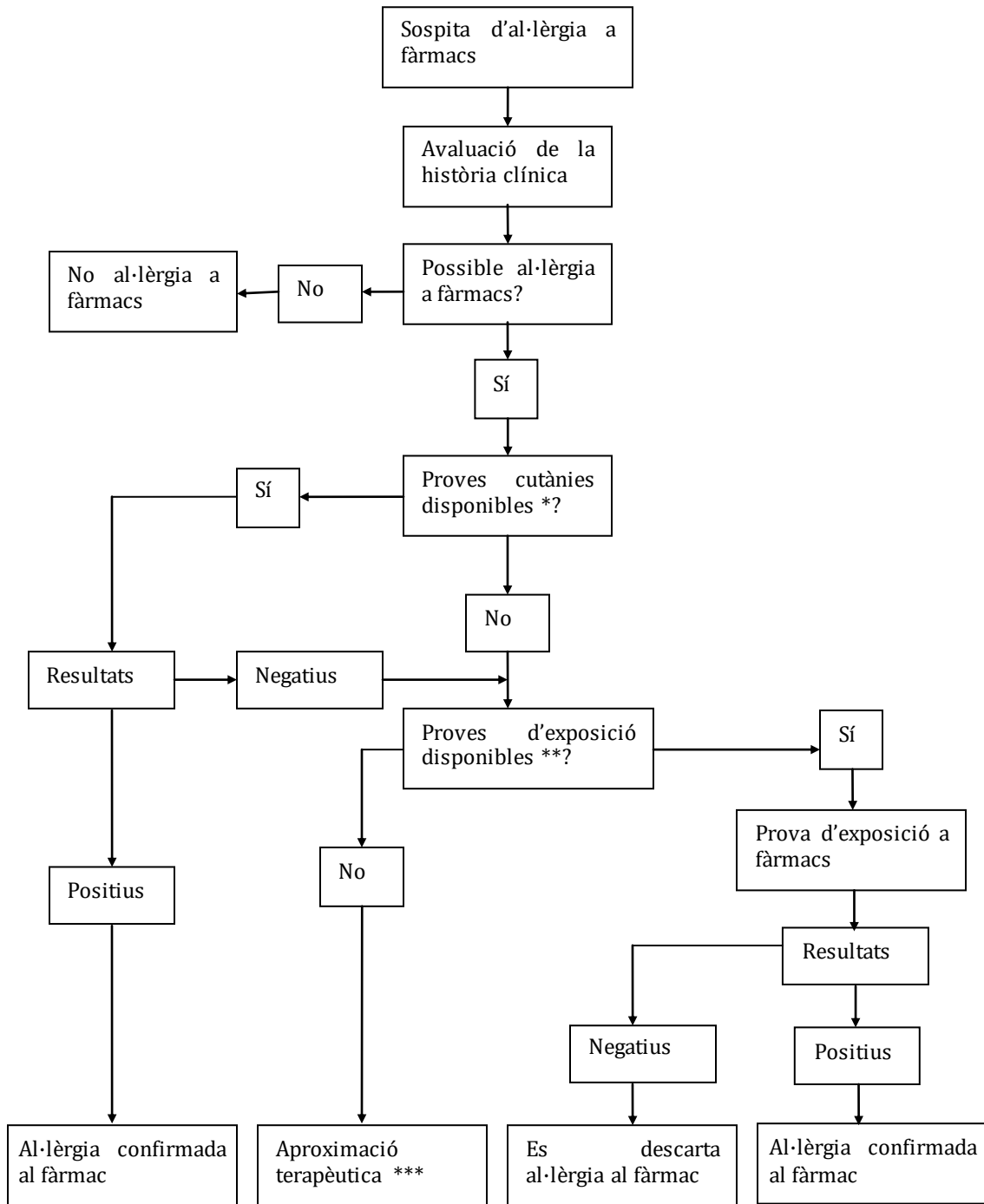
El risc que comporta dur a terme aquesta prova és que es produeixi una reacció d'hipersensibilitat que pugui arribar a ser greu, i en alguns casos, fins i tot potencialment mortal.

I. Introducció

Està contraindicada en gestants, pacients d'alt risc per altres malalties (infecció aguda, asma mal controlat, malalties cardíques, etc.), pacients amb reaccions greus (anafilaxi greu, DRESS, SSJ/NET, AGEP, EAFG, etc.) i pacients amb reaccions hematològiques (anèmia, leucopènia i/o trombocitopènia hemolítica).

A la figura 4 es mostra l'algoritme diagnòstic de l'al·lèrgia a fàrmacs que recomana dur a terme l'*International Consensus on Drug Allergy* (6)

I. Introducció



*Les proves actualment disponibles no tenen sensibilitat; **En absència de contraindicacions; ***Si no existeix alternativa la reexposició al fàrmac es pot fer sota estreta vigilància, utilitzant premedicació i/o mitjançant dessensibilització

Figura 4. Algoritme diagnòstic de l'al·lèrgia a fàrmacs (6)

2.5. Fàrmacs més freqüentment implicats a les reaccions al·lèrgiques

2.5.1. Antibiótics β -lactàmics

Els antibiótics β -lactàmics són la família més nombrosa d'antimicrobians i la més utilitzada a la pràctica clínica (87). El seu mecanisme d'acció consisteix en la inhibició de la síntesi de la paret bacteriana i en la inducció de l'autòlisi bacteriana. Són antibiótics d'activitat bactericida lenta, relativament independent de la concentració plasmàtica i que, en general, tenen poca toxicitat per l'organisme. L'espectre dels BL inclou bacteris grampositius, gramnegatius i espiroquetes, tot i que l'aparició de resistències limita el seu ús i la seva eficàcia en determinades situacions (88).

Les reaccions al·lèrgiques a aquests antibiótics són la causa més freqüent de reaccions adverses a fàrmacs mediades per un mecanisme immunitari (89,90). D'aquests, la penicil·lina és el grup més implicat i millor estudiat, sobretot pel seu elevat consum i per l'estabilitat química dels conjugats que es generen (91).

Els antibiótics β -lactàmics es classifiquen en funció de la seva estructura química en dos classes majors, les penicil·lines i les cefalosporines, i en quatre classes menors, els carbapenems, els monobactams, les cefemicines i els inhibidors de la β -lactamassa (clavams, sulbactam, tazobactam) (Figura 5).

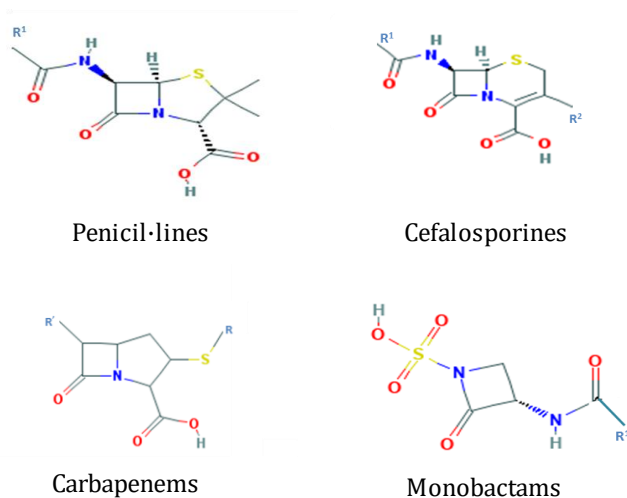


Figura 5. Estructura química dels antibiótics β -lactàmics

I. Introducció

L'estructura química general dels antibiòtics β -lactàmics consisteix en un anell β -lactàmic comú de quatre carbonis, que dona nom al grup. Les penicil·lines, a més a més, tenen un anell tiazolidínic de cinc carbonis; les cefalosporines, un anell de dihidrotiazina de sis carbonis i els carbapenems, un anell de cinc carbonis. Els monobactams només tenen l'anell β -lactàmic. Tots els antibiòtics β -lactàmics, excepte els clavams, tenen com a mínim una cadena lateral, que és la que dona la diferència als grups. Les cefalosporines i els carbapenems en tenen dues. És important saber quins són els grups que tenen les cadenes laterals idèntiques ja que la reactivitat encreuada es duplica quan es comparteix la mateixa cadena lateral (92). A les taules 5 i 6 es descriu la classificació de les penicil·lines i les cefalosporines i a la taula 7 es mostren els antibiòtics β -lactàmics que comparteixen la mateixa cadena lateral o una molt semblant (93).

Taula 5. Classificació de les penicil·lines

Grup	Tipus de penicil·lina
Naturals	Penicil·lina G Penicil·lina V
Aminopenicil·lines	Amoxicil·lina Ampicil·lina Bacampicil·lina
Antiestafilocòcciques o resistents a la penicil·lasa	Meticil·lina Cloxacil·lina Dicloxacil·lina
Carboxipenicil·lines o antipseudomones	Carbenicil·lina Ticarcil·lina
Ureidopenicil·lines	Azlocil·lina Mezlocil·lina Piperacil·lina
Altres	Amdinocil·lina Temocil·lina

I. Introducció

Tabla 6. Classificació de les cefalosporines

Primera generació	Segona generació	Tercera generació	Quarta generació	Cinquena generació
Cefadroxil Cefalexina Cefaloridina Cefalotina Cefapirina Cefatrizina Cefazolina Cefradina	Cefaclor Cefamandol Cefmetazol Cefminox Cefonicid Ceforanida Cefotetan Cefotiam Cefoxitina Cefprozil Cefuroxima Cefuroxima axetil Loracarbef	Cefdinir Cefditorèn Cefetamet pivoxil Cefixima Cefodizima Cefoperazona Cefotaxima Cefpodoxima proxetil Ceftizoxima Cefpiramida Cefsulodina Ceftazidima Ceftibutèn Ceftriaxona	Cefepima Cefpiroma	Ceftobiprol Ceftarolina

Tabla 7. Antibiòtics β -lactàmics que comparteixen la mateixa cadena lateral o una cadena lateral molt similar

Penicil·lins	Cefalosporines (generació)
Amoxicil·lina	Cefadroxil, Cefalexina i Cefatrizina (1a), Cefprozil (2a)
Ampicil·lina	Cefalexina i Cefadina (1a), Loracarbef i cefaclor (2a)
Piperacil·lina	Cefoperazona (3a)
Benzilpenicil·lina	Cefalotina, Cefamandol i Cefaloridina (1a)
Cefalosporines	
Ceftriaxona	Cefditorèn, Cefodizima, Cefotaxima, Cefpodoxima, Ceftazidima i Ceftizoxima (3a) i Cefepima (4a)
Cefoxitina	Cefalotina i Cefaloridina ⁹ 1 (1a), Cefuroxima (2a)
Cefamandol	Cefonicid, Cefotetam (2a)
Monobactam	
Aztreonam	Ceftazidima (3a)

I. Introducció

Els antibiòtics β -lactàmics, en el context d'una reacció immunitària, es consideren haptens. L'anell β -lactàmic és molt inestable i quan està en solució s'obre i té la capacitat d'unir-se a proteïnes (Figura 6). D'aquesta manera es forma el determinant antigènic benzilpenicil·loil (BPO), que es considera que és el determinant antigènic major. També es formen altres determinants menors (benzilpeniloat sòdic), responsables d'algunes reaccions d'hipersensibilitat i en altres casos, es formen anticossos contra la cadena lateral de les aminopenicil·lines o cefalosporines i que produeixen, generalment, reaccions selectives a un antibiòtic β -lactàmic (o als que comparteixen cadena lateral). Alguns estudis amb producció d'anticossos monoclonals enfront amoxicil·lina han demostrat que l'estructura de la cadena lateral és la que indueix la major part dels anticossos però que per a que existeixi un reconeixement òptim es necessiten altres estructures dels antibiòtics. Els patrons de reconeixement d'aquests anticossos (Ac) es poden agrupar en: Ac selectius enfront la cadena lateral de l'amoxicil·lina, Ac que reconeixen de forma selectiva la cadena lateral de l'amoxicil·lina però necessiten gran part de la regió nuclear de la molècula per tenir un reconeixement òptim, Ac que reconeixen la cadena lateral de l'amoxicil·lina amb reactivitat encreuada amb la d'altres penicil·lines i cefalosporines i Ac que reconeixen la regió nuclear de l'antibiòtic, amb el que es produeix una reactivitat encreuada entre els diferents betalactàmics (94,95).

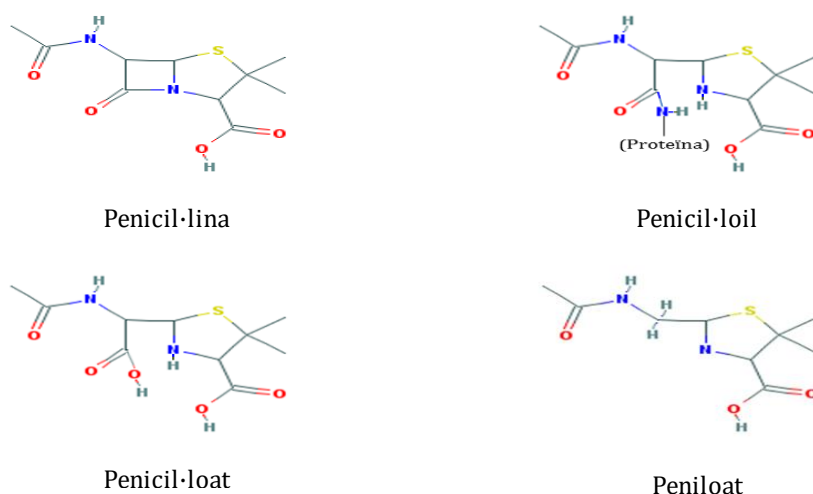


Figura 6. Determinants antigènics de la penicil·lina

I. Introducció

Així doncs, els antibiòtics β -lactàmics poden produir diferents tipus de reaccions en funció de quin sigui el determinant antigènic implicat:

- Reaccions selectives a un antibiòtic β -lactàmic amb bona tolerància a la presa d'altres antibiòtics β -lactàmics.
- Reaccions a grups d'antibiòtics β -lactàmics amb idèntica cadena lateral (Taula 7).
- Reaccions a l'anell β -lactàmic comú: reacció amb benzilpenicil·lina i altres antibiòtics β -lactàmics diferents.

A la figura 7 es mostra l'estructura química d'algunes penicil·lines i cefalosporines d'ús freqüent i que són rellevants per l'estudi de la reactivitat encreuada.

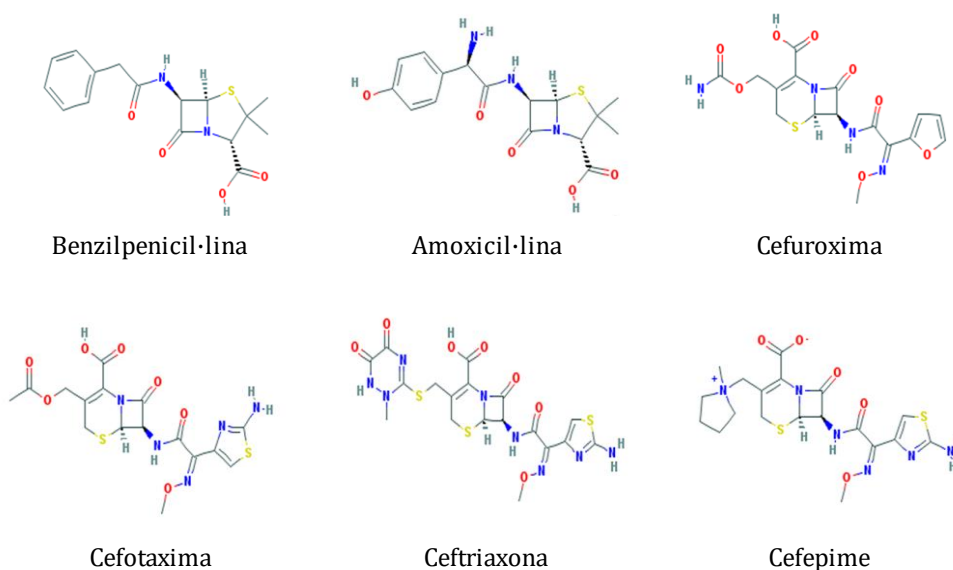


Figura 7. Estructura química d'algunes de les penicil·lines i cefalosporines més emprades

Diagnòstic

L'estudi diagnòstic en cas de sospita d'al·lèrgia a algun antibiòtic β -lactàmic s'inicia amb la història clínica. El tipus de prova diagnòstica i la indicació de dur-la a terme dependrà de la reacció que s'hagi presentat.

Quant a les proves *in vitro*, la *European Network on Drug Allergy* (ENDA) recomana, per raons de seguretat, realitzar la determinació de la IgE específica enfront als determinants antigènics de la penicil·lina (penicil·loil G, penicil·loil V, amoxicil·lina, ampil·lina) i/o de les cefalosporines (cefaclor) en pacients amb història clínica de reacció immediata amb penicil·lina i/o cefalosporines, a més a més de les proves cutànies (96). Segons Blanca *et al* (85), la tècnica del CAP-FEIA (dependent de la clínica i el resultat de les proves cutànies) presenta una sensibilitat del 12,5%-25% i una especificitat del 83,3%-100% en els antibiòtics β -lactàmics. En casos d'anafilaxi greu mostra una major sensibilitat i especificitat, i un valor predictiu positiu (VPP) del 100% (97). Alguns estudis també observen que la positivitat es modifica segons el temps transcorregut des de la reacció. A l'estudi de Fernández *et al* (98) el percentatge de positivitats en pacients al·lèrgics a penicil·lines era d'un 22% el primer any, d'un 9,8% als 2 anys, d'un 4,9% als tres anys i del 2,4% als 4 anys d'haver presentat la reacció. Per altra banda també es pot utilitzar el test d'activació de basòfils (TAB) que és una tècnica que es basa en la mesura, per citometria de flux, del marcador CD63 als basòfils circulants. Aquesta molècula d'activació apareix després de la incubació dels basòfils de sang perifèrica amb el fàrmac i altres al·lèrgens *in vitro*. És una tècnica que no està totalment estandarditzada i no té un ús rutinari. Alguns estudis han analitzat el valor del test en estudis de reaccions d'hipersensibilitat amb antibiòtics β -lactàmics i s'objectiva una sensibilitat del 49% i una especificitat del 93% (99,100). L'estudi de Sanz *et al* (99) aporta també un VPP del 18,9% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 98,4%. En relació a la negativització del TAB utilitzant benzilpenicil·lina i amoxicil·lina i valorats conjuntament, el 87,8% dels resultats eren negatius després d'un any, augmentant a un 95% als 2 anys i un 97,6% als 3 anys,

I. Introducció

percentatge que es mantenia als quatre anys. En funció de l'haptè, l'amoxicil·lina es negativitzava més ràpidament que la benzilpenicil·lina (98). El TAB permet fer proves simultànies segures de diferents compostos i, a més a més, és un reflex més pròxim de les reaccions *in vivo* (101).

Quant a les proves *in vivo*, es recomana realitzar proves cutànies (iniciar amb el prick test. i si és negatiu, seguir amb les proves intradèrmiques) amb els determinants antigènics de la penicil·lina (Benzilpenicil·loil-Polilisina (PPL) i *Minor Determinant* (MD)), penicil·lina G, amoxicil·lina, i amb els antibiòtics β -lactàmics sospitosos d'haver causat la reacció, així com amb altres alternatius, que es prevegin que puguin ser ben tolerats pel pacient. Una bateria diagnòstica d'ús comú és la formada per PPL, MD, penicil·lina G, amoxicil·lina, àcid clavulànic i cefuroxima. En cas de reacció no immediata, s'aconsella realitzar lectura retardada a les 24-48 hores. Aquestes proves tenen una sensibilitat que depèn del fàrmac que ha produït la reacció i del tipus de reacció que s'ha presentat. En el cas de les reaccions immediates, la sensibilitat és del 70% i en les no immediates, és més baixa (102,103). Tanmateix, les proves cutànies perden sensibilitat amb el pas dels anys. Blanca *et al* (104) van valorar l'evolució natural de les proves cutànies al cap de 5 anys de la reacció. Si els pacients havien presentat proves positives de forma selectiva a amoxicil·lina i/o ampil·lina, aquestes als 5 anys eren negatives en el 100% dels casos, mentre que si els pacients presentaven proves positives també a altres determinants (PPL i/o MDM (mescla de determinants menors)), es negativitzaven al cap dels cinc anys en el 50% dels casos. Per tant, en els pacients amb proves cutànies negatives és recomanable dur a terme proves d'exposició controlada ja que aquesta serà la forma de comprovar que el pacient presenta bona tolerància a l'administració del fàrmac (102,105-108). En determinades reaccions no immediates, com per exemple a les reaccions cutànies greus, es poden dur a terme proves epicutànies, però la sensibilitat és baixa i molt variable depenent dels estudis i el tipus de reacció (93).

2.5.2. Antiinflamatoris no esteroïdals

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són un grup heterogeni de fàrmacs que pertanyen a diferents grups químics (Taula 8) i que tenen efectes antiinflamatoris, analgèsics, antipirètics i, alguns d'ells, inhibitoris de la funció plaquetària. El mecanisme d'acció comú és la inhibició de l'enzim ciclooxigenasa (COX), enzim que intervé en el metabolisme de l'àcid araquidònic a través de la via de les prostaglandines (Figura 8). S'han caracteritzat 2 isoformes de la COX, COX-1 i COX-2, codificades per 2 gens diferents (109). La COX-1 està present a totes les cèl·lules en condicions fisiològiques. La COX-2 és la forma induïble de la COX, està associada amb la inflamació i pot ser induïda a cèl·lules endotelials, macròfags, fibroblasts sinovials, cèl·lules del múscul llis, cèl·lules de la granulosa ovàrica i neurones, per múltiples agents com: citocines, mitògens i endotoxines. S'ha descobert l'existència d'una altra isoforma, la COX-3, però es desconeix el paper a la patogènia d'aquest tipus de reaccions (110).

Taula 8. Classificació per grups químics dels AINE actualment comercialitzats

1. Salicilats: àcid acetilsalicílic, acetilsalicilat de lisina.
2. Derivats indolacètics: indometacina.
3. Derivats arilacètics: aceclofenac, diclofenac, nabumetona, ketorolac.
4. Derivats arilpropionics: dexibuprofèn, dexketoprofèn, flurbiprofèn, ibuprofèn, ketoprofèn, naproxèn.
5. Oxicams: lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam.
6. Fenamats: àcid mefenàmic, àcid niflúmic.
7. Coxibs: celecoxib, etoricoxib, parecoxib.
8. Altres: isonixina, clonixina (clonixinat de lisina).

Classificats com analgèsics:

1. Anilides: paracetamol (acetaminofèn)
2. Pirazolones: metamizol (dipirona), propifenazona

I. Introducció

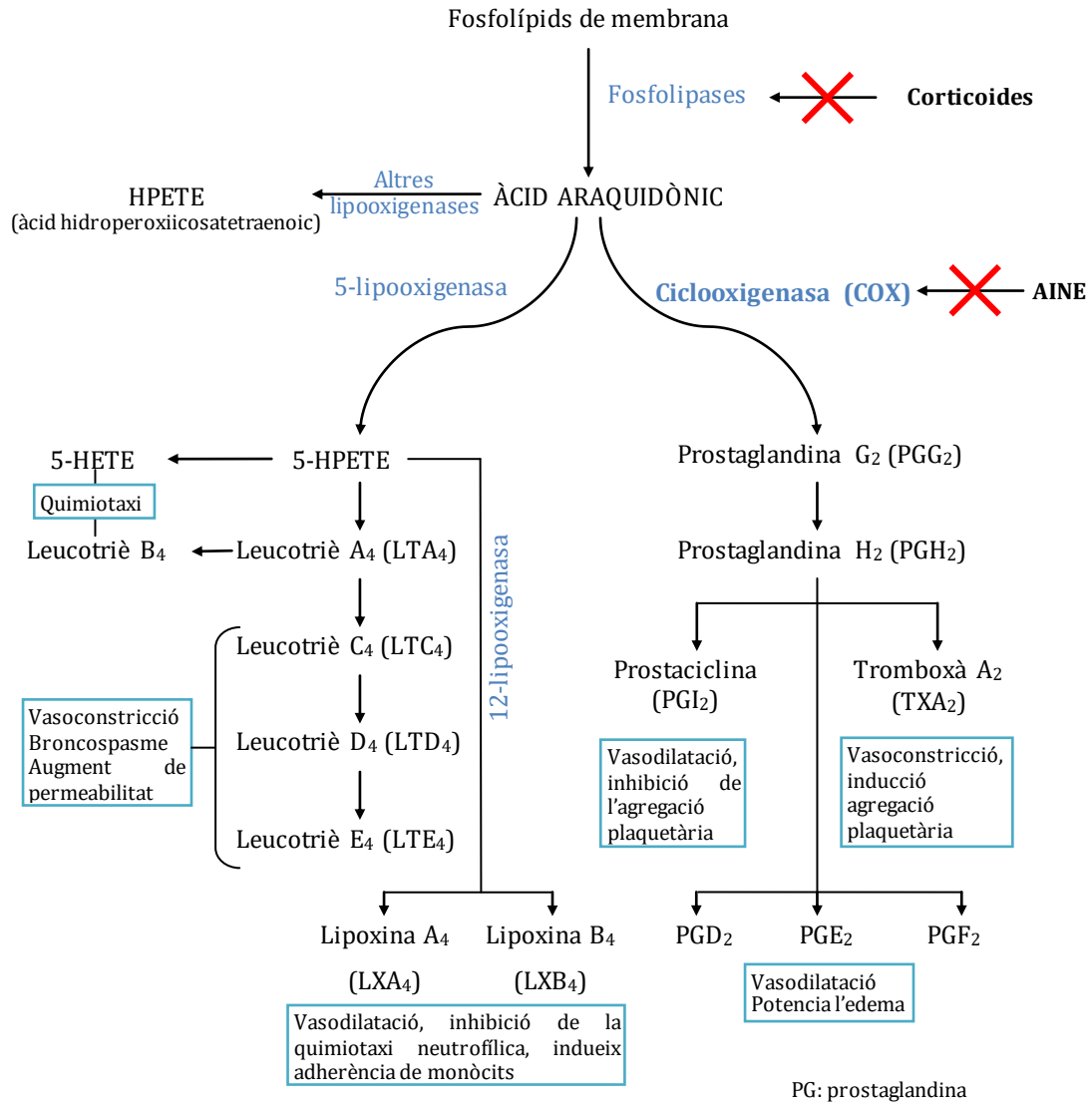


Figura 8. Metabolisme de l'àcid araquidònic

I. Introducció

L'efecte inhibitori de diferents AINE sobre l'activitat d'ambdues isoformes de la COX és diferent (111). Es classifiquen en funció de la seva capacitat inhibitoria selectiva o predominant dels isoenzims COX-1/COX-2 (Taula 9).

Taula 9. Classificació dels AINE segons capacitat inhibitoria de la COX

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. AINEs que inhibeixen preferiblement la COX-1: àcid acetilsalicílic, diclofenac, flurbiprofèn, ibuprofèn, indometacina, ketoprofèn, ketorolac, àcid mefenàmic, naproxèn, piroxicam.2. AINEs que inhibeixen preferiblement la COX-2, però també inhibeixen la COX-1: meloxicam, nabumetona3. AINEs inhibidors selectius de la COX-2: celecoxib, etoricoxib, parecoxib. |
|---|

Segons els mecanismes implicats a les reaccions amb AINE s'han descrit dos tipus de reaccions d'hipersensibilitat: reaccions mediades per un mecanisme no immunitari i reaccions mediades per un mecanisme immunitari.

A les reaccions mediades per un mecanisme no immunitari, anteriorment, també se les coneixia com reaccions d'intolerància o d'idiosincràsia i són les més freqüents (112). La seva patogènia està relacionada amb el mecanisme d'acció dels AINE per inhibició de la COX-1. A aquestes reaccions es produeixen alteracions al metabolisme de l'àcid araquidònic, si bé encara no són del tot conegudes. Tots els AINE amb capacitat per inhibir la COX-1 són susceptibles de produir símptomes, tot i ser de grups farmacològics diferents, i per tant, independentment de la seva estructura química.

Les reaccions mediades per un mecanisme immunitari són reaccions selectives, limitades a un AINE en concret o a un grup d'AINE amb una estructura química similar, i no es desencadenen amb AINE amb estructura diferent. Estan mediades per un mecanisme immunitari específic, ja sigui humoral (per anticossos IgE específics) o cel·lular (per limfòcits T efectors) (113).

I. Introducció

La classificació proposada pel grup de treball d'estudi d'hipersensibilitat a AINE de l'EAACI (114) estableix les següents categories per descriure les reaccions que es poden presentar:

- a. Reaccions mediades per un mecanisme no immunitari (poden ser desencadenades per AINE d'estructura química diferent)

Malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA)

Els pacients amb patologia respiratòria de base (rinitis, poliposi nasal i/o asma) presenten exacerbacions de la seva patologia (asma i/o rinitis) induïda per AINE.

Malaltia cutània exacerbada per AINE (MCEA)

En aquest cas els pacients presenten urticària crònica espontània (UCE) de base que empitjora després de l'exposició a un AINE.

Urticària/Angioedema induïda per AINE (UAIA)

Es produeix en pacients que presenten clínica cutània (urticària i/o angioedema) després de l'administració d'un AINE, però en aquests casos els pacients no tenen UCE. En algunes ocasions les reaccions poden ser més greus i anar acompanyats de símptomes sistèmics.

- b. Reaccions mediades per un mecanisme immunitari (reaccions sense reactivitat encreuada entre AINE o reactivitat selectiva)

Urticària/angioedema o anafilaxi induïda per un únic AINE (UAAIUA)

Són reaccions induïdes per un AINE específic o per aquells que tenen una estructura química similar. Presenten bona tolerància als AINE que tenen una estructura química diferent. La clínica pot ser d'urticària, d'angioedema o d'anafilaxi.

I. Introducció

Reaccions d'hipersensibilitat no immediata induïdes per AINE (RHNIA)

El període de latència entre l'exposició al fàrmac i el desenvolupament dels símptomes és superior a 24 hores. Aquests pacients tenen reaccions a AINE amb estructura química similar i presenten tolerància a aquells que tenen una estructura química diferent.

Diagnòstic

La història clínica és bàsica en els pacients que presenten una reacció sospitosa d'hipersensibilitat a AINE. És de vital importància corroborar si s'han presentat reaccions amb un únic fàrmac o si s'han vist implicats diversos AINE de grups farmacològics diferents, com també preguntar si s'ha tolerat posteriorment algun AINE. Cal interrogar, també, sobre els aliments ingerits les hores prèvies i posteriors a la presa del fàrmac, ja que en algunes ocasions l'administració d'un AINE pot afavorir reaccions amb determinats aliments.

En relació a les proves *in vitro*, hi ha estudis que demostren que el TAB es pot considerar en reaccions d'hipersensibilitat immunitària, ja que ha presentat una sensibilitat per pirazolones d'aproximadament el 50% i una especificitat del 90% (115). Tot i que no té una sensibilitat gaire bona, s'ha proposat com una alternativa diagnòstica en les reaccions al·lèrgiques greus quan la història no és suficient.

Pel que fa a les proves *in vivo*, les proves cutànies (prick test i proves intradèrmiques) són útils en cas que se sospiti una reacció d'hipersensibilitat immunitària (p. ex. pirazolones, diclofenac i paracetamol) (116), però per altres AINE les concentracions a utilitzar no estan estandarditzades. En el cas de les reaccions cutànies retardades (incloent la dermatitis al·lèrgica de contacte per aplicació tòpica) les proves epicutànies poden contribuir al diagnòstic (117).

A l'igual que per altres fàrmacs, en el diagnòstic de la hipersensibilitat a AINE, la prova d'exposició controlada constitueix el *gold standard*, tant per arribar al diagnòstic d'hipersensibilitat a determinats AINE com per comprovar la tolerància a AINE alternatius. En el cas de la hipersensibilitat immunitària serveix per

I. Introducció

comprovar la tolerància a altres AINE de grups farmacològics diferents i en el cas de la hipersensibilitat no immunitària per comprovar la tolerància a AINE que inhibeixen de forma selectiva l'enzim COX-2 (celecoxib) o que inhibeixen de forma predominant aquest enzim tenint poc efecte sobre COX-1 (meloxicam), així com la tolerància a paracetamol.

2.5.3. Altres fàrmacs

Com ja s'ha comentat a l'apartat dels antibiòtics β -lactàmics i dels AINE, la història clínica és una eina fonamental que ajuda a dur a terme una orientació diagnòstica i a escollir quina és la prova indicada, d'entre les existents.

En el cas dels medis de contrast iodat, es recomana dur a terme la prova intraepidèrmica o prick test no diluït i la prova intradèrmica, diluïda a 1/10 (118), excepte en les reaccions greus que es recomana iniciar-la a dilucions més elevades (119). En les reaccions no immediates, la lectura de les proves s'aconsella que es dugui a terme a les 48, 72 i 96 hores i, en alguns casos, fins als 7 dies després (120). És important utilitzar el medi de contrast sospitós, i si no es coneix, dur a terme les proves cutànies amb un panell ampli de medis de contrast iodat (121). En reaccions immediates, l'especificitat és, aproximadament, del 96% (96) i la sensibilitat varia entre el 4,2 i el 73% (118,120,122). En les reaccions no immediates, la sensibilitat de les proves cutànies varia entre el 18,7 i el 66,7% (120,123,124). Es creu que aquesta variabilitat és deguda a les diferents concentracions utilitzades en els estudis, al temps transcorregut des de la reacció fins l'estudi, als diferents símptomes i al tipus de medi contrast iodat (119). Com en altres fàrmacs, la sensibilitat disminueix quant més temps ha passat des de la reacció fins l'estudi (98,115). D'altra banda, alguns estudis indiquen que el TAB podria ser un mètode útil per confirmar el diagnòstic d'al·lèrgia a aquests fàrmacs, especialment en reaccions greus (118). El TTL també s'ha utilitzat en alguns casos en reaccions no immediates però la sensibilitat varia del 13 al 75% (124).

En el cas dels anestèsics locals es recomana dur a terme les proves intraepidèrmiques o prick test sense diluir i les proves intradèrmiques diluïdes a

I. Introducció

1/10, i posteriorment, si aquestes són negatives, la prova d'exposició controlada. En les dermatitis de contacte s'aconsella realitzar proves epicutànies. No hi ha proves *in vitro* que s'utilitzin per al diagnòstic de l'al·lèrgia als anestèsics locals.

Pel que fa a les reaccions produïdes durant el període perianestèsic, és molt important conèixer els fàrmacs i/o productes que han sigut administrats o als que el pacient ha estat exposat, així com la cronologia de la reacció en relació a aquests productes. En aquest període els pacients són exposats a múltiples substàncies amb diferents accions, com poden ser benzodiazepines, opiacis, barbitúrics, analgèsics, relaxants musculars, hipnòtics, antiemètics, anticoagulants, antisèptics, anestèsics locals, esterilitzants, làtex i moltes altres. Segons Mertes *et al* (125), els agents responsables més freqüents són els relaxants musculars (55%), seguit pel làtex (22,3%) i els antibiòtics (14,7%). La succinilcolina i el rocuroni són els relaxants musculars implicats amb major freqüència. Davant d'una sospita de reacció anafilàctica es considera fonamental valorar la triptasa sèrica i la histamina en sang i orina per diferenciar-ho d'una possible reacció adversa no immunitària. Les proves diagnòstiques dependran del fàrmac. En alguns casos es poden realitzar proves *in vivo* com és la determinació de la IgE específica (làtex, β -lactàmics, protamina, clorhexidina, gelatina). S'ha demostrat útil el TAB en el diagnòstic d'al·lèrgia a relaxants musculars, amb una sensibilitat del 50-91% i una especificitat del 93 al 100% si es duen a terme en reaccions produïdes els darrers 3 anys (126). D'altra banda, és recomanable realitzar les proves cutànies (prick test - prova intradèrmica) amb les dilucions pertinents per cada substància (96). En determinats casos, com per exemple en els antibiòtics, anestèsics locals i analgèsics també caldria realitzar la prova d'exposició controlada.

En relació als antibiòtics no β -lactàmics, les proves cutànies per la majoria d'aquests antibiòtics tenen un valor incert. En els casos que s'utilitzin concentracions elevades es poden produir falsos positius, per tant, es recomana utilitzar aquelles concentracions que no s'hagin demostrat irritatives (96,127). Tot i que per la majoria d'antibiòtics no β -lactàmics les proves cutànies no estan estandarditzades, Brockow *et al* (96) ressenyen les concentracions que més

freqüentment s'han descrit a la literatura. D'altra banda, Lobera *et al* (128), en el cas concret de les quinolones, afirmen que ni les proves cutànies ni el TAB són útils per al diagnòstic i, que en aquests casos, és necessari dur a terme proves d'exposició controlada.

3. Epidemiologia de les reaccions adverses a fàrmacs

Les RAF són considerades un problema important de salut pública ja que poden posar en perill la vida dels pacients. Alguns estudis consideren que són la malaltia iatrogènica més comú i que compliquen entre el 5 i el 15% dels cursos terapèutics (129,130). Freqüentment els pacients refereixen la majoria de les RAF com al·lèrgia, però realment, només un 6-10% poden ser considerades com a tals (7,8). Això succeeix perquè molts cops s'etiqueta als pacients com "al·lèrgics" a un fàrmac, sense cap base, o és el propi pacient el que s'autodiagnostica (fins un 25%) (131). Aquest és un problema freqüent a la pràctica clínica diària i té un impacte considerable a l'elecció de la prescripció ja que comporta que s'eviti, moltes vegades de forma injustificada, l'administració d'aquests fàrmacs amb les conseqüències que pot tenir per a la salut i també a nivell econòmic, amb un augment de la despesa sanitària a l'haver d'utilitzar, generalment, fàrmacs d'un cost més elevat.

Tot i que es desconeix la incidència exacta de RAF hi ha estudis que estimen la seva magnitud, però les dades obtingudes són molt variables. Això pot ser degut a l'ús de diferents definicions i mètodes per a la recollida (tradicionalment sistemes de notificació voluntària) i anàlisi de les dades, i pel fet que alguns estudis mesuren la prevalença i altres, la incidència. També cal dir que molts dels estudis estan realitzats en poblacions específiques (malalts oncològics, població pediàtrica, pacients polimedicats, etc.).

En el cas concret de l'epidemiologia de l'al·lèrgia a fàrmacs, la majoria d'estudis que hi ha publicats són de tipus retrospectiu, estudien reaccions adverses a fàrmacs en general o defineixen com reaccions al·lèrgiques les que són suggestives per la història clínica o simplement degut a que el pacient presenta símptomes

I. Introducció

principalment cutanis coincidint amb un tractament farmacològic. Per tant, s'ha d'avaluar amb cautela els seus resultats. Gran part dels estudis basen el diagnòstic en qüestionaris que omplen els pacients o els seus pares, en cas de que l'estudi s'hagi fet en població infantil; o en altres casos, en la sospita clínica del metge que ha atès al pacient. Això fa que es dugui a terme un fenotipatge poc acurat d'aquestes reaccions, com suggereix la baixa taxa de proves cutànies i proves d'exposició controlada positives, per exemple, en pacients sospitosos d'al·lèrgia a la penicil·lina (50).

Existeixen alguns estudis de reaccions al·lèrgiques a fàrmacs però cap d'ells són estudis epidemiològics sistemàtics. Segons Wheatley *et al.* (50), a la novena i desena edició de la Classificació Internacional de Malalties no hi ha cap codi específic ni sensible per poder identificar amb un fenotip específic l'al·lèrgia a fàrmacs. Només existeixen registres específics de subgrups, com ara el de reaccions cutànies greus (RegiSCAR). També remarquen que es necessiten consensos que defineixin els diferents fenotips d'al·lèrgia a fàrmacs, fet que s'està portant a terme des de l'EAACI mitjançant el desenvolupament de qüestionaris i algoritmes estandarditzats.

3.1.Reaccions adverses en pacients hospitalitzats

Les reaccions adverses a fàrmacs entre els pacients hospitalitzats constitueixen un problema important de morbiditat, prolongació de l'hospitalització, major risc de mortalitat i, en conseqüència, de l'augment dels costos a nivell sanitari. Per altra banda, hi ha una petita part dels pacients que presenten reaccions extrahospitalàries, que degut a la seva gravetat, precisen ingrés hospitalari.

En relació a les RAF en pacients ingressats, existeixen estudis realitzats a un gran nombre de pacients. L'estudi de Bates (132) amb dades del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* obté que un 6,5% de 4031 pacients ingressats presentaven una RAF i que només un 28% d'elles correspondrien al tipus A. La resta de les reaccions es van considerar de tipus B i, sense fer cap tipus d'estudi

I. Introducció

diagnòstic, refereixen que la majoria d'aquestes són reaccions cutànies de tipus al·lèrgic. Per altra banda, altres autors obtenen una incidència lleugerament superior (10,9%) si bé, amb resultats contraposats ja que mostren que el 76,2% són de tipus A (9). Un estudi ampli realitzat durant 18 mesos al *LDS Hospital a Salt Lake City* que utilitzava un sistema automàtic de detecció va permetre identificar 731 reaccions en un total de 36.653 pacients hospitalitzats (incidència de l'1,8%) (133). Cal destacar que només el 12,3% de les reaccions havien estat informades per personal sanitari (metge, infermera o farmacèutic). La resta van ser detectades mitjançant senyals automatitzades com per exemple l'ús d'antídots (41,3%), de fàrmacs per a tractar les reaccions (16,9%) i pels nivells elevats del fàrmac en sang (16,5%). De totes les RAF, un 13,8% van ser greus i el 9,2% es van considerar reaccions de tipus B.

Lazarou *et al* va realitzar un metaanàlisi de 33 estudis prospectius (1966-1996) que englobava un total de 62480 pacients. Els resultats van objectivar que el 15,6% dels pacients adults hospitalitzats, o bé van ser hospitalitzats per una RAF (4,7%) o van presentar una RAF durant l'hospitalització (10,9%). El 6,7% d'aquestes reaccions havien sigut greus (9). En el cas dels pacients pediàtrics, un 2% havia sigut hospitalitzat per una RAF i el 9,5% havia presentat una RAF durant l'hospitalització. Cal destacar que el 39% de les RAF que portaven a l'hospitalització poden ser potencialment mortals (134). Fattinger *et al* (135) va analitzar 4331 pacients hospitalitzats a 2 serveis de Medicina Interna suïssos i va objectivar que hi havia un 11% de pacients amb RAF rellevants i que aquestes RAF havien sigut la causa de l'ingrés en el 3,3%. Dades molt semblants va obtenir Bouvy *et al* (136) a un metaanàlisi de 47 estudis europeus (2000-2014) on van objectivar que un 3,6% dels pacients que ingressaven a l'hospital ho feien per una RAF, que el 10,1% dels ingressats presentaven una RAF durant la seva estada hospitalària i que menys del 0,5% de les RAF en pacients ingressats eren mortals. Chan i els seus col·laboradors (137) objectiven al seu estudi una prevalença de RAF durant l'ingrés del 12,4% i de RAF que són motiu d'ingrés del 8,1%, així com que en el 98,5% dels casos les reaccions van ser de tipus A. En aquest estudi també s'objectiva que els pacients amb RAF van sofrir un increment de la durada de

I. Introducció

l'ingrés (4 dies de mitjana vs 3 dies), i que els fàrmacs que s'utilitzaven per problemes cardiovasculars eren els que més freqüentment produïen RAF. En el cas de Rojas-Velandia (138) s'obté una prevalença de RAF com a causa d'ingrés a UCI del 13,8%.

Thong *et al* (139) a un estudi realitzat a Singapur mitjançant un sistema de notificació electrònic i posterior confirmació de les reaccions per un al·lèrgòleg, xifra la incidència de reaccions al·lèrgiques en un 4,2 per 1000 pacients hospitalitzats i la mortalitat atribuïble a l'al·lèrgia a fàrmacs en un 0,09 per 1000 hospitalitzacions. Els fàrmacs que més freqüentment havien produït reaccions al·lèrgiques havien sigut els antibiòtics i els anticonvulsius. L'estudi de Park (140), a Corea, com l'anterior, també descriu l'ús d'un sistema de notificació obligatòria de reaccions mediades per mecanismes immunitaris que posteriorment eren supervisades per un equip d'al·lèrgòlegs d'un hospital universitari i que millorava el diagnòstic dels pacients que presentaven reaccions a fàrmacs. De les 2682 reaccions adverses a fàrmacs detectades, els al·lèrgòlegs en van identificar 532 (19,8%) com reaccions al·lèrgiques rellevants, de les quals, 432 eren reaccions que s'havien produït temps enrere i les altres 100 eren reaccions recents. El 70% de les reaccions es manifestaven amb clínica cutània (2% dermatitis exfoliativa, 1% SSJ/NET) i l'11% amb anafilaxi. La incidència estimada de reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs va ser de 0,18 per cada 100 ingressos hospitalaris. Els fàrmacs més freqüentment relacionats van ser els antibiòtics (32%), els MCR (26%) i els fàrmacs quimioteràpics (17%).

De totes aquestes dades es pot concloure que la incidència de RAF en els pacients hospitalitzats i en els pacients que ingressen per aquest motiu és significativa i que, a més a més, les xifres de mortalitat en aquests pacients no és menyspreable. Però en la majoria dels estudis comentats, el diagnòstic de les reaccions es porta a terme mitjançant la revisió de la història clínica i/o per la notificació voluntària dels professionals sanitaris i en alguns d'ells, s'ajuden utilitzant algoritmes per determinar la causa de la reacció. Només en 2 estudis hi intervé un al·lèrgòleg, que és el que corrobora el diagnòstic d'hipersensibilitat. Així doncs, en la majoria

d'estudis únicament hi ha un diagnòstic de sospita i a més a més, es parla de reaccions adverses a fàrmacs en general, per tant, en cap cas s'hauria d'utilitzar aquests estudis per mesurar la incidència i/o prevalença de les reaccions d'hipersensibilitat, ja que d'aquesta manera es sobrevalora aquest diagnòstic.

3.2.Reaccions adverses en pacients ambulatoris i a la població general

En el medi extrahospitalari les RAF són freqüents, tot i que la incidència és desconeguda i molts cops els estudis se centren en un grup concret de fàrmacs. Per tant les dades que es tenen són limitades.

Entre els pocs estudis existents, el grup de Bouvy (136) va revisar 5 publicacions que avaluaven les RAF a nivell ambulatori i van objectivar que mostraven unes dades molt variables. Alguns valoraven la incidència (que anava des de 0,4% fins 0,9%) i altres la prevalença (6,9-7,8%). Un d'aquests estudis és el de Letriliart *et al* (141) on s'avaluava la incidència i l'evitabilitat de les RAF detectades a atenció primària en 7540 pacients que van ser donats d'alta de l'hospital. Es van detectar 30 casos de RAF en 29 pacients (incidència de 0,4%) i aquestes es van produir en els pacients de més edat (77 anys vs 68 anys $p=0,004$). Aquestes reaccions van ser greus en el 60% i es va detectar que en el 59% podien haver-se evitat. D'altra banda, Jonville-Béra *et al* (142) van determinar que la freqüència de RAF en nens era de 0,7%. En aquest cas, 16 pediatres privats van visitar a 1192 pacients al llarg d'una setmana. De tots els pacients valorats, 8 havien consultat per una RAF. Knopf i Du (143) van fer un estudi amb 17450 nens que havien participat a una enquesta-entrevista de salut als infants i adolescents alemanys de 0 a 17 anys entre els anys 2003 i 2006. A l'entrevista es valoraven tots els fàrmacs que els nens havien pres una setmana abans d'acudir a la visita i en cas que s'hagués produït una reacció adversa secundària a una fàrmac es confirmava pels professionals mèdics. Es va objectivar una incidència de RAF del 0,9%.

Gandhi *et al* (144), a un estudi de cohorts prospectiu, de 4 setmanes seguit a atenció primària, van objectivar que el 25% dels pacients van informar d'alguna RAF, i que el 13% d'aquestes havien sigut greus.

I. Introducció

Hakkarainen *et al* (145,146) en dos estudis avaluaven la prevalença de RAF a la població general adulta sueca. En el primer es valorava l'autodiagnòstic de RAF, independentment de si s'havia requerit tractament o no. Els autors van observar una prevalença de RAF, en un mes, del 7,8%. D'altra banda, en el segon estudi es va realitzar una revisió de la història clínica dels pacients, tant hospitalitzats com ambulatoris, per identificar aquells que havien patit una RAF. Es va fer durant 3 mesos. Els autors van informar, que en aquest cas, la prevalença va ser del 6,9%.

Quant als estudis que se centren més en reaccions al·lèrgiques, Flores Santos *et al* (147) mitjançant una enquesta telefònica, obtenen que un 19,7% de la població enquestada (>18 anys) diu haver patit una RAF, i que en una tercera part d'ells ha sigut confirmada pel seu metge com una reacció de causa al·lèrgica. Un estudi realitzat pels *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (148) durant dos anys en pacients menors de 18 anys, en que s'avaluava als pacients que anaven als serveis d'Urgències, van obtenir que 2/1.000 persones eren tractades a aquests centres per una RAF i que un 35% d'aquestes reaccions era de causa al·lèrgica i els antibiòtics eren els fàrmacs més freqüentment implicats. A l'estudi de Shehad *et al* (149) troben una taxa de 10,5 visites a urgències per RAF atribuïda a antibiòtics per cada 10000 prescripcions, i que un 79% d'aquestes eren suggestives d'al·lèrgia.

England *et al* (150) van revisar 1284 pacients atesos a les consultes d'Al·lergologia/Immunologia entre els anys 1987 i 2001, i van objectivar que el 36% de les consultes eren per RAF. Per altra banda, Dietrich *et al* (151) va fer una revisió dels pacients que s'havien visitat a les consultes d'Al·lergologia/Immunologia entre gener i desembre de 2006. Dels 1412 pacients visitats, el 4,7% havien estat remesos per sospita d'al·lèrgia a fàrmacs.

A Espanya, segons les dades d'Al·lergològica 2005 (89), l'estudi de reaccions al·lèrgiques a fàrmacs és el tercer motiu de consulta a les Unitats d'Al·lergologia. Així, 732 pacients (14,7%) de la mostra estudiada van anar a les Unitats d'Al·lergologia per fer aquest estudi. Es va observar que la demanda per al diagnòstic d'aquest tipus d'al·lèrgia havia augmentat respecte a l'anterior estudi

I. Introducció

realitzat l'any 1992 (12,63%). Després de l'anamnesi es va considerar que hi havia sospita d'hipersensibilitat a fàrmacs en el 86% dels pacients. Només es va confirmar en el 26,6% dels pacients, mentre que en un 36,2% no va ser possible, i es va establir un diagnòstic de sospita. No descriuen quina és la incidència de reaccions al·lèrgiques a pacients hospitalitzats que són derivats a les Unitats.

L'any 2014 es va dur a terme la recollida de dades per obtenir informació actualitzada a nivell epidemiològic dels pacients que es visiten a les consultes externes d'Al·lèrgologia del territori espanyol (Alergològica 2014). Tanmateix, aquestes dades encara no han sigut publicades.

A una part molt important de pacients derivats per sospita de reaccions al·lèrgiques a fàrmacs, un cop estudiats, se'ls descarta aquest diagnòstic (segons Demoly (152) a una tercera part dels casos, i a un percentatge encara més alt a Alergològica), ja sigui perquè s'ha confós una possible reacció al·lèrgica amb els efectes adversos previsibles del fàrmac, bé perquè la reacció ha sigut coincident o en el pitjor dels casos perquè el propi pacient o una altra persona l'ha etiquetat sense cap base d'al·lèrgia.

3.3.Prevalença de les reaccions en funció del fàrmac

Els grups de fàrmacs més freqüentment implicats en reaccions d'hipersensibilitat són els AINE i els antibiòtics β -lactàmics són la causa més freqüent de reaccions adverses mediades per un mecanisme immunitari específic (28). D'aquests, les penicil·lines són el grup més involucrat i estudiat. A un estudi de farmacovigilància francès sobre reaccions greus a fàrmacs es van avaluar les dades obtingudes dels 100 primers pacients. Es va objectivar que 55 pacients havien presentat una reacció greu per un antibiòtic β -lactàmic (40 per amoxicil·lina i 15 per una cefalosporina); 11, per un AINE i 5 per paracetamol (153). Doña *et al* (28) van fer una revisió de 4460 pacients que havien estat estudiats per sospita d'al·lèrgia a fàrmacs, que va ser confirmada en 1683 pacients. El diagnòstic més freqüent va ser la hipersensibilitat no immunitària a AINE (47,3%), seguit de les reaccions immediates a antibiòtics β -lactàmics (18,1%).

I. Introducció

Els fàrmacs implicats en les reaccions al·lèrgiques han anat variant al llarg dels anys, degut en part als canvis en l'ús de determinats fàrmacs, a l'aparició de nous fàrmacs i al millor coneixement dels mecanismes immunitaris i condicionants genètics que intervenen en el desenvolupament d'aquestes reaccions.

Així, s'ha observat una disminució de la freqüència de reaccions al·lèrgiques mediades per IgE a l'anell β -lactàmic de les penicil·lines, en contraposició a l'augment d'incidència de reaccions a les cadenes laterals dels β -lactàmics. Es creu que això és degut a que darrerament la penicil·lina s'utilitza amb menys freqüència, està més purificada, rarament s'administra per via intramuscular i perquè darrerament hi ha un augment de l'ús d'altres antibiòtics β -lactàmics (per exemple, amoxicil·lina, cefalosporines i carbapenems) (107). També s'ha observat un augment de reaccions mediades per IgE amb agents quimioteràpics i biològics, probablement causat per un augment en l'ús d'aquests fàrmacs i l'aparició de nous. Per altra banda, una major longevitat de persones amb malalties cròniques com fibrosi quística, síndromes d'immunodeficiència, càncer i malalties autoimmunitàries que requereixen tractaments prolongats i repetits i que són més susceptibles de desenvolupar reaccions pot haver contribuït en un augment de la incidència d'aquestes reaccions (154).

Uns altres fàrmacs implicats en les reaccions al·lèrgiques i que tenen gran importància degut a la necessitat del seu ús i a les característiques de les reaccions que poden produir són els utilitzats en el període perianestèsic. Mertes *et al* (125), al registre francès d'anafilaxi van identificar, en dos anys, 789 casos d'anafilaxi, de 13.000 episodis d'anestèsia general que es van realitzar. Es va demostrar que 518 (66%) havien sigut causades mitjançant un mecanisme immunitari. Els fàrmacs més freqüentment implicats van ser els agents blocadors neuromusculars (58,2%) i els antibiòtics (15,1%)

En el cas dels medis de contrast iodat (MCI) s'estima que la prevalença de les reaccions al·lèrgiques secundàries a aquests fàrmacs és de 1:700000, el que representa un 0,05-0,1% dels pacients sotmesos a estudis radiològics amb MCI. Els símptomes més comuns de les reaccions immediates són eritema i urticària amb o

I. Introducció

sense angioedema, i es produeixen en més d'un 70% dels pacients que presenten reaccions. Les reaccions no immediates més comuns són les erupcions maculopapulars (30-90%). La prevalença de les reaccions d'hipersensibilitat no immediates ha augmentat significativament en l'última dècada, mentre que la de les reaccions immediates ha disminuït, i actualment les reaccions no immediates són més freqüents que les reaccions immediates (28,155). Els MCI més freqüentment implicats a les reaccions immediates i no immediates són lomeprol i Iodixanol (118)

L'*Allergy Vigilance Network* (156) al 2013 va publicar un article del registre europeu d'anafilaxis greus per fàrmacs (2002-2010), en el que el 42,6% havien sigut causades per antibiòtics β -lactàmics (amoxicil·lina 29,1%, cefalosporines 12,3%, penicil·lines 1,2%); en el 15%, per relaxants musculars, làtex i anestèsics; en el 14,1%, per AINE i paracetamol; en el 4,5% per quinolones; en el 4,2%, per medis de contrast radiològic; en el 3,9%, per immunoteràpia i vacunes i en el 13% per altres fàrmacs.

3.3.1. Antibiòtics β -lactàmics

Com s'ha comentat anteriorment, l'epidemiologia de l'al·lèrgia a la penicil·lina ha anat canviant al llarg dels anys. Si es consideren els diagnòstics al·lèrgològics s'observa que des dels anys 90 hi ha una disminució en el número de resultats positius a les proves cutànies amb benzilpenicil·lina i als determinants antigènics de la penicil·lina (*Minor Determinant* (MD) / Benzilpenicil·loil-Polilisina (PPL)) (157) i un augment de les proves cutànies selectives a amoxicil·lina, que s'ha demostrat que, en la major part dels casos, és contra la cadena lateral específica (158,159). L'estudi de Basomba *et al* (160) de 1979 demostra que en aquell moment l'antibiòtic que més freqüentment produïa reaccions al·lèrgiques era la benzilpenicil·lina. D'altra banda, a l'estudi de Torres *et al* (103), en el que es van incloure pacients dels anys 1985-1995, es va objectivar que l'antibiòtic betalactàmic que havia produït més reaccions al·lèrgiques era l'amoxicil·lina. De la mateixa manera, Doña *et al* (28) van observar una disminució de les reaccions

I. Introducció

atribuïdes a penicil·lina entre els anys 2005 i 2010 (del 8% al 3,9% $p < 0,002$) i un augment de les reaccions produïdes per amoxicil·lina associada a àcid clavulànic (del 3,6% al 8,8% $p = 0,0001$). Per tant, en l'estudi d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics, a més dels determinants antigènics de la penicil·lina és important incloure també l'amoxicil·lina, l'àcid clavulànic i l'antibiòtic β -lactàmic sospitós de la reacció (158,161,162). En el cas de les cefalosporines s'ha demostrat una disminució de la incidència d'al·lèrgia a aquest fàrmacs. Els estudis de fa uns anys (quan van començar a aparèixer les cefalosporines) van sobreestimar la reactivitat encreuada entre cefalosporines i penicil·lines. Això va ser degut a que les cefalosporines estaven contaminades amb penicil·lines (163). Cal dir que tot i que les proves cutànies amb cefalosporines no estan tan ben validades com les de les penicil·lines (164,165), diversos estudis han demostrat la seva utilitat en el diagnòstic de les reaccions immediates (166,167).

L'autodiagnòstic d'al·lèrgia a la penicil·lina és comú i es produeix en el 10-20% de la població general (168,169), però hi ha estudis que han objectivat que només entre el 5-20% d'aquests pacients són veritablement al·lèrgics i que la resta tolera la penicil·lina (102,170,171). Molts pacients consideren la història familiar d'al·lèrgia a la penicil·lina com a pròpia, tot i que no hagin presentat mai reaccions. A més a més, a vegades els pacients consideren que tenen al·lèrgia per haver presentat clínica de dolor abdominal, deposicions diarrièques o erupció maculopapular fugaç no pruriginosa (164), símptomes deguts a efectes secundaris d'aquests fàrmacs. En ocasions, també pot haver un diagnòstic erroni d'al·lèrgia a l'amoxicil·lina per l'aparició d'una erupció cutània, normalment un exantema maculopapular eritematós a tronc, extremitats i a zona facial, després de l'administració d'aquest antibiòtic o altres, en pacients amb certes infeccions (p.ex. mononucleosi infecciosa).

Quan s'efectuen estudis diagnòstics en pacients etiquetats d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics, s'observa una disminució important de la prevalença d'al·lèrgia. Així, l'estudi de Meng *et al* (172) en 89 pacients amb història d'al·lèrgia a la penicil·lina, confirmen el diagnòstic tan sols en un 28,6%. Silva *et al* (105) van obtenir uns

I. Introducció

resultats molt similars. Van examinar 67 pacients amb història d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics i van confirmar que 18 (27%) tenien al·lèrgia a la penicil·lina. De la mateixa manera, el grup de Bousquet (102) va estudiar a 1218 pacients amb sospita d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics i es va confirmar el diagnòstic en el 30,7% de casos. Bourke *et al* (107) van estudiar 401 pacients majors de 15 anys amb història de reacció al·lèrgica amb un o dos fàrmacs (penicil·lina o altres antibiòtics β -lactàmics). Van poder treure l'etiqueta d'al·lèrgia a la penicil·lina a un 89,9%.

Per altra banda, en els casos que es confirmi l'al·lèrgia a un antibiòtic β -lactàmic és igualment important conèixer amb exactitud quins són els fàrmacs que han d'evitar-se i quins es poden tolerar, per tal de no evitar-los tots, si no és necessari. Un metanàlisi dels articles publicats des de 1960 fins al 2005 conclou que les cefalosporines de primera generació tenen reactivitat encreuada amb les penicil·lines, però no amb les cefalosporines de segona o tercera generació (173). Romano *et al* (174) van avaluar la reactivitat encreuada amb cefalosporines a 128 pacients al·lèrgics a la penicil·lina. A tots se'ls hi van dur a terme proves cutànies amb diferents cefalosporines i 14 (10,9%) van tenir resultats positius (9 a cefalotina i cefamandol, i la resta, patrons diversos). Posteriorment, van realitzar proves d'exposició controlada amb cefuroxima i ceftriaxona a 90 pacients amb proves cutànies negatives, i a 7 dels 9 pacients amb proves positives a cefalotina i cefamandol. Tots van presentar bona tolerància. La reactivitat encreuada global mitjançant proves cutànies va ser del 10,9%, tot i que si es considerava a les penicil·lines i cefalosporines de segona i tercera generació amb cadena lateral diferent, disminuïa al 3,4%.

La reactivitat encreuada entre les cefalosporines sembla que es basa en la similitud de l'estructura química de la cadena lateral R1 (167,175). Romano *et al* (166) van estudiar 102 pacients amb reaccions d'hipersensibilitat immediata per al·lèrgia a alguna cefalosporina. Les més freqüentment implicades van ser ceftriaxona, cefaclor i ceftazidima. En alguns casos va haver proves cutànies positives a cefalosporines diferents de la implicada, el que confirma que és l'estructura de la cadena lateral R1 la que afavoreix la reactivitat encreuada. A més a més,

I. Introducció

remarquen que el fet de tenir proves cutànies negatives indica bona tolerància del fàrmac, ja que cap dels 102 pacients exposats a cefalosporines alternatives va presentar reaccions adverses.

Respecte a la reactivitat encreuada amb altres β -lactàmics, Gaeta *et al* (176) va estudiar 212 pacients amb al·lèrgia a la penicil·lina i/o cefalosporines que havien presentat reaccions immediates. A aquests pacients se'ls va realitzar estudi amb proves cutànies amb aztreonam, imipenem-cilastatina, meropenem i ertapenem i van ser negatives en tots els casos. Posteriorment es van realitzar proves d'exposició a aquests fàrmacs a 211 i tots els van tolerar. Un pacient no va acceptar fer les proves d'exposició amb aquests fàrmacs perquè havia presentat una urticària/AE amb amoxicil·lina. A un altre estudi de 110 pacients amb història d'al·lèrgia a la penicil·lina i tractats amb meropenem sense realitzar estudi al·lèrgològic previ, cap pacient va presentar cap reacció adversa. Aquests autors conclouen que es pot administrar aquest fàrmac de forma segura sense la necessitat de realitzar proves cutànies (177). Per altra banda, Romano *et al* (178,179) van trobar proves positives a imipenem en un 0,9% de 112 pacients amb al·lèrgia a la penicil·lina i proves cutànies positives a meropenem en un 0,9% de 104 pacients amb al·lèrgia a la penicil·lina. En tots dos casos es recomanava que es considerés l'ús d'aquests fàrmacs en pacients amb al·lèrgia a la penicil·lina, però que abans d'administrar-ho es realitzés estudi amb proves cutànies i proves d'exposició controlada.

Les conseqüències de diagnosticar de forma incorrecta als pacients són diverses, i en ocasions, greus. L'evitació innecessària de la penicil·lina i/o d'altres antibiòtics β -lactàmics augmenta els costos sanitaris i fa que s'hagin d'utilitzar tractaments més cars i menys efectius, i això contribueix al desenvolupament de resistències (180,181). A l'estudi de Charnesky *et al* (181) s'observa que els pacients ingressats i considerats al·lèrgics a antibiòtics van precisar major número de fàrmacs per ser tractats i també van ingressar més freqüentment a una unitat de cures intensives (UCI) que els no al·lèrgics. Fins i tot es va demostrar una taxa de mortalitat més elevada (5,14 vs 3,35 $p=0,0009$). Knezevic *et al* (182) van objectivar que les taxes

I. Introducció

de reingrés a les 4 setmanes i als 6 mesos de l'alta hospitalària havien sigut més elevades en els pacients al·lèrgics a antibiòtics β -lactàmics i en els al·lèrgics als antibiòtics en general, que en els no al·lèrgics. El grup de Sade (180) va estudiar els pacients ingressats a una unitat de Medicina Interna d'un hospital de tercer nivell i van comparar el cost del tractament dels pacients etiquetats com al·lèrgics a la penicil·lina respecte als que no ho eren. Van concloure que el cost del tractament dels pacients al·lèrgics era més elevat que el dels no al·lèrgics (\$546,8 vs \$334,7 p=0,001). Per altra banda, l'estudi de King (183) demostra que l'estudi diagnòstic dels pacients etiquetats d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics redueix el cost dels tractaments, i per tant, de l'ingrés.

Els resultats d'aquests estudis suggereixen que la incidència d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics és molt més baixa del que aparentment sembla i que treure l'etiqueta d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics porta a un benefici tant per al pacient com per al sistema sanitari. Tot i que això és ben cert, a l'estudi de Bourke et al (107) s'objectiva que hi ha un percentatge de pacients que segueixen creient i dient que són al·lèrgics als antibiòtics β -lactàmics, tot i tenir un estudi completament negatiu. En aquest estudi conclouen que és important que a aquests pacients se'ls hi expliqui detalladament el resultat de les proves, com també que la informació que es doni als informes sigui clara i detallada, per evitar que els pacients segueixin evitant aquests fàrmacs.

3.3.2. Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

Els AINE són fàrmacs que s'utilitzen per tractar simptomatologia molt diversa (febre, dolor, inflamació, etc.) i s'utilitzen en múltiples patologies. Tant poden ser prescrits per metges i/o odontòlegs com poden ser autoadministrats pels propis pacients, i això fa que siguin freqüentment utilitzats.

En el moment actual són els fàrmacs que més freqüentment es veuen implicats en les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs (28).

I. Introducció

A la població general, la prevalença de reaccions d'hipersensibilitat a AINE varia entre el 0,6% fins al 5,7% depenent de la població que s'estudia, el tipus de reacció i els criteris que s'utilitzin per al diagnòstic (184). Segons l'estudi de Gomes *et al* (185) la prevalença de l'autodiagnòstic d'al·lèrgia als AINE és del 1,9%, i els fàrmacs més freqüentment implicats són l'àcid acetil salicílic (AAS) i l'ibuprofèn. Però a aquest estudi es va comprovar que el 55% dels pacients etiquetats d'al·lèrgia als AINE per història clínica, toleraven aquests fàrmacs a les proves d'exposició.

A l'estudi de Doña *et al* (112), el 76% dels pacients havien presentat reaccions d'hipersensibilitat no immunitària a AINE, mentre que en el 24% restant, les reaccions havien sigut d'hipersensibilitat immunitària a un grup concret d'AINE. En aquest estudi, a més a més, i contràriament al que es podria suposar, l'atòpia s'associava més freqüentment a la hipersensibilitat no immunitària.

En els pacients que presenten urticària crònica espontània (UCE) com a malaltia de base hi pot haver una exacerbació desencadenada per AINE amb diferent estructura química en un 10-30% de pacients (MCEA). En aquests casos la reacció és dosi-dependent i relacionada amb l'activitat de la UCE (114), és a dir, dependrà del control de la malaltia. També poden exacerbar-se altres tipus d'urticària diferents a la UCE, com per exemple la urticària colinèrgica. Per altra banda, fins un 60% dels pacients que presenten reaccions a AINE de grups farmacològics diferents presenten clínica cutània sense que hi hagi una urticària crònica de base (UAIA) (112).

Pel que fa a la malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA), la prevalença varia del 4,3% fins al 20% depenent de la població que s'estudiï (186-188). Els grups que estudien pacients amb rinosinusitis crònica i pòlips nasals o asma greu són els que mostren les xifres més elevades de prevalença (189,190).

La prevalença de les reaccions d'hipersensibilitat immunitària varia del 0,1 al 3,6% del pacients tractats amb AINE (191,192) i representa fins al 30% de totes les reaccions d'hipersensibilitat induïdes per AINE a Espanya (112). La UAUIUA és

I. Introducció

l'entitat més freqüent després de la UAIA. Van de Klauw (191) va dur a terme un estudi de cohorts en el que es va objectivar que els AINE (incloent el paracetamol) eren el primer grup de fàrmacs implicats en l'anafilaxi per fàrmacs. Durant els darrers 30 anys s'han produït canvis respecte als grups d'AINE més freqüentment implicats en les reaccions d'hipersensibilitat, possiblement això és degut a un canvi en el consum d'aquests fàrmacs. Si bé en la dècada dels anys 80, els principals fàrmacs implicats eren l'AAS i les pirazolones, als anys 91-2000 es va objectivar una disminució de les reaccions amb pirazolones, mentre que l'AAS es mantenia com el més freqüentment implicat. Ja a la dècada del 2001-2010, els àcids propiònics van substituir a l'AAS per passar a ser el grup principal, seguit per l'AAS i les pirazolones (112).

A diferència del que succeeix amb els antibiòtics β -lactàmics, revisant la literatura mèdica no es troba informació disponible en relació a la rendibilitat dels estudis diagnòstics en cas de sospita d'hipersensibilitat a AINE o a altres fàrmacs diferents.

4. Qualitat de vida dels pacients amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs

Els pacients que han patit una reacció a fàrmacs poden experimentar emocions d'angoixa, por i tensió relacionades amb el consum de fàrmacs, el maneig de malalties i els problemes físics presents o futurs. Aquestes emocions poden influir en la vida i alterar el rendiment diari del pacient. Oude Elberink (193) posa de manifest la paradoxa de com la hipersensibilitat a fàrmacs, en la que els pacients experimenten símptomes amb poca freqüència (de fet, únicament en el moment de la reacció), comporta problemes de qualitat de vida en relació a la salut, a causa de la contínua vigilància necessària per evitar l'exposició no intencionada als fàrmacs que han produït la reacció. Per tal d'obtenir una mesura objectiva d'aquesta alteració, Baiardini *et al* (194), al 2011, van desenvolupar un qüestionari de qualitat de vida específic per als pacients amb hipersensibilitat a fàrmacs (*Drug Hypersensitivity Questionnaire (DrHy-Q)*). El qüestionari és simple, fàcil d'administrar i consta de 15 ítems que requereixen uns minuts per completar sense cap ajuda. Al 2015, el grup de Baiardini (195) va utilitzar el DrHy-Q i un altre

I. Introducció

qüestionari de benestar psicològic (*Psychological General Well-Being Index* (PGWBI) per avaluar 65 pacients que havien presentat una reacció anafilàctica per fàrmacs i van objectivar que els valors del PGWBI eren més baixos que a la població italiana de referència i que els valors del DrHy-Q eren de 65,82 sobre 100. Això es traduïa en que els pacients que havien sofert una anafilaxi per hipersensibilitat a fàrmacs presentaven un pitjor benestar psicològic i una pitjor qualitat de vida.

Al 2013, Gastaminza *et al* (196) van dur a terme l'adaptació transcultural i la validació lingüística del DrHy-Q al castellà i al 2016, la validació psicomètrica (197).

5. Cost econòmic dels estudis diagnòstics

Com s'ha comentat anteriorment, un diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs suposa un augment del cost del tractament dels pacients i en el cas que aquests estiguin ingressats, un augment del cost de l'ingrés.

De la mateixa manera que és important aquesta informació, ho és també conèixer el cost que suposa dur a terme un estudi d'al·lèrgia a fàrmacs. Les publicacions respecte a aquestes dades son molt escasses i fan una avaluació, moltes vegades, parcial del cost que pot suposar un estudi diagnòstic (198).

S'ha de tenir en compte que el fet d'etiquetar a un pacient d'al·lèrgia a fàrmacs, i que això consti al seu expedient mèdic, implica que s'hagin de dur a terme una sèrie d'intervencions amb l'objectiu de confirmar o rebutjar aquest diagnòstic. Cal remarcar que els estudis, en molts casos, es basen en proves *in vivo* sobre el propi pacient i per aquest motiu és precís realitzar-los a un hospital que compti amb els medis necessaris per tractar una reacció greu. Per això, generalment, es realitzen a un Hospital de Dia o a la zona d'Urgències, amb personal especialitzat, el que comporta una important despesa per al sistema sanitari.

En base al que s'ha exposat, cal reiterar que els estudis d'al·lèrgia a fàrmacs són complexos i que per poder dur a terme i avaluar aquests estudis i, en

I. Introducció

conseqüència, arribar a un diagnòstic correcte és fonamental conèixer els diferents tipus de reaccions adverses que poden produir els fàrmacs, els mecanismes immunitaris possiblement implicats, els factors que s'associen als pacients i als fàrmacs, així com les manifestacions clíniques i l'epidemiologia de les reaccions. Tota aquesta informació constituirà la base per programar uns estudis diagnòstics acurats, per tal que es puguin utilitzar aquells fàrmacs més adients i eficaços per a cada situació.

II. Hipòtesi de treball i objectius

II. Hipòtesi de treball i objectius

1. Hipòtesi

Les reaccions adverses són freqüents en el curs dels tractaments amb fàrmacs, però només un baix nombre són degudes a un mecanisme d'hipersensibilitat. Malgrat això, un important percentatge d'individus amb reaccions adverses són considerats sospitosos d'haver presentat una reacció al·lèrgica, i per tant, derivats a un servei d'Al·lergologia per a estudi.

Molt probablement, si es realitzés una història clínica acurada d'aquesta reacció i es tinguessin en compte els possibles efectes adversos de causa no immunitària, el percentatge de pacients derivats per a estudi seria inferior. A més a més, aquest sobrediagnòstic, a banda de contribuir a l'ús de tractaments menys eficaços, pot incidir en la qualitat de vida dels pacients i, tanmateix, incrementar el cost econòmic dels serveis sanitaris, ja sigui per la utilització de fàrmacs més cars o per la necessitat de fer estudis diagnòstics.

2. Objectius

Principal:

- Descriure la prevalença de reaccions al·lèrgiques a fàrmacs dels pacients derivats a la Unitat d'Al·lergologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) per estudi d'al·lèrgia a fàrmacs, caracteritzar a aquests pacients i avaluar la rendibilitat i el cost de l'estudi diagnòstic.

Secundaris:

- Descriure el nombre de pacients que presenten reaccions en el medi intra o extrahospitalari, les seves característiques clínic-epidemiològiques i quins són els fàrmacs més freqüentment implicats com a sospitosos de produir reacció.
- Avaluar la utilitat de les proves diagnòstiques, el percentatge real de casos d'al·lèrgia a fàrmacs un cop fet el diagnòstic, així com els fàrmacs responsables de la reacció.

II. Hipòtesi de treball i objectius

- Valorar com influeix la sospita d'al·lèrgia a un fàrmac a la qualitat de vida dels pacients.
- Avaluar el grau d'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi diagnòstic.
- Valorar el cost econòmic dels estudis en funció del diagnòstic.

III. Material i mètodes

1. Pacients

Es tracta d'un estudi prospectiu en el que els pacients inclosos es van visitar a la Unitat d'Al·lèrgologia de l'HUB per haver presentat alguna reacció sospitosa d'al·lèrgia a un fàrmac. Procedien tant d'altres especialitats de l'HUB (hospitalitzats o de consultes externes) com d'altres hospitals i centres d'atenció primària de l'Àrea Metropolitana Sud. L'HUB admet pacients a partir de 14 anys, per això, aquesta és l'edat mínima dels pacients inclosos a l'estudi.

S'han estudiat 1003 pacients visitats consecutivament amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs.

Criteris d'inclusió

- Pacients derivats a la Unitat d'Al·lèrgologia de l'HUB per estudi d'al·lèrgia a fàrmacs.
- Pacients que signin el consentiment informat (Annex 1).

Criteris d'exclusió

- Pacients que no accedeixin a signar el consentiment informat per realitzar l'estudi.
- Pacients que no completen l'estudi.

2. Estudi diagnòstic

2.1. Història clínica

Història clínica detallada que inclou variables clínic-epidemiològiques com: gènere, edat, motiu de consulta, antecedents familiars d'interès, d'atòpia i d'al·lèrgia a fàrmacs, antecedents personals (professió i ocupacions), hàbits tòxics, antecedents patològics, tractaments actuals i fàrmac sospitós de la reacció.

III. Material i mètodes

Per a cada reacció i fàrmac es detallava: l'edat en que el pacient va presentar la reacció, el motiu pel que li van prescriure el fàrmac, els antecedents de contacte previ amb el fàrmac o fàrmacs relacionats, el nom comercial del fàrmac, la via d'administració, la dosi i el número de dosis fins que es va objectivar la reacció, el temps de latència des de l'administració fins a l'inici dels símptomes, els símptomes i signes de la reacció (òrgans/sistemes afectats, descripció del tipus de lesió cutània...), la relació de fàrmacs administrats conjuntament, possibles factors concomitants (aliments, infecció...), si havia acudit o no a un servei d'urgències, dades mèdiques objectives en relació a la reacció (informes mèdics), tractament administrat per revertir la reacció o simplement discontinuació del fàrmac, evolució de la reacció i administració posterior del fàrmac sospitós o d'altres fàrmacs relacionats. Si el pacient no recordava o desconeixia les dades de la reacció, aquest fet es constata a la història clínica.

Per a cada cas s'avaluava el risc/benefici de realitzar l'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs seguint els protocols del darrer consens internacional d'al·lèrgia a fàrmacs (ICON)(6).

En els casos que es considerava adient fer l'estudi, se li proporcionava al pacient, en termes comprensibles per a ell i/o per a la seva família, informació completa (verbal i escrita) sobre el procés diagnòstic i els riscos que podia comportar. Tots els pacients inclosos a l'estudi van signar el consentiment informat. En els casos de pacients amb edat inferior a 18 anys van ser els pares o el tutor corresponent qui el va signar.

Es considerava una història clínica **confirmada** quan les proves diagnòstiques demostraven hipersensibilitat al fàrmac sospitós de la reacció i/o quan la història clínica era definitiva seguint els criteris d'avaluació de la causalitat de les RAF de l'OMS (199).

La història clínica es considerava **definitiva** quan hi havia una seqüència temporal plausible en relació amb l'administració del fàrmac i no es podia explicar per la malaltia concurrent ni per altres fàrmacs o substàncies. S'havia de demostrar que

III. Material i mètodes

hi havia una millora clínica a la supressió de l'administració del fàrmac i també, que la resposta clínica inicial reapareixia quan es tornava a administrar el fàrmac.

Es tractava d'una història clínica **probable (o suggestiva)** quan hi havia una seqüència temporal raonable en relació a l'administració del fàrmac, que era improbable que s'atribuís a la malaltia concurrent o a altres fàrmacs o substàncies, i al suspendre el fàrmac hi havia una millora clínicament raonable. No era necessari que hi hagués reexposició.

Una història clínica era **possible** quan hi havia una seqüència temporal raonable en relació amb l'administració del fàrmac, però que podia ser també explicada per la malaltia concurrent o per altres fàrmacs o substàncies. La informació respecte a la retirada del fàrmac podia no saber-se o no estar clara.

La història clínica era **improbable** quan hi havia una seqüència temporal improbable en relació amb l'administració del fàrmac, i que podia ser explicada de forma més raonable per la malaltia concurrent, per altres fàrmacs o substàncies o per altres causes, com per exemple símptomes funcionals no orgànics, o fins i tot, podia ser que el pacient no expliqués cap reacció. Això engloba a 2 grups de pacients: aquells que referien ser al·lèrgics a un fàrmac perquè els seus pares els hi havien dit però que no tenien cap prova d'haver presentat una reacció i a aquells que portaven el resultat de proves *in vitro* no validades, generalment un test de transformació limfocitària (TTL) en el que els resultats havien sigut considerats d'hipersensibilitat *in vitro* a fàrmacs de grups farmacològics diferents que no havien pres.

Per dur a terme la història clínica, els pacients es programaven a Consultes Externes d'Al·lergologia. Normalment eren pacients que venien per primer cop a la Unitat (primera visita) però en algunes ocasions, els pacients ja estaven en seguiment a la Unitat per altres motius (al·lèrgia respiratòria, al·lèrgia a aliments, etc.). Un cop realitzada la història clínica, si es considerava que hi havia indicació, es programaven a l'Hospital de Dia d'Al·lergologia per a l'estudi diagnòstic. En el cas dels pacients hospitalitzats, la història clínica es realitzava en el moment de la

III. Material i mètodes

interconsulta hospitalària. Si es necessitava descartar o confirmar al·lèrgia a un fàrmac de manera urgent, estava indicat i no hi havia cap contraindicació, l'estudi diagnòstic es duia a terme durant l'ingrés. En cas contrari es programava per quan li donessin l'alta.

En el curs de l'estudi a l'Hospital de Dia d'Al·lèrgologia els pacients eren monitoritzats (freqüència cardíaca (FC), tensió arterial (TA), espirometria i/o pulsioximetria, si era necessari). Per a l'estudi es va seguir un protocol establert per a cada grup de fàrmacs seguint les indicacions de les guies de la *European Network on Drug Allergy* (ENDA), modificades en alguns casos.

2.2. Proves diagnòstiques

En funció de determinats paràmetres de la història clínica, característiques de la reacció i del fàrmac a estudiar, es van realitzar algunes de les proves diagnòstiques que es detallen a continuació.

Proves *in vitro*

- Determinació de la IgE específica

Es realitza mitjançant l'enzimoinmunoanàlisi *ImmunoCAP®System FEIA* (Thermo SCIENTIFIC, Phadia, Uppsala, Suècia). Aquesta tècnica es va utilitzar en el cas de la determinació d'IgE enfront penicil·lines i insulina. Es consideren positius resultats superiors a 0,10kU/L.

Proves *in vivo*

- Proves cutànies

Com a norma general es recomanava que per poder dur a terme les proves intraepidèrmiques, intradèrmiques i epicutànies es fes un període de rentat de fàrmacs com: antihistamínics (>5 dies), corticoides sistèmics (3-20 dies) en el cas de les dues primeres i de corticoides tòpics a la zona d'aplicació de les proves (>14 dies) si es feien proves epicutànies.

- *Prova intraepidèrmica o prick-test (PT)*

Consisteix en l'aplicació, sobre la superfície cutània de la cara anterior de l'avantbraç, d'una petita quantitat de fàrmac (habitualment una gota) sobre la que es realitza una petita punció amb una llanceta de punta curta. La prova s'efectuava amb determinades concentracions dels fàrmacs a estudiar i amb un control positiu (histamina) i un control negatiu (sèrum fisiològic). El resultat es llegia als 15 minuts. Es considerava positiva una pàpula superior a 3mm de diàmetre acompanyada d'eritema, sempre i quan el control negatiu no presentés cap reacció. Davant d'un resultat positiu concloent s'aturava l'estudi diagnòstic i es considerava que el pacient presentava hipersensibilitat a aquest fàrmac.

- *Prova intradèrmica (ID)*

Consisteix en injectar 0,02 mL del fàrmac o algun dels seus metabòlits a la dermis de la cara anterior de l'avantbraç. Les dilucions depenen del fàrmac a estudiar, però en general, en pacients amb reaccions greus, les proves intradèrmiques s'iniciaven a dilucions elevades per tal d'evitar riscos. La lectura immediata es realitzava als 20 minuts. La pàpula es marcava a l'inici i 20 minuts després. Es considerava una prova positiva si la pàpula de la ID augmentava 3 mm respecte al diàmetre de la pàpula inicial. Es valoraven també les possibles reaccions retardades a les 24-48 hores, i en alguns

III. Material i mètodes

fàrmacs, fins als 7 dies. Una prova positiva era indicativa de que el pacient presentava hipersensibilitat al fàrmac.

La realització d'aquestes proves es va considerar contraindicada si els pacients havien presentat reaccions cutànies greus amb fàrmacs, en cas d'embaràs, lactància, dermatitis atòpica greu, urticària activa, febre o si el pacient presentava una malaltia no controlada (p. ex. asma agut).

- Proves epicutànies en pegats

Aquestes proves es van utilitzar en el diagnòstic de les dermatitis de contacte produïdes per fàrmacs tòpics i també en reaccions cutànies de tipus retardat induïdes per l'administració sistèmica del fàrmac. No es van realitzar en cas d'una exposició ultraviolada intensa perquè la reactivitat de la pell es pot veure disminuïda. Es considerava contraindicada en cas d'infecció, febre i/o reaccions inflamatòries.

Consisteixen en l'aplicació directa o vehiculada adequadament (ex. vaselina) i sota oclusió, d'una concentració determinada del fàrmac a estudiar a la pell sana de l'esquena, no afectada ni tractada. Un cop aplicats els pegats es cobreixen amb esparadrap hipoal·lèrgic i es mantenen oclusos durant 48 hores. La lectura es realitzava a les 48 i 96 hores de l'aplicació, i en funció del fàrmac a estudiar, fins als 7-10 dies. En el cas de l'estudi d'un eritema fix, el pegat s'aplicava a la zona on s'havia presentat la lesió. Es considerava un resultat negatiu, quan no apareixien lesions ni eritema; positiu lleu (+), quan hi havia eritema amb pruija; positiu (++), quan hi havia edema; positiu (+++), quan hi havia vesícules, eritema, pàpula o infiltració i molt positiu (++++), si la reacció era exagerada amb butllofes. Es tractava d'una reacció irritativa quan hi havia eritema sense pruija, i dubtosa (+/-), si hi havia lleu eritema.

- Prova d'exposició controlada (PEC)

Es basa en l'administració controlada de dosis creixents d'un fàrmac per tal de diagnosticar, confirmar o descartar al·lèrgia a aquest. A l'hora de programar

III. Material i mètodes

aquesta prova es tenia en compte una sèrie de factors: el risc/benefici de la prova, l'estat de salut del pacient, la utilització de fàrmacs que podien interferir en el moment de fer les proves i la via d'administració del fàrmac implicat, per administrar-lo per la mateixa via. Els fàrmacs s'administraven a dosis creixents fins arribar a la dosi terapèutica habitual, amb un interval de 30-60 minuts entre dosis, si la tolerància era bona. Un cop administrades totes les dosis, el pacient es mantenia en observació durant 90 o 120 minuts. S'individualitzava per a cada pacient, tenint en compte el fàrmac a estudiar i la reacció que havia presentat.

Durant la prova es valoraven les constants vitals, la clínica que poguessin presentar els pacients i la simptomatologia referida. En els casos en que es van presentar reaccions es va actuar de manera ràpida amb els tractaments adients per poder controlar i limitar la reacció.

Quan s'estudiava una reacció immediata, després del temps d'observació, si el pacient no havia presentat cap reacció es considerava que hi havia bona tolerància. En determinats casos, si la reacció havia estat després d'haver pres el fàrmac durant uns dies, s'indicava prendre el fàrmac en estudi durant 3-5 dies al domicili per assegurar la tolerància. En tots els casos s'entregava un document informatiu del procediment realitzat per a que en cas de reacció retardada, i si fos necessari acudir a urgències, el facultatiu estigués informat. S'acompanyava del número de telèfon de la Unitat d'Al·lèrgologia per tal que els pacients informessin amb posterioritat.

Es considerava que la prova era negativa, és a dir, que hi havia bona tolerància quan el pacient no havia presentat cap simptomatologia d'hipersensibilitat, i positiva, en el cas contrari. En alguns casos es van haver de realitzar diverses proves d'exposició perquè hi havia més d'un fàrmac sospitós o perquè una PEC havia sigut positiva.

III. Material i mètodes

En determinats casos, com per exemple en els pacients en els que sospitàvem clínica funcional, la PEC s'iniciava amb placebo per poder valorar si la clínica era deguda a factors psicològics o situacionals.

Aquestes proves s'indicaven quan no hi havia contraindicació i quan les anteriors proves (IgE específiques, proves cutànies i epicutànies) eren negatives, excepte en el cas de les reaccions d'hipersensibilitat no mediades per un mecanisme immunitari, com per exemple a la hipersensibilitat no immune a AINE, on l'exposició controlada era l'única opció.

Estava contraindicada en embarassades, en pacients d'alt risc degut a altres malalties (asma mal controlada, malalties cardíaques, renals o hepàtiques greus, etc.) i en pacients amb reaccions greus: anafilaxi greu, exantemes ampul·losos, DRESS, SSJ, NET, PEAG i reaccions hematològiques.

2.3. Metodologia diagnòstica en l'estudi de diferents fàrmacs

A continuació es detalla la metodologia diagnòstica emprada a l'estudi dels antibiòtics β -lactàmics, AINE, medis de contrast iodat i a les reaccions en el període perianestèsic. En el cas d'altres fàrmacs i en funció de la història clínica es realitzaven proves cutànies amb aquelles concentracions, que en la nostra experiència, no havien mostrat ser irritatives, o que havien estat estudiades en un nombre petit de casos i que havien estat publicades. Si aquestes proves eren negatives es duïen a terme proves d'exposició controlada amb dosis creixents del fàrmac fins arribar a la dosi terapèutica.

2.3.1. Metodologia diagnòstica en l'estudi dels antibiòtics β -lactàmics

Penicil·lines

Per a l'estudi de les reaccions d'hipersensibilitat es van utilitzar les següents proves diagnòstiques.

Proves *in vitro*

Quantificació de la IgE específica enfront determinants antigènics de penicil·lines (penicil·loil G, penicil·loil V, amoxicil·lina i ampil·lina) mitjançant l'enzimoinmunoanàlisi *ImmunoCAP® System FEIA* (Thermo SCIENTIFIC, Phadia, Uppsala, Suècia). Aquesta prova es realitzava quan el pacient havia presentat una reacció immediata i feia menys de 36 mesos que s'havia produït la reacció. Es van considerar positius resultats superiors a 0,10kU/L.

Proves *in vivo*

- Proves cutànies (PC)

Es van efectuar proves intraepidèrmiques (prick test) i proves intradèrmiques (ID) amb els determinants major (Benzilpenicil·loil-Polilisina (PPL)) i el determinant menor (MD) (benzilpeniloat sòdic) de la penicil·lina, penicil·lina G,

III. Material i mètodes

amoxicil·lina, ampicil·lina, àcid clavulànic i cefuroxima. Quan el fàrmac implicat en la reacció era un altre antibiòtic β -lactàmic, s'inclouïa també a l'estudi.

En alguns casos, quan els pacients havien presentat reaccions retardades amb clínica cutània, també es van realitzar proves epicutànies.

Les concentracions de fàrmacs emprades per a la realització de les proves cutànies es descriuen a la taula 10. En els casos considerats de risc, les proves s'iniciaven a dilucions majors de les que es detallen a la taula.

Taula 10. Concentracions de les proves cutànies i epicutànies per antibiòtics β -lactàmics (modificació de la ENDA (96))

Fàrmac	Prick-test	ID*	Proves epicutànies
PPL	5x10 ⁻⁵ mM	5x10 ⁻⁵ mM	-
MD	2x10 ⁻² mM	2x10 ⁻² mM	-
Penicil·lina G	1.000.000UI	10.000UI	5%
Amoxicil·lina	200mg/mL	20mg/mL	5%
Amoxicil·lina/àcid clavulànic	200/4mg/mL	20/0,4mg/mL	
Ampicil·lina	25mg/mL	25mg/mL	5%
Àcid clavulànic	20mg/mL	20mg/mL	
Cefuroxima	125mg/mL	2,5mg/mL	5%
Ceftriaxona	20mg/mL	20mg/mL	
Cloxacil·lina	20mg/mL	20mg/mL	
Piperacil·lina	20mg/mL	20mg/mL	10-20%
Imipenem	5mg/mL	1mg/mL	5-20%
Aztreonam	2mg/mL	2mg/mL	20%

* Màxima concentració

III. Material i mètodes

- Prova d'exposició controlada (PEC)

Les dosis que es van utilitzar a la prova d'exposició controlada es mostren a la taula 11.

Taula 11. Dosis utilitzades per realitzar les PEC amb antibiòtics β -lactàmics (Taula modificada dels protocols d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics de la SCAIC (93))

Fàrmac	Peni G (*)	Peni V (*)	Amoxi (*)	Amoxi/ clavulànic	Cefalosporines
Via administració	IM (UI/mL)	Oral (mg)	Oral (mg)	Oral (mg)	Oral o im
Dosis	10 ³	5	50	50/0	1/100 DT
	10 ⁴	50	125	125/0	1/10 DT
	10 ⁵	100	250	200/0	DT completa:
	5x10 ⁵	200	500	500/125	500mg cefaclor i cefatrizina 1g per la resta
Dosi acumulada	6 x 10 ⁵	355	925	875/125	Segons cefalosporina
Interval (minuts)	30-90	30-90	30-90	30-90	60-60-90

Peni: penicil·lina; Amoxi: amoxicil·lina; IM: intramuscular; DT: dosi terapèutica

(*) La dosi inicial pot ser menor segons la clínica que hagi presentat el pacient.

Estudi de reaccions immediates i no immediates

En funció del tipus de reacció (immediata o no immediata) es va seguir l'algoritme diagnòstic que es representa a les figures 9 i 10.

III. Material i mètodes

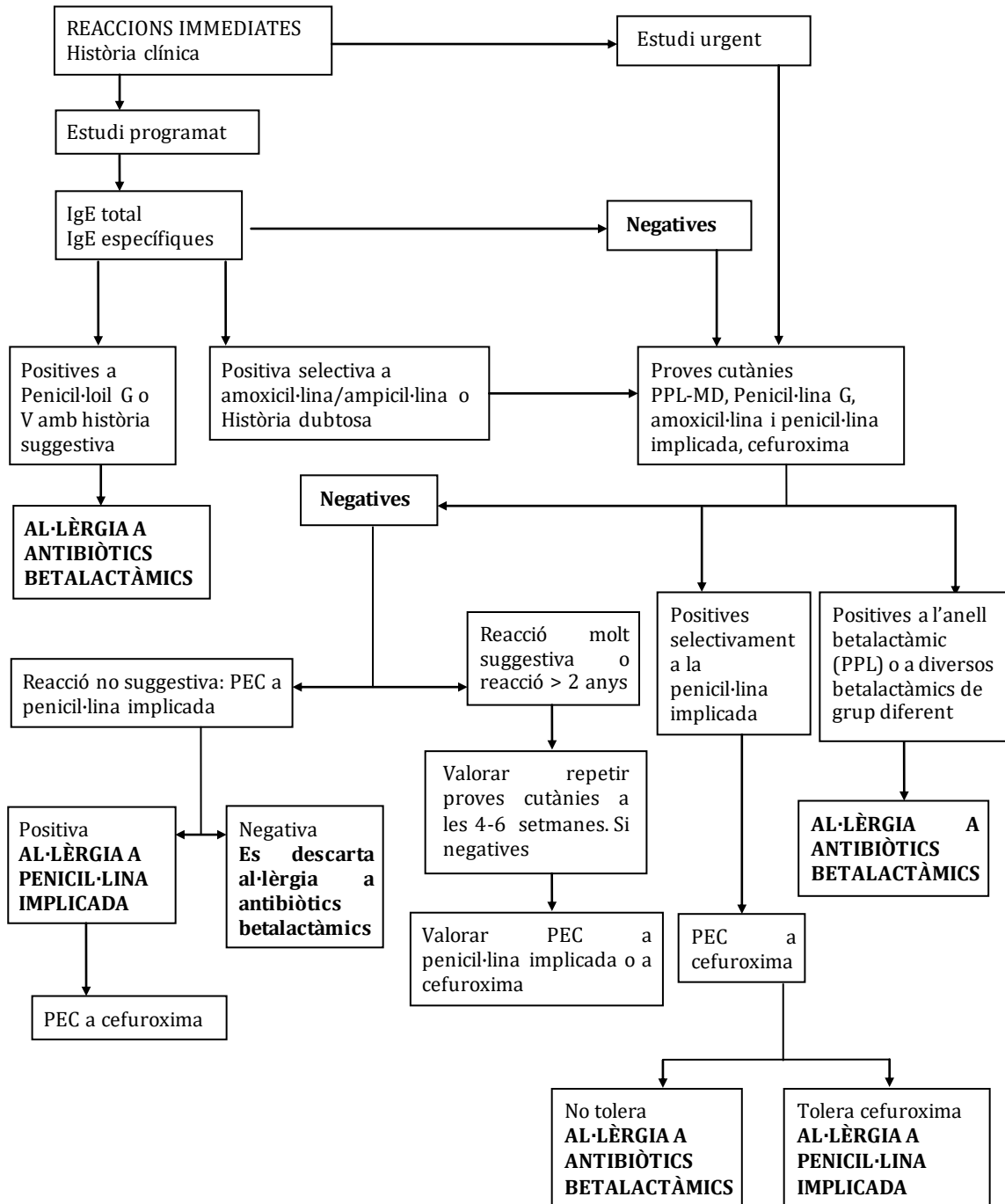


Figura 9. Algoritme diagnòstic de l'estudi d'al·lèrgia a penicil·lines. Reaccions immediates (modificació dels protocols de la SCAIC (93))

III. Material i mètodes

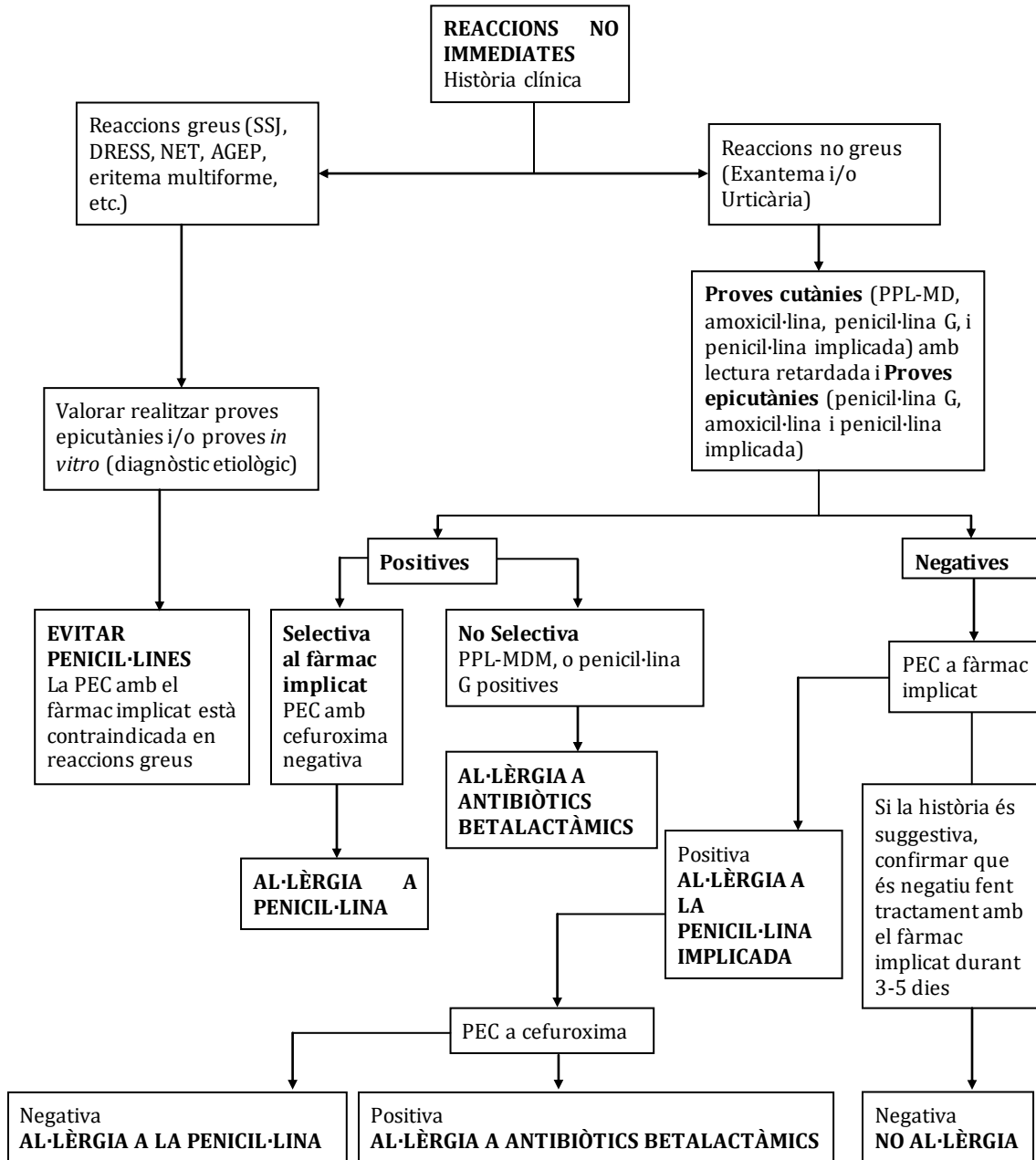


Figura 10. Algoritme diagnòstic d'estudi d'al·lèrgia a penicil·lines. Reaccions no immediates. (modificació dels protocols de la SCAIC (93))

Cefalosporines

Les proves realitzades per tal d'arribar a un diagnòstic es detallen a continuació:

Proves *in vitro*

Quantificació de la IgE específica enfront determinants antigènics de penicil·lines (penicil·loil G, penicil·loil V, amoxicil·lina i ampil·lina) i cefaclor. Aquesta prova es realitzava quan el pacient havia presentat una reacció immediata i feia menys de 36 mesos que s'havia produït la reacció.

Proves *in vivo*

- Proves cutànies (PC)

Es realitzaven amb els determinants major (PPL) i menor (MD) de la penicil·lina, amb la cefalosporina implicada, amb altres cefalosporines de diferent cadena lateral i amb amoxicil·lina, degut a la seva homologia amb determinades cefalosporines de primera generació (Taula 10).

- Prova d'exposició controlada (PEC)

Les dosis emprades, tant a les proves cutànies com a la prova d'exposició controlada, es detallen a la taula 11, i la seqüència de l'estudi diagnòstic a les figures 11 i 12.

III. Material i mètodes

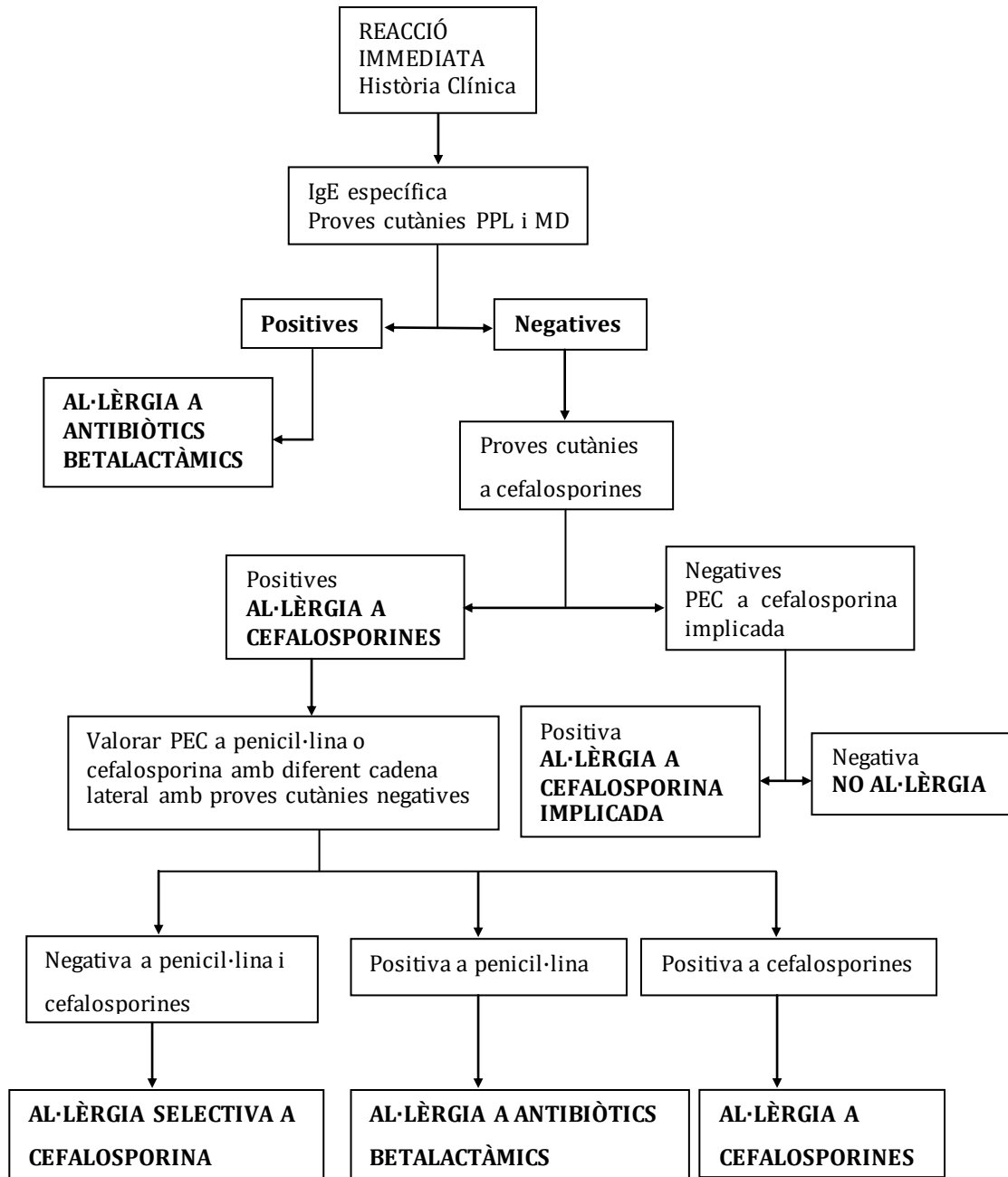


Figura 11. Algoritme diagnòstic d'estudi d'al·lèrgia a cefalosporines. Reaccions immediates (93)

III. Material i mètodes

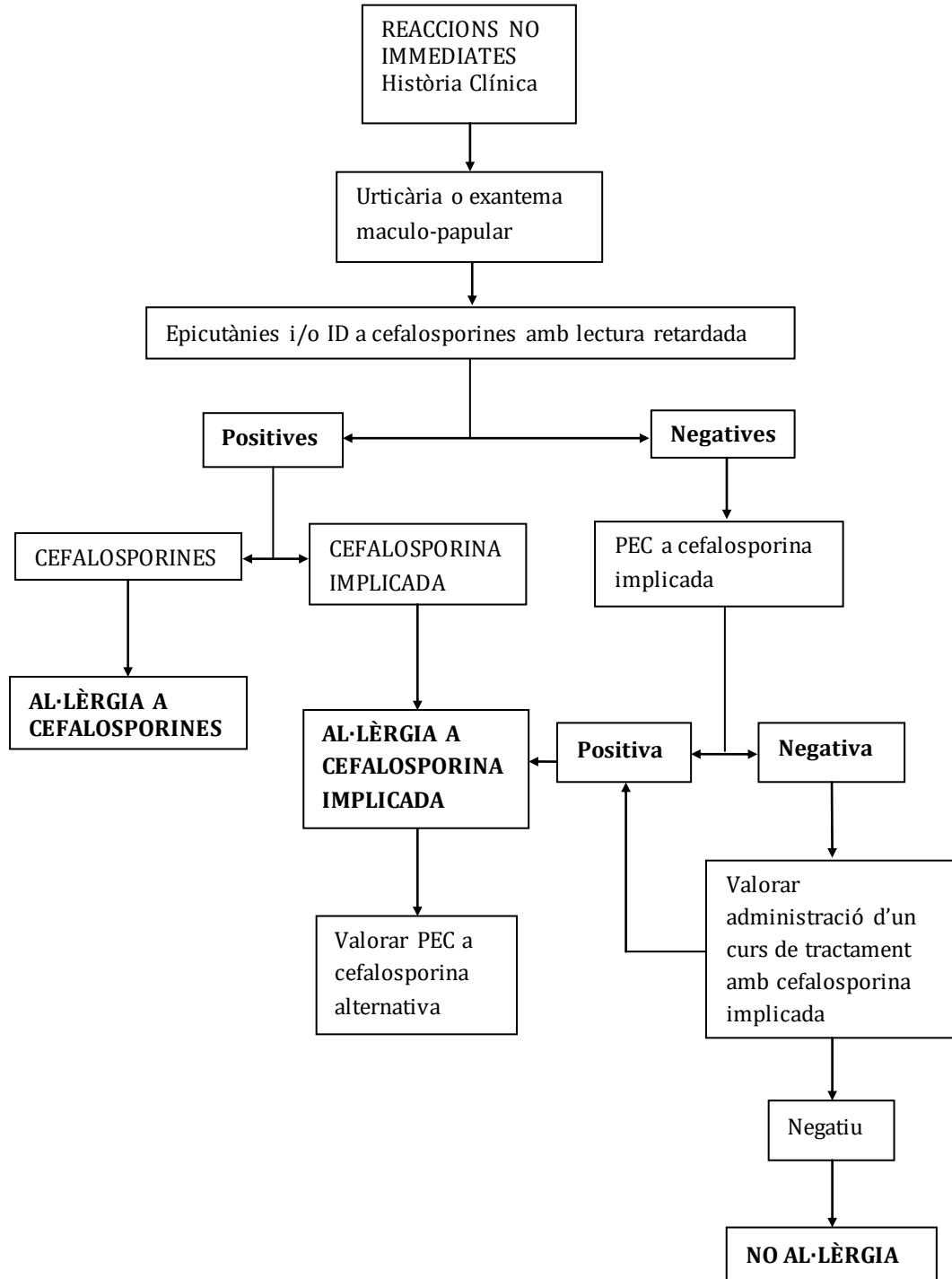


Figura 12. Algorisme diagnòstic d'estudi d'al·lèrgia a cefalosporines. Reaccions no immediates (93)

2.3.2. Metodologia diagnòstica en l'estudi dels Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

L'estudi d'hipersensibilitat a AINE es va basar en el protocol de la SEAIC (200).

Ja que els AINE s'han descrit com a cofactors en el desenvolupament d'una reacció en pacients amb al·lèrgia a aliments (per sensibilització a LTP (proteïna transportadora de lípids), tropomiosina, omega-5-gliadina), també es va descartar aquesta possibilitat quan hi havia sospita de reaccions amb AINE.

En funció de les reaccions que podia haver presentat el pacient davant d'un únic grup farmacològic (suggestives d'hipersensibilitat immunitària) o de més d'un grup (suggestives d'hipersensibilitat no immunitària) i de la clínica soferta, es podien establir diferents escenaris. Es diferenciava aquelles malalties exacerbades per AINE, d'aquelles produïdes pel propi fàrmac. En base a aquests paràmetres s'establia l'estudi diagnòstic (Figura 13).

1) Malalties exacerbades per AINE

- a. Malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA).- Quan el pacient presentava una exacerbació de la seva clínica respiratòria (asma i/o rinitis) de base.

En aquest cas es realitzaven PEC amb AINE que inhibeixen de forma selectiva l'enzim de COX-2 (celecoxib) o que inhibeixen de forma predominant aquest enzim tenint poc efecte sobre COX-1 (meloxicam). En el curs de la prova es realitzaven controls de la funció pulmonar mitjançant espirometries.

- b. Malaltia cutània exacerbada per AINE (MCEA).- En el cas que un pacient amb urticària crònica expliqués un augment o aparició de les seves lesions de base al prendre un AINE.

Les proves diagnòstiques es basaven en la PEC amb fàrmacs alternatius predominants o selectius de la inhibició de COX-2 (meloxicam i/o celecoxib).

III. Material i mètodes

2) Reaccions d'hipersensibilitat

Es poden produir diferents patrons d'inducció de reaccions:

- a. Reaccions que havien estat produïdes per un únic AINE o, també per altres que pertanyien al mateix grup farmacològic, i es desconeixia la tolerància o no a AINE d'altres grups.

En aquest cas s'efectuaven proves cutànies amb el fàrmac sospitós (Taula 12).

Si la reacció era positiva, s'efectuava una prova d'exposició amb un AINE d'un altre grup farmacològic (normalment AAS si l'implicat no era un salicilat). En cas de tolerància, el pacient era diagnosticat d'hipersensibilitat immunitària a AINE.

Si la prova cutània era negativa, en funció de la història clínica, es realitzava una PEC al fàrmac implicat. Si aquesta prova era negativa es considerava que hi havia bona tolerància al fàrmac.

Si la prova d'exposició controlada amb el fàrmac implicat era positiva, així com a un AINE d'un altre grup farmacològic diferent, era diagnosticat d'**hipersensibilitat no immunitària a AINE**. En cas contrari, és a dir amb bona tolerància a un AINE de diferent grup farmacològic era diagnosticat d'hipersensibilitat immunitària a AINE.

- b. Reaccions produïdes amb AINE que corresponien a diferents grups farmacològics.

Si es confirmava per història clínica que el pacient havia presentat reaccions desencadenades per AINE corresponents a dos o més grups farmacològics diferents, el diagnòstic era d'hipersensibilitat no immunitària a AINE.

En els casos en que els pacients eren diagnosticats d'hipersensibilitat no immunitària a AINE s'estudiaven mitjançant PEC a AINE que eren

III. Material i mètodes

predominantment o selectius de la inhibició de COX 2 (meloxicam i/o celecoxib), així com a paracetamol.

Proves epicutànies

Aquestes proves es van realitzar en aquells casos en els que es van produir reaccions per AINE en aplicació tòpica o en reaccions retardades amb afectació cutània. Les concentracions dels diferents AINE es mostren a la taula 12.

Taula 12. Concentracions per a proves cutànies i epicutànies a AINE (201)

Fàrmac	Prick-test (mg/mL)	ID (mg/mL)	Proves epicutànies*
AAS			2-10%
Aceclofenac			1-10%
Àcid Salicílic			1-2%
Celecoxib			5-10%
Dexketoprofèn	25		-
Diclofenac	25	1-2,5	1-5%
Etofenamat			0.5-2%
Fenilbutazona	1		1-5%
Fenoprofèn			2-5%
Flufenàmic (àcid)			1-2%
Flurbiprofèn			5%
Ibuprofèn	60		5-10%
Indometacina	1		1-5%
Ketoprofèn	50	1	1-5%
Ketorolac	30	0,3	-
Metamizol	400	4-10	10-50%
Meloxicam			1%
Naproxèn			2-5%
Nimesulide			1-10%
Oxifenbutazona			1-5%
Paracetamol	100	1	10%
Piketoprofèn			1-2,5%
Tenoxicam			1-10%
Tiaprofènic (àcid)			1%
Valdecoxib			1-10%

*en vaselina

III. Material i mètodes

Proves d'exposició

A la taula 13 estan indicades les dosis utilitzades i els intervals interdosos utilitzats a les PEC amb AINE.

Taula 13. Proves d'exposició amb AINE (201)

Fàrmac	Dosi mg (1r dia)	Dosi mg (2n dia)	Interval màxim entre dosis (minuts)
AAS	50-100	250-500	180
Celecoxib	100-200	-	60
Dexketoprofèn	6,25-12,5	-	60
Diclofenac	25-50	-	120
Dipirona	50-100-250	575	120
Ibuprofèn	50-100-200-400	600	60
Paracetamol	100-250-500	-	60
Meloxicam	2-7,5-7,5	-	60
Parecoxib	40	-	120

Als pacients amb sospita d'asma exacerbada per AINE (MREA), la PEC es realitzava amb espirometries de control (a l'inici, 30 minuts després de cada una de les dosis i al finalitzar la prova). 24 hores abans de l'inici de la prova havien de suspendre el tractament amb anticolinèrgics, antihistamínics i β_2 -agonistes inhalats. No era necessari suspendre el tractament de base amb corticoides inhalats o sistèmics. Abans d'iniciar l'estudi s'havia de confirmar l'estabilitat clínica i espiromètrica del pacient (Volum màxim d'aire espirat al primer segon (FEV1) >70% del teòric i variabilitat < 10%). Es considerava una prova positiva quan el pacient presentava clínica naso-ocular, asmàtica i/o sistèmica i/o quan hi havia una disminució del FEV1 >20% del basal. La resposta era negativa quan hi havia absència de reacció i un descens del FEV1 <20% del basal.

III. Material i mètodes

En els casos de MCEA, en el moment de la realització de la PEC, els pacients devien estar asimptomàtics de la urticària crònica, i no haver pres l'antihistamínic les 24-48 hores prèvies.

Segons la gravetat de la reacció, les PEC es realitzaven en un dia o en dos.

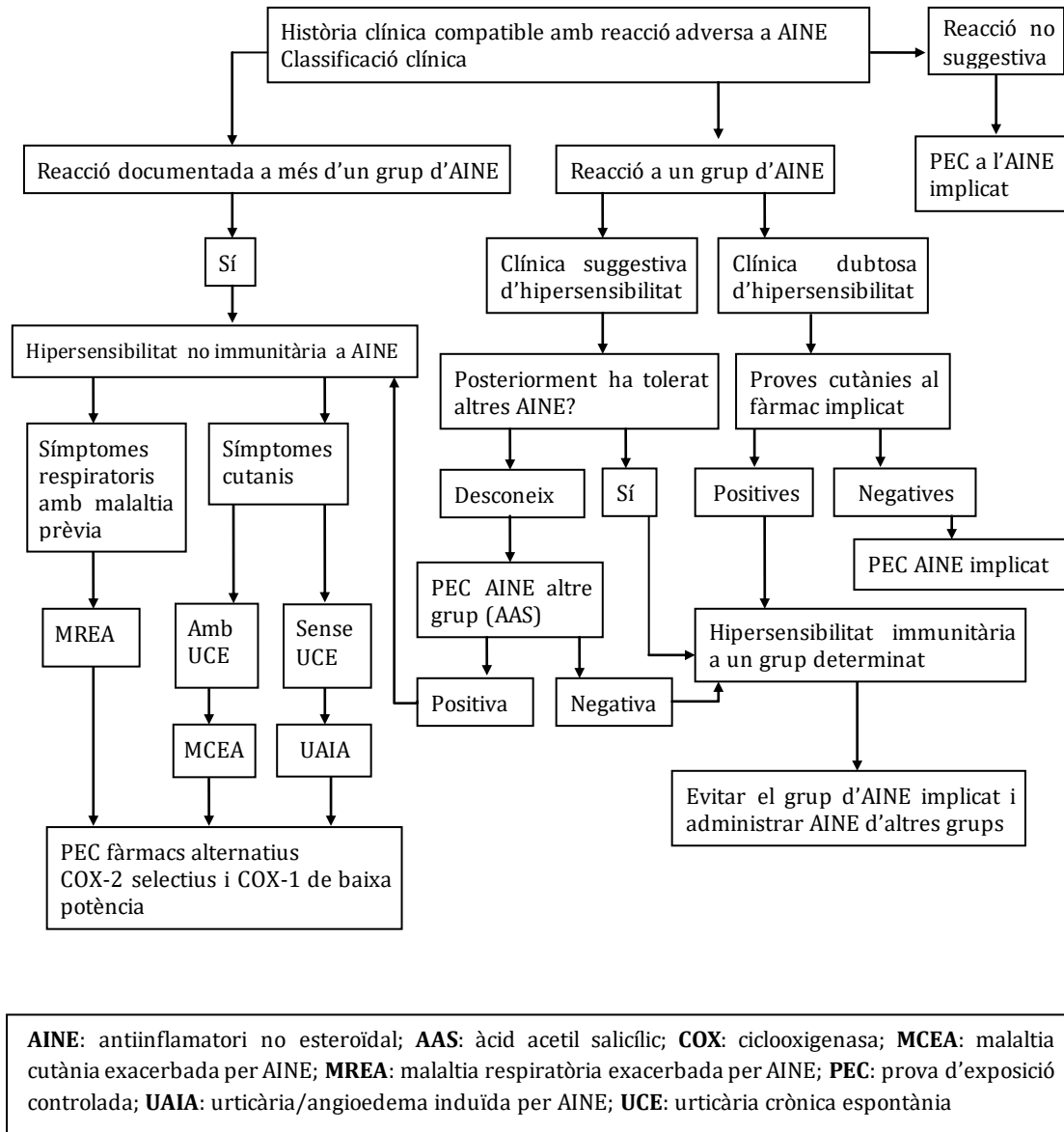


Figura 13. Algoritme diagnòstic en cas de reacció amb AINE (modificació de l'Algoritme d'Ortega *et al*) (202)

III. Material i mètodes

2.3.3. Metodologia diagnòstica en l'estudi de l'al·lèrgia als medis de contrast radiològic (MCR)

Per a l'estudi d'al·lèrgia als MCR es van utilitzar les següents proves diagnòstiques:

Proves cutànies

Es van realitzar proves intraepidèrmiques i/o intradèrmiques amb els següents MCR: Ioxaglat, Iomeprol, Iopamidol i Iodixanol. Les concentracions es mostren a la taula 14.

Es valorava les possibles reaccions no immediates fins les 48-72 hores.

Taula 14. Concentracions per a les proves cutànies de MCR (200)

Fàrmac	Concentració (mg/mL)	Prick-test	ID*
Ioxaglat meglum (Hexabrix®)	320	1/1	1/10
Iomeprol (Iomeron®)	400	1/1	1/10
Iopamidol (Iopamiro®)	300	1/1	1/10
Iodixanol (Visipaque®)	320	1/1	1/10
Quelats de gadolini	279,3	1/1	1/10

*Concentració màxima

Reaccions immediates i no immediates:

El diagnòstic es basava en la història clínica i en el resultat de les proves cutànies, tot tenint en compte el MCR implicat en la reacció.

- Proves cutànies positives al MCR implicat o positives a aquest i a altres MCR. Es diagnosticava d'Al·lèrgia als MCR".

III. Material i mètodes

En el cas que fos necessari el seu ús es recomanava utilitzar un dels MCR que hagués mostrat un resultat negatiu a les proves cutànies, valorar el risc-benefici del seu ús i adoptar, en el curs de la prova, les mesures necessàries per si fos necessari tractar una reacció.

- Proves cutànies negatives als MCR:

En el cas que la reacció no fos suggestiva es diagnosticava de “No al·lèrgia a MCR”.

Si la reacció que havia presentat el pacient era suggestiva de ser induïda de forma inespecífica pel contrast (escalfor, eritema, sensació d'ofec, etc.) en el curs de la seva administració, es diagnosticava al pacient de “Reacció d'hipersensibilitat no immunitària”.

En aquests casos es recomana valorar el risc-benefici d'utilitzar un MCR i en el cas de que es decidís la seva administració, efectuar un tractament preventiu amb corticoides i antihistamínics.

Si la reacció que havia presentat el pacient es considerava greu o suggestiva d'una reacció d'anafilaxi es recomanava utilitzar una tècnica diagnòstica alternativa, tenint en compte que es desconeix la sensibilitat de les proves cutànies.

En el cas del gadolini se seguia la mateixa metodologia que amb els MCR.

2.3.4. Metodologia diagnòstica dels fàrmacs emprats en el període perianestèsic

Proves in vitro

En aquells pacients que havien presentat una reacció suggestiva d'hipersensibilitat durant el període perianestèsic en el curs d'una intervenció quirúrgica a l'HUB, el protocol establert amb el Servei d'Anestesiologia va permetre que es pogués comptar amb els valors de les determinacions de triptasa sèrica, histamina plasmàtica i en orina.

Per a la realització de l'estudi diagnòstic era fonamental comptar amb el full d'anestèsia on hi ha detallat tots els fàrmacs emprats, la seqüència de la seva administració i l'inici i la seqüència de la reacció en relació a l'administració d'aquests fàrmacs, el tipus de reacció, el tractament instaurat i l'evolució del pacient. Es va poder comptar amb aquesta informació en el cas dels pacients intervinguts a l'HUB, però no va ser així en la majoria dels pacients que havien estat intervinguts a altres centres.

En tots els casos es procurava estudiar els fàrmacs utilitzats, així com el làtex, desinfectants i medis de contrast, si s'havien emprat en el procediment.

En el cas que s'hagués emprat un antibiòtic se seguia el protocol anteriorment esmentat per aquests fàrmacs.

En el cas del làtex es feia determinació d'IgE específica i proves cutànies (prick test) amb extractes de làtex de diferents cases comercials, així com prick test a fruites relacionades amb el làtex.

Proves cutànies

Proves intraepidèrmiques i intradèrmiques amb els fàrmacs emprats.

A la taula 15 es mostren les dosis utilitzades.

III. Material i mètodes

Taula 15.- Concentracions recomanades per proves cutànies amb fàrmacs emprats en el període perianestèsic (modificació dels protocols de la SCAIC de reaccions en el període perianestèsic (203))

Fàrmac	PT (1/1)	ID (1/10000)	ID (1/1000)	ID (1/100)	ID (1/10)
Benzodiazepines					
Midazolam	5mg/mL	-	0,005mg/mL	0,05mg/mL	-
Diazepam	5mg/mL	-	-	-	-
Opiacis					
Fentanil	0,05mg/mL	-	0,00005mg/mL	0,0005mg/mL	0,005mg/mL
Barbitúrics					
Tiopental	50mg/mL	-	0,05mg/mL	0,5mg/mL	-
Relaxants musculars					
Succinilcolina	50mg/mL	0,005mg/mL	0,05mg/mL	0,5mg/mL	-
Pancuroni	2mg/mL	0,0002mg/mL	0,002mg/mL	0,02mg/mL	0,2mg/mL
Cisatracuri	2mg/mL	0,0002mg/mL	0,002mg/mL	0,02mg/mL	-
Atracuri	1mg/mL	0,0001mg/mL	0,001mg/mL	-	-
Vecuroni	2mg/mL	0,0002mg/mL	0,002mg/mL	0,02mg/mL	0,2mg/mL
Rocuroni	10mg/mL	0,001mg/mL	0,01mg/mL	0,1mg/mL	
Altres inductors					
Etomidat	2mg/mL				0,2mg/mL
Propofol	10mg/mL	-	0,01mg/mL	0,1mg/mL	1mg/mL
Altres productes					
Droperidol	2,5mg/mL	-	0,0025mg/mL	0,025mg/mL	0,25mg/mL
Làtex	Comercial				
Clorhexidina	5mg/mL		0,002mg/mL		
Cidex OPA	0,55%				

III. Material i mètodes

Proves d'exposició controlada (PEC)

Limitades als anestèsics locals, antisèptics, antibiòtics i al làtex, quan les proves cutànies eren negatives.

L'algoritme diagnòstic que es va seguir en cas de reaccions en el període perianestèsic es representa a la figura 14.

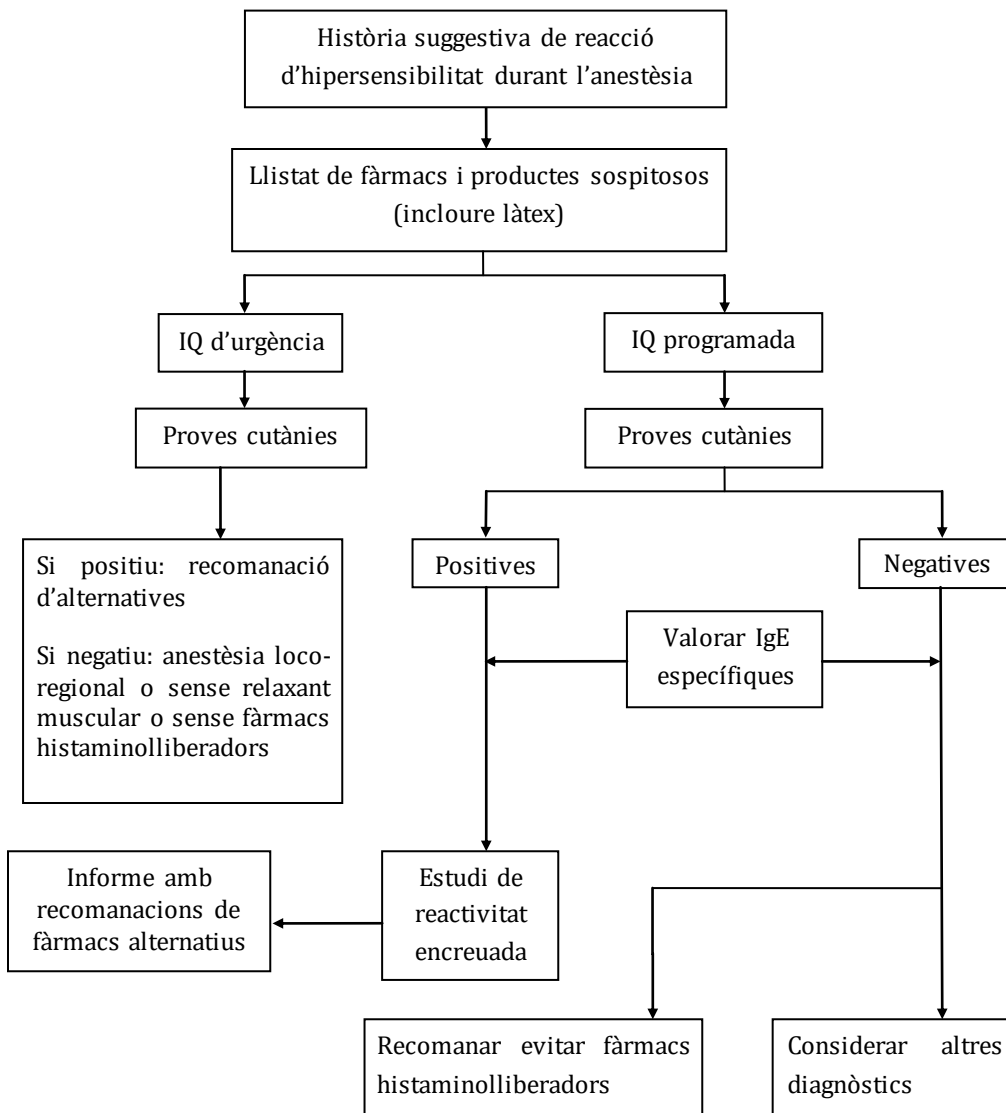


Figura 14. Algoritme diagnòstic de l'estudi de reaccions perianestèsiques (204) (Modificació de l'algoritme de Mertes *et al* (205))

3. Interpretació dels resultats dels estudis diagnòstics

L'objectiu de fer l'estudi diagnòstic va ser confirmar o descartar l'al·lèrgia a un determinat fàrmac.

El diagnòstic d'al·lèrgia a un fàrmac es confirmava quan el pacient presentava una història clínica altament suggestiva i/o les proves diagnòstiques eren positives, i es descartava quan el pacient tenia una prova d'exposició negativa al fàrmac sospitós. En els casos derivats per estudi de reacció durant el període perianestèsic era molt difícil poder confirmar el diagnòstic amb la història clínica, sobretot en aquells casos en que no comptàvem amb el full d'anestèsia. En aquests pacients també podia dificultar el diagnòstic el fet que no es fessin PEC amb molts dels fàrmacs emprats.

4. Conclusió diagnòstica

Un cop finalitzat l'estudi s'entregava a cada pacient un informe mèdic que incloïa: resum de la història clínica, les proves diagnòstiques realitzades i el diagnòstic final, el qual podia mostrar diferents tipus de conclusions.

- I. Es confirmava al·lèrgia a determinats fàrmacs. En aquest cas s'indicava a l'informe els fàrmacs que el pacient devia evitar i els fàrmacs que havia tolerat. També s'informava als pacients que era de vital importància advertir de la seva al·lèrgia a fàrmacs a futures assistències mèdiques.

En tots els casos que es diagnosticava al·lèrgia a fàrmacs s'incloïa una alarma a la història mèdica electrònica, tant a l'apartat d'antecedents d'al·lèrgia com a l'aplicació de "pla de medicació comunitària", al que tenen accés tots els metges de l'Institut Català de la Salut (ICS).

- II. Es descartava al·lèrgia a fàrmacs. En aquest cas es plantejaven, en base a la història clínica i al resultat negatiu de l'estudi, altres possibilitats diagnòstiques: reacció adversa no immunitària, clínica funcional o absència de reacció adversa.

III. Material i mètodes

Els pacients diagnosticats de reacció adversa no immunitària eren aquells pacients que havien presentat una reacció que podia ser causada per diferents motius: un efecte secundari del fàrmac o clínica produïda per la malaltia per la que es prenia el fàrmac.

Es diagnosticava a un pacient de clínica funcional quan els símptomes sorgien o s'incrementaven en resposta a factors psicològics o situacionals (p.ex. PEC positives amb placebo).

En els casos que el pacient referia tenir al·lèrgia a un fàrmac però es desconeixia l'existència i/o característiques d'aquesta reacció i l'estudi era negatiu, es va diagnosticar d'absència de reacció adversa.

Un cop conclòs l'estudi es va diferenciar entre fàrmac sospitós de la reacció i fàrmac implicat en la reacció. Es considerava sospitós al fàrmac que se li atribuïa la culpabilitat d'una reacció abans de fer l'estudi (ja que en alguns casos el pacient prenia més d'un fàrmac simultàniament). En canvi, el fàrmac implicat era el que es determinava com a causant de la reacció un cop finalitzat l'estudi. Podia ser que el fàrmac sospitós i l'implicat fossin el mateix fàrmac o que inicialment es pensés que era un fàrmac (sospitós) i després de l'estudi es demostrés que era un altre, l'implicat.

5. Avaluació del grau d'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi

Per tal d'avaluar l'efectivitat de l'estudi i la informació que s'havia donat al pacient, és a dir, conèixer la utilitat/rendibilitat de l'estudi, al cap d'un any es va realitzar una enquesta telefònica (Annex 2) a un total de 322 pacients escollits de manera aleatòria. A l'enquesta es preguntava per la conducta seguida en relació al diagnòstic i si havien pres i tolerat el fàrmac indicat a l'informe final, en els casos en que es va descartar al·lèrgia al fàrmac. En el cas que els pacients no haguessin pres de nou el fàrmac tolerat es demanava la causa.

6. Estudi de qualitat de vida

En els 75 darrers pacients va ser possible avaluar la qualitat de vida mitjançant un qüestionari específic per al·lèrgia a fàrmacs (*Drug Hypersensitivity Questionnaire* (DrHyQ)) (Annex 3) (194). Aquest qüestionari, del que es va fer l'adaptació transcultural i la validació lingüística al 2013 (196) i la validació psicomètrica al 2016 (197) consta de 15 preguntes que aborden diferents aspectes o dimensions i que s'han dividit en les següents:

- Limitació de les activitats diàries que suposa l'al·lèrgia a un fàrmac (preguntes 1, 4, 6 i 13)
- Com afecta a l'estat d'ànim (preguntes 7, 11 i 14)
- La inseguretat que produeix (preguntes 5, 8, 9 i 15)
- La por que produeix (preguntes 2, 3, 10 i 12)

La puntuació mínima i màxima del qüestionari són 15 i 75 punts respectivament. Una menor puntuació indica que la qualitat de vida es veu menys afectada i que, per tant, hi ha millor qualitat de vida.

Aquest qüestionari s'entregava als pacients el primer dia que acudien a l'Hospital de Dia per iniciar les proves diagnòstiques. L'emplenaven abans de començar les proves per a que el resultat d'aquestes no interferís en les respostes del qüestionari.

7. Avaluació del cost econòmic

Per avaluar el cost econòmic que suposa un estudi d'al·lèrgia a fàrmacs, al no haver-hi un barem establert, es va calcular tenint en compte el preu de les visites (primeres i successives), de les analítiques de sang (IgE total i específiques), així com el preu de la sessió d'Hospital de Dia (on es feien les proves cutànies i les proves d'exposició controlada). Aquestes dades s'han obtingut del DOCG núm.

III. Material i mètodes

6326 1.3.2013 on es va publicar una revisió dels preus públics corresponents als serveis sanitaris que presta l'Institut Català de la Salut.

S'ha de tenir en compte que en tots els pacients es van fer com a mínim una primera visita. Altres tenien, a més a més, analítica i/o proves cutànies i/o proves d'exposició i una o diverses visites successives.

8. Mètodes estadístics

Base de dades

Per a la introducció de les diferents variables es va dissenyar una base de dades específica, anomenada NOCEBO (Annex 4), a la que s'introduïen les variables clínico-epidemiològiques dels pacients, així com els resultats dels estudis i la conclusió diagnòstica.

La base de dades ubicada a la intranet de l'HUB permetia obtenir les variables amb un arxiu Excel.

Anàlisi estadístic

Es va realitzar un estudi descriptiu de la prevalença dels pacients al·lèrgics a fàrmacs mitjançant distribució de freqüències per a les variables qualitatives. L'anàlisi bivariat es va realitzar mitjançant la prova de la χ^2 amb el test de Fisher bilateral i la correcció de Yates quan els valors esperats van ser inferiors a 5. Els factors de risc per ser al·lèrgic a fàrmacs es van analitzar mitjançant regressió logística (mètode *stepwise*), incloent de forma exploratòria tots aquells factors que influïen a nivell bivariat. La prova de Hosmer i Lemeshow es va utilitzar per comprovar la bondat de l'ajust del model. Es va considerar estadísticament significatiu un valor de $p < 0,05$. Com mesura d'associació es va calcular la *odds ratio* (OR) amb intervals de confiança del 95% (IC 95%). Totes les anàlisis es van realitzar utilitzant el paquet estadístic SPSS v.18.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

9. Aspectes ètics

L'estudi es va dissenyar d'acord amb les *Good Clinical Practice* (GCP) i amb els principis ètics de la declaració de Helsinki i complint les normes de Bona Pràctica Clínica. Va ser aprovat pel Comitè d'Ètica i Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari de Bellvitge (Annex 5). Es va garantir la confidencialitat de les dades segons el que està previst a la Llei Orgànica de Protecció de dades de Caràcter Personal 15/1999.

10. Finançament

Aquest treball ha sigut possible gràcies a la beca atorgada per la Fundación de la SEAIC pel projecte d'investigació (PR204/08) "Valoración del estudio diagnóstico de alergia a fármacos en una unidad de Alergología: características diferenciales de los casos confirmados y rentabilidad del diagnóstico".

IV. Resultats

1. Pacients

A l'estudi es van incloure un total de 1003 pacients (pt) amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs que complien els criteris d'inclusió mencionats a Material i Mètodes. La mitjana d'edat d'aquests pacients era de 49,98 anys amb un rang d'edat de 14 a 90. El 68,1% (683 pt) eren dones.

De les comorbiditats valorades, el 21,5% dels pacients (216 pt) presentava hipertensió arterial; el 10,4% (104 pt), síndrome depressiva; el 4,2% (42 pt), artropatia degenerativa i el 4,1% (41 pt), fibromiàlgia. El 14,8% tenia antecedents d'atòpia.

D'entre tots els pacients, 71 (7,1%) referien tenir antecedents d'al·lèrgia a altres fàrmacs (35, a antibiòtics β -lactàmics; 20, a AINE i 16, a altres fàrmacs).

2. Característiques de les reaccions

Pel que fa a les característiques de les reaccions, en el 92,4% dels pacients la suposada reacció havia tingut lloc en el medi extrahospitalari mentre que en el 7,6% (76 pt) va ser durant una estada hospitalària.

En alguns pacients la reacció s'havia produït després de l'administració de més d'un fàrmac i això va suposar que hi hagués diversos fàrmacs involucrats en la reacció. En aquests casos, el temps de latència es va estudiar per cada fàrmac (1122 casos), no per pacient.

En el 28,8% dels casos (308 casos) la reacció es va produir les primeres sis hores després de l'inici de l'administració del fàrmac. En un 21% va ser després de les 6 hores i en un 51,6% es desconeixia aquesta dada. A la taula 16 es descriu el número de casos en funció del temps transcorregut des de la darrera administració del fàrmac fins l'aparició de la reacció.

IV. Resultats

Taula 16. Temps de latència des de la darrera dosi del fàrmac fins l'inici de la reacció

	Núm. Casos	% Casos	
Última presa	<1 hora	219	19,5%
	1-6 hores	124	11,1%
	>6hores	88	7,8%
	Desconeguda	691	61,6%
	Total	1122	100%

Quant a les manifestacions clíniques, el 77,2% dels pacients va presentar clínica cutània i el 26,1%, afectació d'altres òrgans.

La simptomatologia cutània més freqüent va ser: pruija en el 29,8%, angioedema en el 27%, favasses en el 24,6%, eritema en el 22,4% i lesions micropapulars en el 15,3%. Quant a la simptomatologia no cutània va destacar: sensació dispneica en el 12,8%; afectació digestiva en el 6,2%; pèrdua de consciència en el 5,3% i hipotensió en el 4,9%.

Respecte a la conducta que es va seguir després de la reacció, el 19,4% dels pacients (194 pt) va acudir a Urgències del CUAP o d'un hospital i l'1,1% (11 pt) va requerir ingrés hospitalari (8 pt amb anafilaxi, 1 pt amb exantema retardat, 1 amb urticària i 1 amb RAF no immunitària). Un 64,2% no recordava quina conducta havia seguit després de presentar la reacció. (Taula 17)

Taula 17. Demanda assistencial després de la reacció

	Núm. pacients	% pacients	
Demanda Assistencial	Tractament mèdic	154	15,4%
	Urgències CUAP	120	12%
	Urgències Hospital	74	7,4%
	Ingrés	11	1,1%
	Desconegut	644	64,2%
	Total	1003	100%

3. Fàrmacs sospitosos

El 87,8% dels pacients (881 pt) atribuïa la reacció que havia patit a un únic fàrmac mentre que el 12,2% (122 pt) n'involucrava entre dos i quatre. Tenint en compte aquesta consideració, el número total de fàrmacs sospitosos va ser 1122.

D'entre aquests fàrmacs, els AINE van ser sospitosos d'haver produït la reacció en 406 casos (36,2%), els antibiòtics β -lactàmics en 360 (32,1%), els anestèsics locals en 85 (7,6%), altres antibiòtics no β -lactàmics en 67 (6%), els medis de contrast iodat en 52 (4,6%) i altres fàrmacs en 152 casos (13,5%). A la taula 18 es mostren tots els fàrmacs sospitosos d'haver produït una reacció. Cal especificar que, en el grup d'antiinflamatoris no esteroïdals, quan es parla d'AINE com a fàrmac sospitós, es fa referència a aquells casos en que els fàrmacs involucrats eren 2 o més antiinflamatoris no esteroïdals de grups farmacològics diferents.

En el 56,4% dels casos (633 casos) havia hagut indicació mèdica del fàrmac mentre que en el 18,8% (211 casos) els pacients se'ls havien autoadministrat sense prescripció. El 24,8% (278 casos) no recordava aquesta informació.

La via d'administració més habitual va ser l'oral en un 63,1% dels casos (708 casos), seguida de l'endovenosa en un 9,4% (106 casos) i de la intramuscular en un 7% (78 casos). Quant a la freqüència d'administració, en el 93,9% (1053 casos) va ser ocasional.

Mentre que en el 16,2% dels casos (182 casos), els pacients recordaven si havien tolerat o no anteriorment el fàrmac sospitós, el 83,8% (940 casos) no ho sabia.

Cal remarcar que en el 19,9% dels casos (223 casos), els pacients havien tolerat algun altre fàrmac del mateix grup després d'haver presentat la reacció. En canvi, en un 2,9% (33 casos), els pacients no l'havien tolerat i en el 77,2% (886 casos), ho desconeixien.

IV. Resultats

Taula 18. Fàrmacs sospitosos de causar les reaccions

Fàrmacs	Núm. casos	%
Antiinflamatoris no esteroïdals		
AINE	113	10,1%
Ibuprofèn	79	7,0%
Metamizol	78	7,0%
Diclofenac	51	4,5%
AAS	33	2,9%
Dexketoprofèn	20	1,8%
Paracetamol	14	1,2%
Naproxèn	13	1,2%
Aceclofenac	2	0,2%
Celecoxib	2	0,2%
Indometacina	1	0,1%
Antibiòtics β-lactàmics		
Amoxicil·lina-àcid clavulànic	117	10,4%
Amoxicil·lina	112	10,0%
Penicil·lina	107	9,5%
Cefuroxima	7	0,6%
β -lactàmics	5	0,4%
Cefazolina	5	0,4%
Ceftriaxona	4	0,4%
Ampicil·lina	2	0,2%
Cefaclor	1	0,1%
Anestèsics locals		
Anestèsic local*	53	4,7%
Lidocaïna	10	0,9%
Mepivacaïna	10	0,9%
Articaïna	5	0,4%
Bupivacaïna	5	0,4%
Ropivacaïna	2	0,2%
Antibiòtics no β-lactàmics		
Ciprofloxacina	17	1,5%
Clindamicina	12	1,1%
Eritromicina	8	0,7%
Levofloxacina	7	0,6%
Moxifloxacina	7	0,6%
Claritromicina	6	0,5%
Azitromicina	3	0,3%
Metronidazole	3	0,3%
Gentamicina	2	0,2%
Quinolones	1	0,1%
Tetraciclina	1	0,1%
Contrast iodat	52	4,6%

*El pacient desconeixia el nom de l'anestèsic local

IV. Resultats

Continuació Taula 18.

Fàrmacs	Núm. casos	%
Altres fàrmacs		
Corticoides	38	3,4%
Benzodiazepines	17	1,5%
IECA	14	1,2%
Inhibidors de la bomba de protons	12	1,0%
Fluoresceïna	9	0,8%
Mòrfics	9	0,8%
Vitamina B	7	0,6%
Propofol	5	0,4%
Anticoagulants	5	0,4%
Metoclopramida	4	0,4%
Antiepilèptics	4	0,4%
Relaxants musculars	4	0,4%
Làtex*	3	0,3%
Al·lopurinol	3	0,3%
Acetilcisteïna	2	0,2%
Ondansetron	2	0,2%
Caïnes	1	0,1%
Etofenamat	1	0,1%
Antihistamínics	1	0,1%
Bupropion	1	0,1%
Toxoide tetànica	1	0,1%
Fenilefrina	1	0,1%
Metformina	1	0,1%
Tiotropi	1	0,1%
Magnesi	1	0,1%
Gadolini	1	0,1%
Pregabalina	1	0,1%
Bromur hioscina	1	0,1%
Acetat de glatiràmer	1	0,1%
Ranitidina	1	0,1%

*En 3 casos se sospitava del làtex juntament amb fàrmacs utilitzats en el període perianestèsic

4. Estudis diagnòstics

Un cop realitzada i valorada la història clínica es va considerar que aquesta era suggestiva d'al·lèrgia en el 33,3% dels casos (374 casos), en el 31,8% (357 casos) que era dubtosa i en el 34,8% (391 casos) que no era suggestiva. En 47 casos dels 391, els pacients presentaven una història suggestiva de clínica funcional.

Es van realitzar un total de 1122 estudis diagnòstics, que corresponen als fàrmacs sospitosos.

En el 19,9% dels pacients l'estudi diagnòstic es va dur a terme entre un i sis mesos després de que succeís la reacció. En canvi, en el 26,5% van passar més de 2 anys. En el 30,6% no es va poder determinar ja que havien oblidat quan havia sigut la reacció (Taula 19).

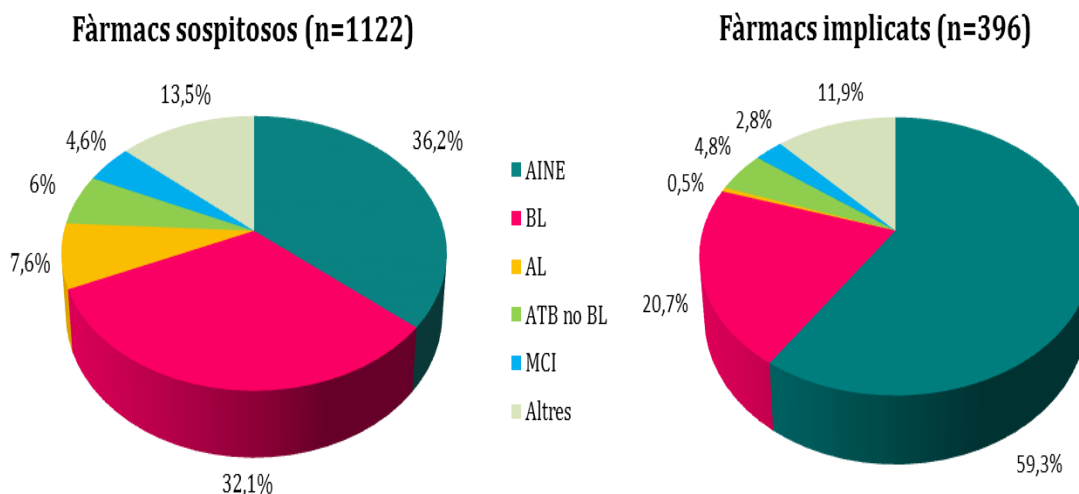
Taula 19. Temps transcorregut entre la reacció i l'estudi diagnòstic

	Núm. pacients	% pacients	
Temps transcorregut	1- 6 mesos	200	19,9%
	7 - 12 mesos	143	14,2%
	13 - 24 mesos	88	8,8%
	> 24 mesos	265	26,5%
	Desconegut	307	30,6%
	Total	1003	100,0%

Un cop finalitzat l'estudi diagnòstic es va confirmar l'al·lèrgia a fàrmacs en 396 pacients (39,5%). Cal remarcar que en aquest grup també estan inclosos els pacients amb reaccions d'hipersensibilitat no immunitària a AINE (n=104). Els fàrmacs considerats com implicats o responsables de la reacció van ser els AINE en un 59,3% (235 pt), els antibiòtics β -lactàmics en un 20,7% (82 pt), els antibiòtics no β -lactàmics en un 4,8% (19 pt), els medis de contrast iodat en un 2,8% (11 pt), els anestèsics locals en un 0,5% (2 pt) i altres fàrmacs en un 11,9% (47 pt). A la

IV. Resultats

figura 15, es mostren els fàrmacs prèviament sospitosos d'haver causat la reacció (esquerra) i els fàrmacs que finalment van ser els implicats (dreta).



AINE: Antiinflamatoris no esteroïdals; BL: antibiòtics β -lactàmics; AL: anestèsics locals; ATB no BL: antibiòtics no β -lactàmics; MCI: medis de contrast iodat

Figura 15. Fàrmacs prèviament sospitosos d'haver causat la reacció i fàrmacs finalment implicats en la reacció

D'altra banda, en 607 pacients (60,5%) es va descartar que les reaccions presentades fossin degudes a al·lèrgia a fàrmacs. El 75,9% d'aquests pacients (461 pt) va ser diagnosticat de reacció adversa no immunitària; el 14,8% (90 pt), d'absència de reacció i el 8,9% (54 pt), de clínica funcional. Dels altres dos pacients, un va presentar la reacció per al·lèrgia a aliments i l'altre, per al·lèrgia a l'epiteli de gat.

Quan es van comparar les diferents variables estudiades entre els pacients al·lèrgics i no al·lèrgics (taula 20) es va observar que en els pacients al·lèrgics s'havien presentat més casos de reaccions intrahospitalàries (10,4%) que en els pacients no al·lèrgics (5,8%) ($p=0,01$), i que quan les reaccions havien sigut en el medi extrahospitalari, els pacients al·lèrgics havien acudit a urgències més

IV. Resultats

freqüentment (32,6%) que els no al·lèrgics (12,5%) ($p < 0,001$). Així mateix, els pacients al·lèrgics també relataven amb major freqüència antecedents d'atòpia (17,7% vs 13%) ($p \leq 0,05$) i una història clínica suggestiva d'al·lèrgia (85,4% vs 3,8%) ($p < 0,001$). Cal destacar que la clínica d'anafilaxi va ser més freqüent en els al·lèrgics (30,1%) que en els no al·lèrgics (0,3%) ($p < 0,001$). Quant al temps transcorregut des de que van presentar la reacció fins que es va dur a terme l'estudi diagnòstic, aquest va ser molt inferior en els al·lèrgics (43,4 mesos) que en els no al·lèrgics (113,2 mesos) ($p < 0,001$).

No es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa al gènere, l'edat, les comorbiditats que presentaven (hipertensió arterial, síndrome depressiva, fibromiàlgia i artropatia) ni l'antecedent d'al·lèrgia a altres fàrmacs.

Taula 20. Variables estudiades en pacients al·lèrgics i no al·lèrgics. Anàlisi bivariat

Variables	Al·lèrgics	No al·lèrgics	Total (pt)	p
Gènere				0,53
Dones	265 pt (66,9%)	418 pt (68,9%)	683	
Homes	131 pt (33,1%)	189 pt (31,1%)	320	
Edat (mitjana)	49,8	50,1		0,76
Mesos des de la reacció fins l'estudi	43,4	113,2		<0,001
Cas intrahospitalari	41 pt (10,4%)	35 pt (5,8%)	76	0,01
Antecedent d'atòpia	70 pt (17,7%)	79 pt (13%)	149	<0,05
Antecedent d'al·lèrgia a fàrmacs	22 pt (5,6%)	49 pt (8%)	71	0,13
Hipertensió arterial	85 pt (21,5%)	131 pt (21,6%)	216	1
Síndrome depressiva	41 pt (10,4%)	63 pt (10,4%)	104	1
Fibromiàlgia	17 pt (4,3%)	24 pt (3,9%)	41	0,87
Artropatia degenerativa	20 pt (5,1%)	22 pt (3,6%)	42	0,33
Anafilaxi	119 pt (30,1%)	2 pt (0,3%)	121	<0,001
Clínica cutània	250 pt (63,1%)	380 pt (62,6%)	621	0,91
Altres símptomes	27 pt (6,8%)	225 pt (37,1%)	252	<0,001
Urgències	129 pt (32,6%)	76 pt (12,5%)	205	<0,001
Història clínica suggestiva d'al·lèrgia	338 pt (85,4%)	23 pt (3,8%)	361	<0,001
Total (pt)	396	607		

IV. Resultats

Van resultar factors de risc associats a ser al·lèrgic a fàrmacs l'antecedent d'atòpia, la clínica d'anafilaxi, la clínica només cutània i haver acudit al servei d'Urgències després d'haver presentat la reacció (taula 21).

Taula 21. Factors associats a ser al·lèrgic en una cohort de 1003 pacients estudiats per suposada al·lèrgia a fàrmacs

	Nivell bivariat				Nivell multivariat	
	Al·lèrgics(%)	No Al·lèrgics(%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Atòpia						
Sí	17,7	13	1,44 (1,01-2,04)	<0,05	1,54 (1,03-2,31)	<0,04
No	82,3	87	1		1	
Clínica						
Anafilaxi	30,1	0,3	495,83 (115,91-2120,99)	<0,001	401,43 (93,27-1727,71)	<0,001
Cutània	63,1	62,6	5,48 (3,57-8,43)	<0,001	5,26 (3,41-8,1)	<0,001
Altres	6,8	37,1	1		1	
Urgències						
Sí	32,6	12,5	3,38 (2,45-4,65)	<0,001	1,77 (1,2-2,59)	0,004
No	67,4	87,4	1		1	

Només es van incloure variables associades a nivell bivariat amb una $p < 0,15$
OR (IC 95%): *odds ratio* amb un interval de confiança del 95%

A continuació es detallen els estudis diagnòstics i les conclusions diagnòstiques per grups de fàrmacs.

4.1. Hipersensibilitat als antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

Es van estudiar 394 pacients amb sospita d'al·lèrgia a AINE que corresponien a 406 casos. La mitjana d'edat d'aquests pacients era de 48,2 anys (rang entre 15 i 88). El 68% (268 pt) eren dones.

D'entre les comorbiditats valorades, 71 pacients (18%) presentaven hipertensió arterial; 37 pacients (9,4%), síndrome depressiva; 19 pacients (4,8%), fibromiàlgia i 17 pacients (4,3%), artropatia degenerativa. El 18,3% (72 pt) tenia antecedents d'atòpia i el 6,9% (27 pt), antecedents d'al·lèrgia a un altre fàrmac.

IV. Resultats

Mentre que en el 92,6% dels pacients (365 pt) la reacció s'havia produït en el medi extrahospitalari, en el 7,4% (29 pt) va ser en el transcurs d'un ingrés.

Pel que fa al temps de latència des de la darrera dosi administrada fins l'aparició de la reacció, en el 24,6% dels casos (100 casos) va ser de menys d'una hora. El 57,4% (133) havia oblidat el temps transcorregut. Per altra banda, en el 38,9% de casos (158 casos) el temps des de l'inici de l'administració del fàrmac fins l'aparició de la reacció va ser de menys de 6 hores i d'aquests, en 119 casos (29,3%) la reacció es va produir durant la primera hora; en el 14,8% (60 casos) va ser de més de 6 hores i en un 46,3% (188 casos), es desconeixia.

La clínica predominant va ser la cutània en el 90,1% dels pacients (338 pt). D'aquesta, la més freqüent va ser: pruija en 131 pacients (33,2%), favasses en 126 pacients (32%), eritema en 75 pacients (19%) edema palpebral en 54 pacients (13,7%), lesions micropapulars en 49 pacients (12,4%) i edema labial en 39 pacients (9,9%).

Entre la simptomatologia no cutània destacava: dispnea en 69 pacients (17,5%), afectació digestiva en 23 (5,8%) i ocupació faríngia en 16 (4%).

Després d'haver presentat la reacció, el 22,6% dels pacients (89 pt) va acudir a Urgències d'un hospital o del CUAP i 4 pacients (1%) van requerir ingrés (3 pacients per reaccions anafilàctiques i un, per reacció adversa no immunitària). El 62,7% (247 pt) no recordava quina conducta havia seguit després de la reacció.

Un cop es va avaluar la història clínica, en el 56,7% dels casos (230 casos) es va considerar que aquesta era suggestiva d'hipersensibilitat; en el 15,8% (64 casos), que no ho era i en el 27,6% (112 casos), que era dubtosa.

En el 49,5% dels casos (201 casos), els pacients es van autoadministrar el fàrmac sense prescripció. En canvi, en el 26,6% dels casos (108 casos), aquests ho van fer seguint la indicació d'un metge.

IV. Resultats

Pel que fa a la via d'administració del fàrmac, la més freqüent va ser l'oral en 350 casos (86,2%), l'endovenosa en 20 casos (4,9%) i la intramuscular en 15 casos (3,7%). En un 5,2% (22 casos) es desconeixia aquesta dada. La freqüència d'administració del fàrmac va ser ocasional en 400 casos (98,5%).

En relació a la tolerància del fàrmac sospitós abans de presentar la reacció, el 9,1% dels pacients recordava que l'havia tolerat.

Per altra banda, 187 casos (46,1%) recordaven haver tolerat altres AINE després d'haver-se produït la reacció (taula 22). De 78 casos amb sospita d'al·lèrgia a metamizol, 40 casos (51,3%) van tolerar altres AINE amb una estructura química diferent. De 51 casos amb sospita d'al·lèrgia a diclofenac, 26 casos (51%) havien tolerat altres grups diferents d'AINE; i de 79 casos amb sospita d'al·lèrgia a l'ibuprofèn, 33 casos (41,8%) van tolerar altres AINE de grups farmacològics diferents. Pel que fa als 113 casos sospitosos d'al·lèrgia a diversos AINE, 43 casos (38%) havien tolerat el paracetamol.

Taula 22. Fàrmacs tolerats després d'haver presentat la reacció en pacients amb sospita d'al·lèrgia a AINE (dades dels pacients que ho recordaven (187 casos))

	Tolerància a un altre AINE											
	AAS	AINE	Cele	Dexke	Diclo	Ibu	Indo	Meta	Napro	Para	Desconegut	Total
AAS	0	0	1	0	1	2	0	1	2	8	1	16
AINE	2	0	0	1	1	3	0	1	0	43	1	52
Celecoxib	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Dexketoprofèn	2	0	0	0	0	2	0	1	0	3	0	8
Diclofenac	2	1	0	0	0	15	0	4	0	3	1	26
Ibuprofèn	3	0	0	3	8	0	1	2	0	16	0	33
Metamizol	3	0	0	4	7	13	0	0	1	8	4	40
Naproxèn	2	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	7
Paracetamol	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4
Total	16	1	1	8	17	39	1	12	3	82	7	187

Cele: celecoxib; Dexke: dexketoprofèn; Diclo: diclofenac; Ibu: ibuprofèn; Indo: indometacina; Meta: metamizol, Napro: Naproxèn; Para: paracetamol

IV. Resultats

El temps transcorregut entre la reacció i l'estudi havia sigut inferior a 6 mesos en el 19,8% dels pacients, de 7 a 12 mesos en el 15,7%, d'un a dos anys en el 9,4% i de més de dos anys en el 23,4%. Desconeixien aquesta dada el 31,7% dels pacients.

El diagnòstic d'hipersensibilitat es va dur a terme mitjançant la història clínica o bé, amb l'ajuda de les proves complementàries. Es va diferenciar entre reaccions d'hipersensibilitat no immunitària i immunitària en base als criteris diagnòstics exposats a Material i Mètodes.

Hipersensibilitat no immunitària a AINE

Es va diagnosticar hipersensibilitat no immunitària a AINE a 104 pacients. El 88,5% d'aquests (92 pt) es va diagnosticar mitjançant la història clínica, mentre que l'11,5% (12 pt) va requerir la realització de PEC. A tots els pacients diagnosticats d'hipersensibilitat no immunitària a AINE se'ls van dur a terme proves d'exposició controlada a AINE que inhibeixen de forma selectiva l'enzim COX-2 (celecoxib) o que inhibeixen de forma predominant aquest enzim tenint poc efecte sobre COX-1 (meloxicam), per comprovar la tolerància.

D'aquests pacients diagnosticats d'hipersensibilitat no immunitària a AINE, el 67,3% (70 pt) havia presentat únicament clínica cutània, el 16,3% (17 pt), anafilaxi i el 13,5% (14 pt), altres símptomes.

En 5 pacients la història clínica era poc suggestiva d'hipersensibilitat i estava relacionada amb la presa de diversos AINE. Aquests pacients van ser sotmesos a PEC a un AINE d'un grup farmacològic diferent als que havien produït la reacció: a AAS (2 pt), ibuprofèn (2 pt) i diclofenac (1 pt) i en tots ells el resultat va ser positiu. Amb els resultats obtinguts en aquests pacients es va considerar que es tractava d'una hipersensibilitat no immunitària a AINE i es van realitzar PEC a celecoxib (1 pt) i a meloxicam (4 pt) amb bona tolerància. Altres 7 pacients tenien una història suggestiva d'hipersensibilitat immunitària a AINE i van ser exposats a altres AINE d'un grup farmacològic diferent. Aquestes proves van resultar positives i van donar

IV. Resultats

el diagnòstic d'hipersensibilitat no immunitària a AINE. En tots els casos, posteriorment es va tolerar meloxicam (6 pt) o celecoxib (1 pt).

Pel que fa als pacients diagnosticats per història clínica (92 pt), 3 van presentar reacció després de ser exposats a meloxicam però posteriorment van tolerar celecoxib. La resta van tolerar meloxicam o celecoxib. 43 pacients havien tolerat l'administració de paracetamol al domicili.

Hipersensibilitat immunitària a AINE

Es va diagnosticar hipersensibilitat immunitària a AINE a 131 pacients. En el 30,5% dels pacients (40 pt) el diagnòstic es va realitzar mitjançant la història clínica. Per altra banda, en el 63,4% (83 pt) va ser necessari dur a terme proves d'exposició controlada (a l'AINE sospitós en 13 pacients i/o a un AINE d'una família farmacològica diferent en 80 pacients). El 6,1% (8 pt) es va diagnosticar per proves cutànies.

Els fàrmacs més freqüentment implicats en aquest tipus de reacció d'hipersensibilitat van ser el metamizol en 49 pacients (37,4%), seguit de l'ibuprofèn en 37 (28,2%) i del diclofenac en 20 (15,3%) (Taula 23). Els diagnòstics clínics que predominaven van ser la urticària/angioedema en el 58% dels pacients (76 pt) i l'anafilaxi en el 35,1% (46 pt). A la taula 24 es relacionen els fàrmacs implicats amb els diagnòstics clínics. El 72,4% de les urticàries van ser causades per reaccions a metamizol i/o a ibuprofèn, i el 41,7% de les anafilaxis, per metamizol.

IV. Resultats

Taula 23. Fàrmacs implicats a les reaccions d'hipersensibilitat immunitària a AINE

		Núm. pacients	% pacients
Fàrmac implicat	Metamizol	49	37,4%
	Ibuprofèn	37	28,2%
	Diclofenac	20	15,3%
	Naproxèn	9	6,9%
	AAS	8	6,1%
	Dexketoprofèn	6	4,6%
	Paracetamol	2	1,5%
	Total	131	100%

Taula 24. Fàrmacs implicats en relació als diagnòstics clínics

	Diagnòstic clínic						
	Urticària/AE	Anafilaxi	Síndrome Stevens-Johnson	Exantema retardat	Eritema multiforme	Asma	Total
Metamizol	28	20	1	0	0	0	49
Ibuprofèn	27	9	1	0	0	0	37
Diclofenac	7	10	1	0	1	1	20
Naproxèn	5	3	0	0	1	0	9
AAS	5	1	0	2	0	0	8
Dexketoprofèn	3	2	0	1	0	0	6
Paracetamol	1	1	0	0	0	0	2
Total	76	46	3	3	2	1	131

En base als resultats exposats, en 235 pacients (59,6%) es va confirmar hipersensibilitat als AINE: en 131 pacients, hipersensibilitat immunitària a AINE i en 104, no immunitària. Per altra banda, es va descartar una reacció d'hipersensibilitat als AINE en el 40,4% dels pacients (159). En el 2,8% dels casos (11 pt) la reacció va ser produïda per hipersensibilitat a un altre al·lergen: un altre fàrmac (9 pt), aliments (1 pt) o un al·lergen ambiental (1 pt) (Taula 25). La resta de

IV. Resultats

pacients van ser diagnosticats de reacció adversa (31%), de clínica funcional (3,3%) o d'absència de reacció (3,3%).

Taula 25. Diagnòstic en els pacients amb sospita d'al·lèrgia a AINE

		Núm. pacients	% pacients
Reacció d'hipersensibilitat a AINE	Sí	235	59,6%
	Immunitària	131	33,2%
	No immunitària	104	26,4%
	No	159	40,4%
	Reacció adversa	122	31%
	Funcional	13	3,3%
	Absència de reacció adversa	13	3,3%
	Reacció hipersensibilitat altres al·lèrgens	11	2,8%
	Total	394	100,0%

L'estudi estadístic va mostrar que els pacients amb hipersensibilitat a AINE havien presentat més freqüentment anafilaxi (24,2% vs 1,3%) ($p < 0,001$) i havien acudit més sovint a Urgències a causa de la reacció (26,6% vs 16,7%) ($p < 0,001$). La història clínica en aquests pacients era també molt més suggestiva que en els pacients als que no se'ls havia diagnosticat una reacció d'hipersensibilitat (91% vs 3,3) ($p < 0,001$).

No es van objectivar diferències estadísticament significatives en relació al gènere, l'edat, el temps transcorregut entre la reacció i l'estudi, els antecedents d'atòpia i d'al·lèrgia a altres fàrmacs ni les comorbiditats valorades.

L'anàlisi a nivell multivariat va mostrar que haver presentat una anafilaxi o clínica cutània constituïen factors de risc per tenir hipersensibilitat a AINE (taula 26).

IV. Resultats

Taula 26. Factors associats a presentar reaccions d'hipersensibilitat en una cohort de 394 pacients estudiats per suposada al·lèrgia a AINE

	Nivell bivariat				Nivell multivariat	
	HS (%)	No HS (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Clínica						
Anafilaxi	24,2	1,3	66,02 (14,73-295,95)	<0,001	68,94 (15,32-310,31)	<0,001
Cutània	66,8	67,3	3,61 (2,04-6,39)	<0,001	3,86 (2,16-6,91)	<0,001
Altres	8,6	31,3	1		1	

HS: hipersensibilitat

Només es van incloure variables associades a nivell bivariat amb una $p < 0,15$

OR (IC 95%): *odds ratio* amb un interval de confiança del 95%

A l'analitzar per separat la hipersensibilitat immunitària a AINE (HSI) i la hipersensibilitat no immunitària a AINE (HSNI) (taula 27) es va comprovar que l'edat dels pacients amb HSI era significativament més elevada ($50,5 \pm 16,5$ anys) en comparació als pacients amb HSNI ($45,6 \pm 14,3$ anys) ($p = 0,01$), com també que en els pacients amb HSI era més freqüent haver presentat una reacció intrahospitalària (11,5% vs 1,9%) ($p = 0,005$). Pel que fa a les comorbiditats, la síndrome depressiva va ser més freqüent en els pacients amb HSI que en els que presentaven HSNI (13,7% vs 5,8%) ($p = 0,05$), mentre que l'antecedent d'atòpia va ser relatat més sovint pels pacients amb HSNI (13,7% vs 28,8%) ($p = 0,005$). També s'ha comprovat que va haver una major freqüència d'anafilaxi en els pacients amb HSI que amb els que presentaven HSNI (30,5% vs 16,3%) ($p = 0,001$), i d'altres símptomes en els pacients amb HSNI respecte als que presentaven HSI (15,4% vs 3,8%) ($p = 0,001$). D'altra banda el temps que va transcórrer des de la reacció fins l'estudi diagnòstic va ser superior en els pacients diagnosticats d'HSNI (43,1 vs 76 mesos) ($p = 0,04$).

No es van trobar diferències estadísticament significatives en relació al gènere, a l'antecedent d'al·lèrgia a altres fàrmacs ni a altres comorbiditats (HTA, fibromiàlgia i artropatia degenerativa).

IV. Resultats

Taula 27. Variables estudiades en els grups d'hipersensibilitat immunitària a AINE i no immunitària a AINE. Anàlisi bivariat

Variables	HSI	HSNI	Total (pt)	p
Gènere				0,78
Dones	90 pt (68,7%)	69 pt (66,3%)	159	
Homes	41 (31,3%)	35 (33,7%)	76	
Mitjana d'edat	50,3	45,6		0,01
Mesos des de la reacció fins l'estudi	43,1	76		0,04
Cas intrahospitalari	15 pt (11,5%)	2 pt (1,9%)	17	0,005
Antecedent d'atòpia	18 pt (13,7%)	30 pt (28,8%)	48	0,005
Antecedent d'al·lèrgia a fàrmacs	5 (3,8%)	9 (8,7%)	14	0,16
Hipertensió arterial	30 pt (22,9%)	15 pt (14,4%)	45	0,13
Síndrome depressiva	18 pt (13,7%)	6 pt (5,8%)	24	0,05
Fibromiàlgia	6 (4,5%)	6 (5,8%)	12	0,77
Artropatia degenerativa	9 (6,9%)	3 (2,9%)	12	0,24
Anafilaxi	40 pt (30,5%)	17 pt (16,3%)	57	0,001
Clínica cutània	86 pt (65,6%)	71 pt (68,3%)	157	0,68
Altres símptomes	5 pt (3,8%)	16 pt (15,4%)	21	0,001
Urgències	36 (27,5%)	24 (23,1%)	60	0,46
Història clínica suggestiva d'al·lèrgia	117pt (89,3%)	100 pt (96,1%)	217	0,08
Total (pt)	131	104		

HSI: hipersensibilitat immunitària HSNI: hipersensibilitat no immunitària

Van resultar ser factors de risc per presentar hipersensibilitat immunitària a AINE la clínica d'anafilaxi, la clínica només cutània i haver presentat una reacció intrahospitalària. I va resultar ser un factor de risc per presentar hipersensibilitat no immunitària a AINE l'antecedent d'atòpia (taula 28).

IV. Resultats

Taula 28. Factors associats a presentar hipersensibilitat immunitària o no immunitària en una cohort de 235 pacients estudiats per hipersensibilitat a AINE

	Nivell bivariat				Nivell multivariat	
	HSI (%)	HSNI (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Cas intrahospitalari						
Sí	11,5	1,9	6,6 (1,47-29,53)	0,005	5,28 (1,12-24,76)	0,035
No	88,5	98,1	1		1	
Atòpia						
Sí	13,7	28,8	0,39 (0,2-0,76)	<0,005	0,44 (0,22-0,86)	0,017
No	86,3	71,2	1		1	
Clínica						
Anafilaxi	30,5	16,3	7,53 (2,37-23,86)	0,001	6,7 (2,03-22,14)	0,002
Cutània	65,6	68,3	3,87 (1,35-11,10)	0,001	3,77 (1,27-11,22)	0,017
Altres	3,8	15,4	1		1	

Només es van incloure variables associades a nivell bivariat amb una $p < 0,15$

4.2. Hipersensibilitat als antibiòtics β -lactàmics

En 360 pacients es va dur a terme l'estudi diagnòstic per sospita d'al·lèrgia a un antibiòtic β -lactàmic. La mitjana d'edat d'aquest grup va ser de 46 anys amb rang entre 14 i 82 anys. El 63,1% dels pacients (227 pt) eren dones.

Entre les comorbilitats valorades, els pacients presentaven hipertensió arterial en el 16,7% (60 pt), síndrome depressiva en el 6,9% (25 pt), artropatia degenerativa en el 2,2% (8 pt) i fibromiàlgia en el 1,7% (6 pt). El 16,4% dels pacients (59 pt) tenia antecedents d'atòpia i l'1,7% (6 pt), antecedents d'al·lèrgia a algun fàrmac.

Pel que fa al tipus de reacció, el 5,8% dels pacients (21 pt) havia presentat una reacció intrahospitalària, mentre que en el 94,2% havia sigut extrahospitalària.

Al valorar el temps de latència des de l'inici de l'administració del fàrmac fins l'aparició de la reacció, el 18,6% dels pacients (67 pt) recordava que havia sigut durant les primeres 6 hores, i el 22,2% (80 pt), després de 6 hores. El 59,2% (213 pt) ho desconeixia. Respecte al temps transcorregut entre la darrera dosi i l'inici de la reacció, en el 28,3% va ser inferior a 6 hores (durant la primera hora en el 19,4%) i en el 5%, superior. El 66,7% ho havia oblidat.

IV. Resultats

Es va produir simptomatologia cutània en el 75,6% dels pacients (272 pt) i els símptomes més freqüents van ser pruija en el 32,5%, eritema en el 23,6%, favasses en el 23,1% i micropàpules en el 18,9%. Alguns pacients també van patir simptomatologia no cutània, com ara dispnea en l'11,1%, disminució del nivell de consciència en el 8,6%, afectació digestiva en el 7,8% i hipotensió en el 6,4%.

El 20% dels pacients (72 pt) va acudir a Urgències (del CUAP o d'un hospital) per valoració i tractament, i l'1,7% (6 pt) va precisar ingrés. Hi havia un 66,6% de pacients (240 pt) que havien oblidat aquesta informació.

Un cop es va valorar la informació de l'anamnesi, en el 21,4% dels casos (77 pt) es va considerar que la reacció era suggestiva d'al·lèrgia, en el 43,6% (157 pt), no suggestiva d'al·lèrgia i en el 35% (126 pt), que era dubtosa.

Quant a l'administració del fàrmac sospitós, el 68,3% dels pacients (246 pt) ho havia fet seguint una recomanació mèdica mentre que el 0,8% (3 pt) se l'havia autoadministrat sense prescripció. En el 30,9% (111 pt) no se sabia. Els fàrmacs sospitosos es descriuen a la taula 18.

La via d'administració més freqüent va ser l'oral en el 64,4% dels pacients (232 pt), seguit de la intramuscular en l'11,9% (43 pt) i l'endovenosa en el 5,3% (19 pt). Es desconeixia en el 15,6%. Respecte a la freqüència d'administració, en el 96,4% va ser ocasional.

Quan es va realitzar l'estudi diagnòstic es va constatar que un 39,5% dels pacients (142 pt) feia menys de dos anys que havia patit la reacció; mentre que en un 34,7% (125 pt) havia passat més de 2 anys. El 25,8% dels pacients (93 pt) no recordava quan havia succeït (Taula 29).

IV. Resultats

Taula 29. Temps transcorregut des de la reacció fins l'estudi diagnòstic

	Núm. pacients	% pacients	
Temps transcorregut	1- 6 meses	61	17%
	7 - 12 meses	46	12,8%
	13 - 24 meses	35	9,7%
	>24 meses	125	34,7%
	Desconegut	93	25,8%
	Total	360	100,0%

La determinació d'IgE específica enfront els determinants antigènics de penicil·lines (penicil·loil G, penicil·loil V, amoxicil·lina i ampil·lina) es va realitzar en 243 pacients (67,5%) i es va obtenir un resultat positiu (entre 0,11 kU/L i 16,8 kU/L) en 12 pacients (3,3%).

Pel que fa a les proves cutànies (amb determinants antigènics de la penicil·lina (PPL i MD), penicil·lina G, amoxicil·lina, ampil·lina, cefuroxima, àcid clavulànic i altres β -lactàmics sospitosos), es van realitzar en el 95% dels pacients (342 pt) i en el 12,2% (44 pt) van mostrar resultats positius: en 12 pacients, a la penicil·lina G; en 8, als determinants antigènics de la penicil·lina (PPL i/o MD); en 19, selectius a l'amoxicil·lina i/o a l'ampil·lina; en 2, selectius a la cefuroxima; en 2, selectius a l'àcid clavulànic i en 1, selectiu a la cefazolina. A la taula 30 es mostren els resultats de les IgE específiques i les proves cutànies en els pacients diagnosticats d'al·lèrgia a algun antibiòtic β -lactàmic en funció del temps que havia passat des de que es va presentar la reacció fins que es va realitzar l'estudi diagnòstic. I a la taula 31 es pot observar la relació de resultats de les IgE específiques i proves cutànies. Cal destacar que un 84% dels 44 pacients amb proves cutànies positives tenien uns valors d'IgE específica negatius i que només dos pacients (1%) amb IgE específica positiva van presentar unes proves cutànies negatives.

IV. Resultats

Taula 30. Resultats de les IgE específiques i les proves cutànies en relació al temps transcorregut des de la reacció fins l'estudi

		Temps transcorregut (en mesos)											
		1-6		7 - 12		13 - 24		> 24		Desconegut		Total	
		Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
IgE específiques	Positives	5	20	2	13,3	1	9,1	3	25	1	11,1	12	16,7
	Negatives	20	80	13	86,7	10	90,9	9	75	8	88,9	60	83,3
	Total	25	100	15	100	11	100	12	100	9	100	72	100
Proves cutànies	Positives	17	65,4	8	50	6	54,5	9	64,3	4	50	44	58,7
	Negatives	9	34,6	8	50	5	45,5	5	35,7	4	50	31	41,3
	Total	26	100	16	100	11	100	14	100	8	100	75	100

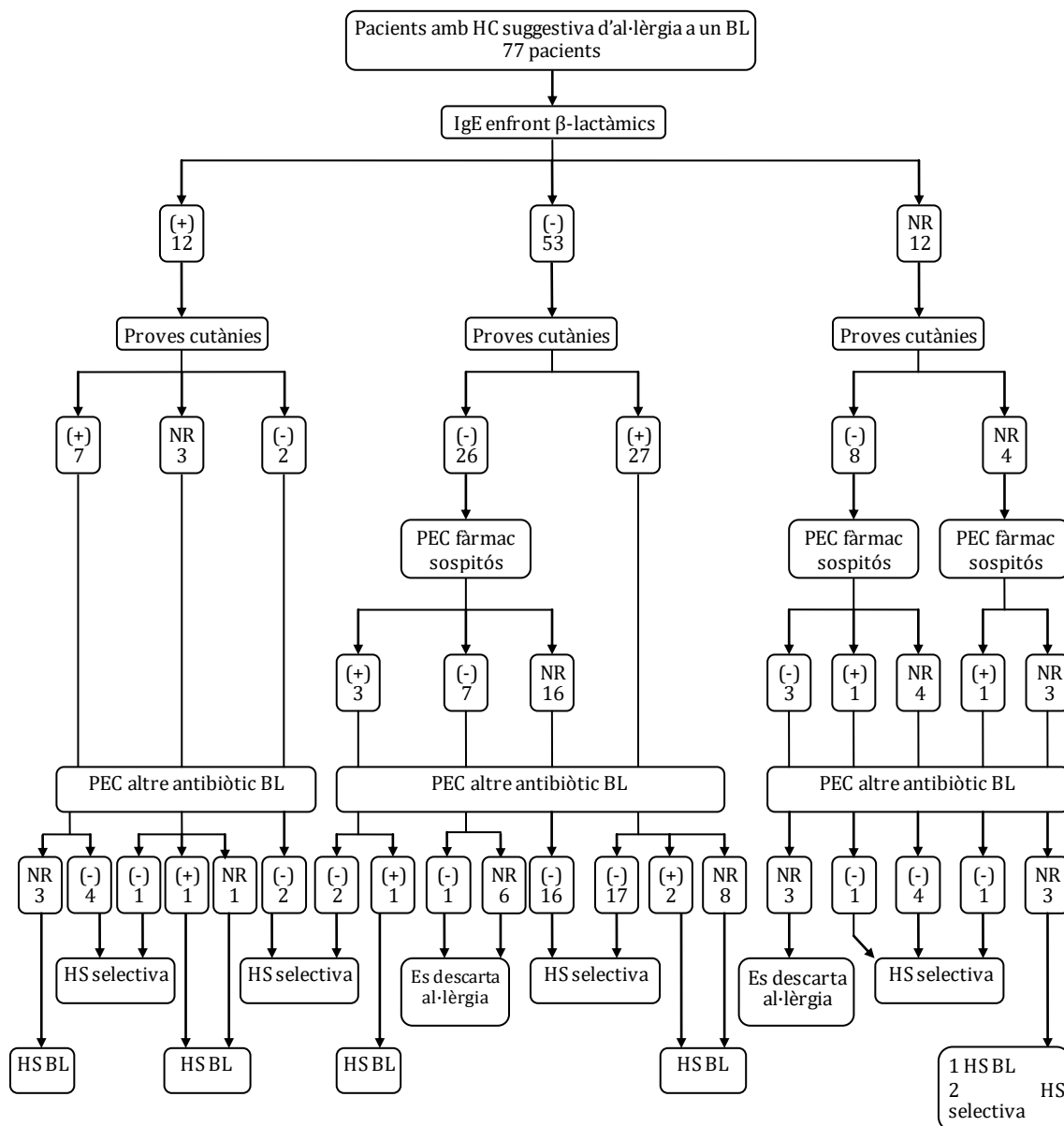
Taula 31. Relació de resultats dels pacients estudiats amb IgE específiques i proves cutànies amb antibiòtics β -lactàmics ($p < 0,001$)

		Proves cutànies		Total
		Positives	Negatives	
IgE específiques	Positives	7 (15,9%)	2 (1%)	9
	Negatives	37 (84%)	194 (99%)	231
Total		44	196	240

En 274 pacients (76,1%) amb IgE específiques i/o proves cutànies negatives es van dur a terme proves d'exposició al fàrmac sospitós. Van ser positives en el 2,2% (8 pt). D'altra banda, en 78 pacients (21,7%) es van fer proves d'exposició a un altre β -lactàmic i en 5 pacients (1,4%) van resultar positives.

A les figures 16, 17 i 18 es mostren les proves diagnòstiques portades a terme en els pacients amb sospita d'al·lèrgia a β -lactàmics seguint els algoritmes diagnòstics citats a Material i Mètodes i, en funció de que la història clínica hagués sigut suggestiva o no, d'al·lèrgia.

IV. Resultats

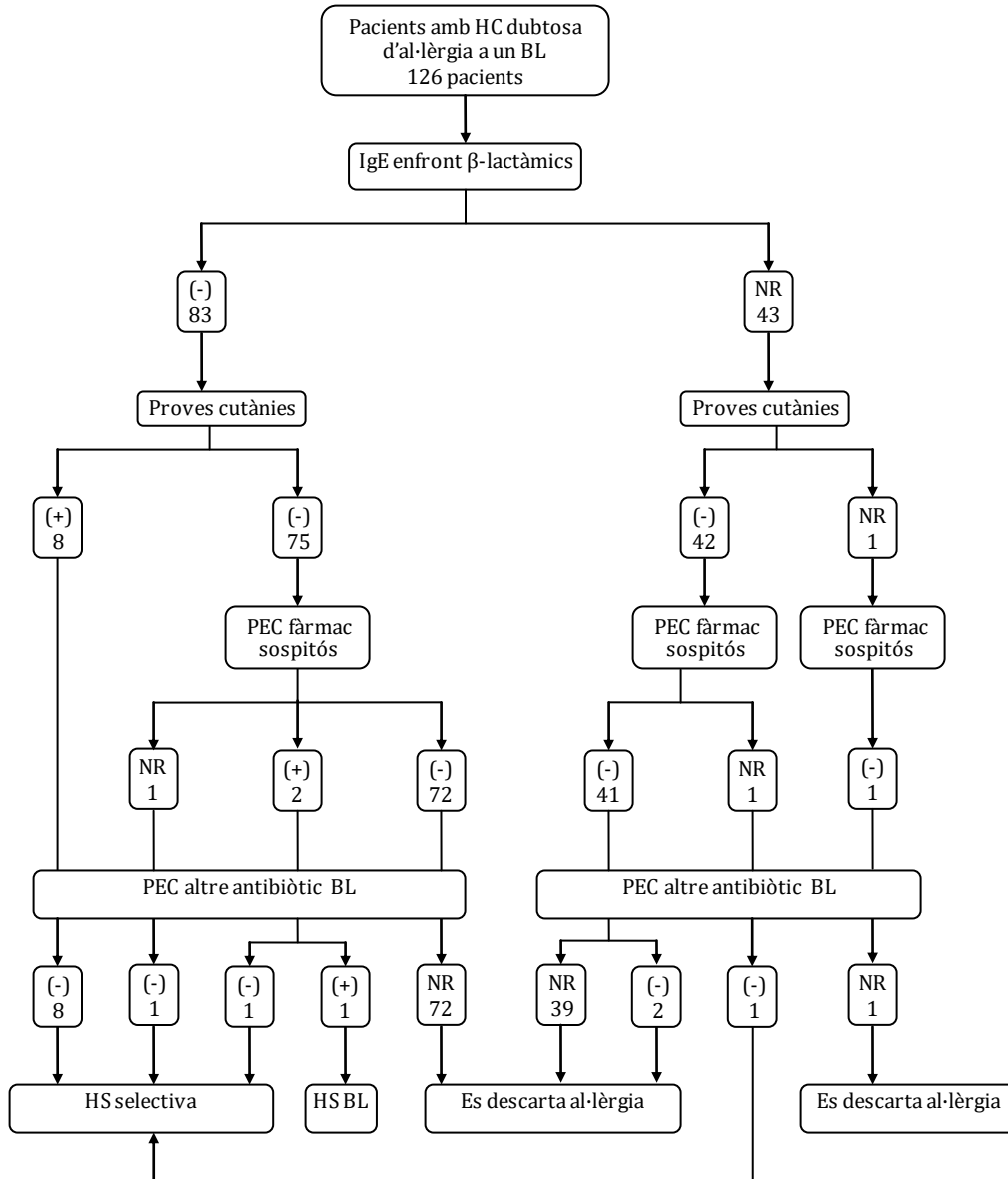


HC: Història clínica, BL: β-lactàmic, NR: no realitzada, PEC: prova d'exposició controlada, HS: hipersensibilitat

En aquest grup de pacients es va diagnosticar al·lèrgia als antibiòtics BL en 67 pacients (87%). En 23 pacients (29,9%) el diagnòstic el va donar la història clínica. Per això, tot i que tinguessin IgE específiques i/o proves cutànies negatives no es van dur a terme proves d'exposició al fàrmac implicat. En els casos que estava indicat, es van realitzar proves d'exposició a un altre antibiòtic BL alternatiu. En 4 pacients (5,2%) van ser les IgE específiques les que van donar el diagnòstic. En 3 d'aquests (3,9%) es va comprovar tolerància a un antibiòtic BL alternatiu. En 32 pacients (41,6%) es va arribar al diagnòstic mitjançant les proves cutànies, i en els casos indicats es va comprovar tolerància a un altre antibiòtic BL. En 4 casos (5,2%) va ser a través de l'exposició al fàrmac sospitós i en 4 (5,2%), per l'exposició a un altre antibiòtic BL.

Figura 16. Proves diagnòstiques realitzades en els pacients amb història suggestiva d'al·lèrgia a un antibiòtic β-lactàmic

IV. Resultats

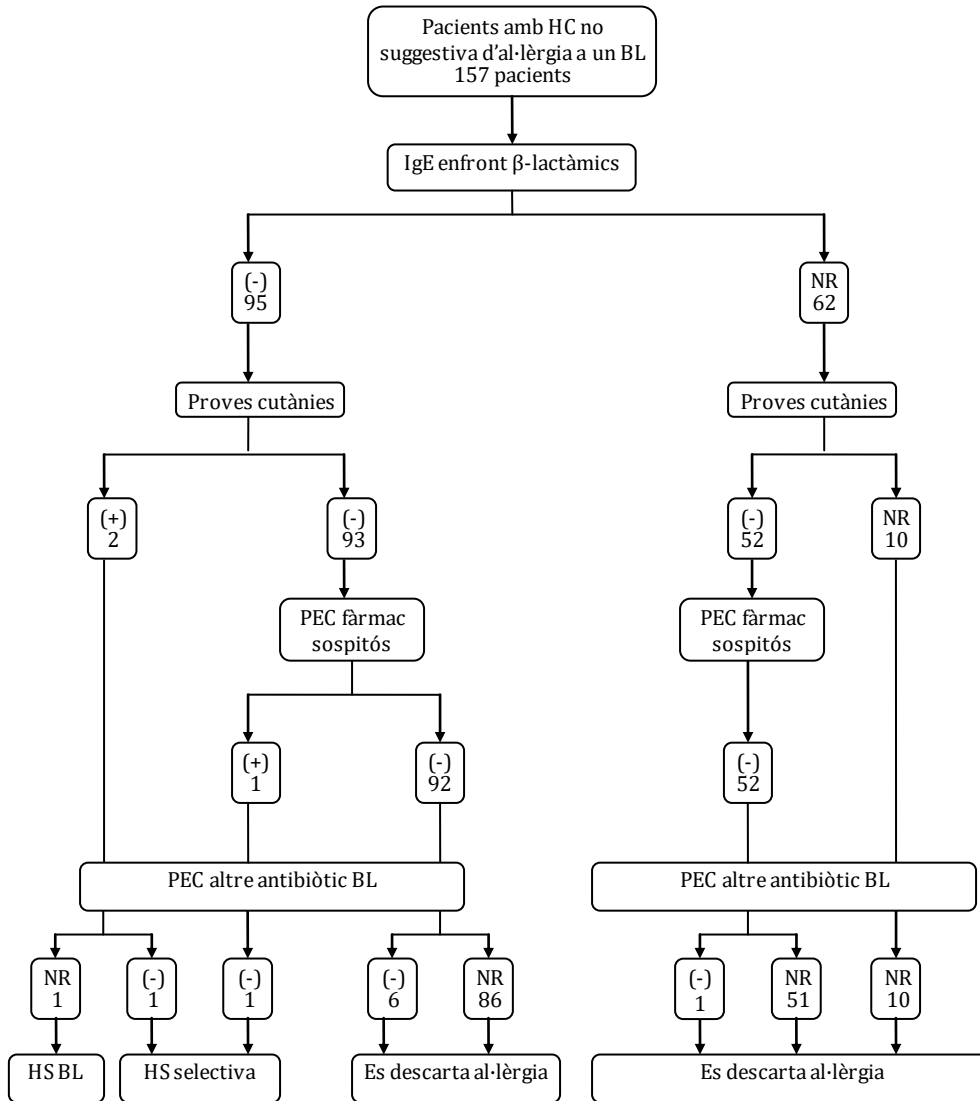


HC: Història clínica, BL: β -lactàmic, NR: no realitzada, PEC: prova d'exposició controlada, HS: hipersensibilitat

En aquest grup de pacients es va diagnosticar al·lèrgia als antibiòtics BL en 11 pacients (8,7%) (10, al·lèrgia selectiva i 1, al·lèrgia als BL). En 2 pacients (1,6%) es va arribar al diagnòstic per la història clínica. Tots dos pacients van mostrar proves cutànies negatives i bona tolerància a un antibiòtic BL alternatiu. En 8 pacients (6,3%), el diagnòstic d'al·lèrgia selectiva es va dur a terme mitjançant proves cutànies. Posteriorment es va comprovar la tolerància a un antibiòtic BL alternatiu. En un altre pacient (0,8%) va ser per una exposició positiva al fàrmac sospitós, comprovant després la tolerància a un antibiòtic BL alternatiu. En el cas del pacient amb diagnòstic d'al·lèrgia als antibiòtics BL es va arribar al diagnòstic per presentar reacció després de l'exposició al fàrmac sospitós i a l'alternatiu.

Figura 17. Proves diagnòstiques realitzades en els pacients amb història dubtosa d'al·lèrgia a un β -lactàmic

IV. Resultats



HC: Història clínica, BL: β-lactàmic, NR: no realitzada, PEC: prova d'exposició controlada, HS: hipersensibilitat

En aquest grup de pacients es va diagnosticar al·lèrgia a antibiòtics BL en 3 pacients (1,9%). En dos d'ells (1,3%) van ser les proves cutànies les que van donar el diagnòstic (en un, d'al·lèrgia als antibiòtics BL i en l'altre, d'al·lèrgia selectiva, ja que posteriorment va tolerar un antibiòtic BL diferent). En l'altre pacient (0,6%), el diagnòstic es va obtenir mitjançant l'exposició al fàrmac sospitós. Posteriorment va tolerar l'exposició a un antibiòtic BL diferent.

Figura 18. Proves diagnòstiques realitzades en els pacients amb història no suggestiva d'al·lèrgia a un β-lactàmic

IV. Resultats

Després d'avaluar la història clínica i les proves complementàries es va diagnosticar al·lèrgia a algun antibiòtic β -lactàmic en el 22,7% dels pacients (82 pt). En aquests, la història clínica va donar el diagnòstic en 25 pacients (30,5%). En 22 d'aquests pacients es van realitzar proves cutànies i/o proves d'exposició a un altre antibiòtic β -lactàmic i van ser negatives. En els altres 3 pacients no es va fer cap tipus de prova (un pacient es va diagnosticar d'hipersensibilitat als β -lactàmics i dos, d'hipersensibilitat selectiva). D'aquets tres pacients, el que va ser diagnosticat d'hipersensibilitat als β -lactàmics tenia antecedents de múltiples patologies i una història altament suggestiva d'al·lèrgia, per aquest motiu no va dur a terme cap prova. En els altres 2 pacients, les reaccions eren suggestives i s'havien produït feia molts anys. Un d'ells tolerava la cefixima i l'altre va preferir no dur a terme cap prova ja que havia tolerat antibiòtics no β -lactàmics. En quatre pacients (4,9%) van ser les IgE específiques les que van donar el diagnòstic. En un d'aquests pacients tampoc es va dur a terme cap altra prova perquè els resultats de l'anàlisi corresponien a una hipersensibilitat als antibiòtics β -lactàmics. Els altres 3 pacients presentaven una hipersensibilitat selectiva a amoxicil·lina i van tolerar l'exposició controlada a cefuroxima. Quant a les proves cutànies, en el 51,2% (42 pt) van ser necessàries per obtenir el diagnòstic (en 17 pacients va ser mitjançant el prick test i en 25, per la prova intradèrmica). Dotze d'aquests pacients es van diagnosticar d'hipersensibilitat als antibiòtics β -lactàmics pels resultats obtinguts, i per tant, no es van dur a terme més proves. Per últim, en 6 pacients (7,3%) es va arribar al diagnòstic amb la prova d'exposició al fàrmac sospitós i en 5 (6,1%), amb la prova d'exposició a un altre antibiòtic β -lactàmic.

Pel que fa als fàrmacs implicats, a la taula 32 es mostren els que han sigut més freqüents: l'amoxicil·lina en el 61% dels pacients (50 pt) i els antibiòtics β -lactàmics en el 22% (18 pt). A la taula 33 es descriuen els diagnòstics clínics dels pacients en funció del fàrmac implicat en la reacció.

IV. Resultats

Taula 32. Fàrmacs implicats en les reaccions d'hipersensibilitat a antibiòtics β -lactàmics

		Núm. pacients	% pacients
Fàrmac implicat	Amoxicil·lina	50	61%
	ATB β -lactàmics	18	22%
	Penicil·lina	5	6,1%
	Àcid clavulànic	3	3,7%
	Cefazolina	3	3,7%
	Cefuroxima	3	3,7%
	Total	82	100%

ATB: antibiòtics

Taula 33. Diagnòstic clínic en funció del fàrmac implicat en les reaccions d'hipersensibilitat a antibiòtics β -lactàmics

	Diagnòstic clínic						
	Urticària/AE	Anafilaxi	Dispnea	Exantema retardat	Eritema multiforme	Total	
Fàrmac implicat	Amoxicil·lina	14	30	0	5	1	50
	ATB β -lactàmics	4	14	0	0	0	18
	Penicil·lina	2	3	0	0	0	5
	Cefazolina	0	2	1	0	0	3
	Cefuroxima	0	3	0	0	0	3
	Àcid clavulànic	2	1	0	0	0	3
	Total	22	53	1	5	1	82

ATB: antibiòtics

Com es mostra a la taula 34, es va descartar al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics en el 77,2% dels pacients (278 pt). A 12 d'aquests pacients se'ls va diagnosticar al·lèrgia a altres al·lèrgens: fàrmacs en 11 pacients (AINE en 8, clindamicina en 2 i cisatracuri en 1) i làtex en un.

IV. Resultats

Taula 34. Diagnòstic en els pacients amb sospita d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics

		Núm. pacients	% pacients
Reacció d'hipersensibilitat a β -lactàmics	Sí	82	22,8%
	No	278	77,2%
	Reacció adversa	212	58,9%
	Funcional	14	3,9%
	Absència de reacció adversa	40	11,1%
	Reacció hipersensibilitat altres fàrmacs i làtex	12	3,3%
	Total	360	100,0%

Al comparar pacients al·lèrgics a algun antibiòtic β -lactàmic i pacients amb al·lèrgia descartada a aquests antibiòtics es va comprovar que en els pacients al·lèrgics a algun antibiòtic β -lactàmic, el temps transcorregut entre la reacció i l'estudi diagnòstic va ser inferior (31,1 mesos) que en els pacients no al·lèrgics (162,6 mesos) ($p < 0,001$). D'altra banda, en aquests pacients també es van produir més freqüentment reaccions intrahospitalàries (12,8%) que en els no al·lèrgics (3,4%) ($p = 0,003$), més reaccions anafilàctiques (54,3% vs 0%) ($p < 0,001$) i van acudir en major freqüència a un servei d'urgències a causa de la reacció (50% vs 11,7%) ($p < 0,001$). Quant a la història clínica, en els pacients al·lèrgics es va objectivar amb més freqüència una història clínica suggestiva d'al·lèrgia (72,3%) que en els pacients no al·lèrgics (3,4%) ($p < 0,001$).

En aquests grups de pacients no es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat, el gènere, les comorbiditats valorades (hipertensió arterial, síndrome depressiva, fibromiàlgia i artropatia degenerativa) ni als antecedents d'atòpia o d'al·lèrgia a altres fàrmacs.

Van resultar ser factors de risc per ser al·lèrgic a algun antibiòtic β -lactàmic la clínica d'anafilaxi, la clínica només cutània i haver acudit al servei d'Urgències després d'haver presentat la reacció (taula 35).

IV. Resultats

Taula 35. Factors associats a presentar al·lèrgia en una cohort de 360 pacients estudiats per sospita d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics

	Nivell bivariat				Nivell multivariat	
	Al·lèrgics (%)	No al·lèrgics (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Clínica						
Anafilaxi	54,3	0	2269,5(200,8-25650,67)*	<0,001	1464,44 (128,23-16724,47)*	<0,001
Cutània	43,6	66,2	10,37 (2,45-43,84)	<0,001	8,87 (2,08-37,84)	0,003
Altres			1		1	
Urgències						
Sí	50	11,7	7,58 (4,37-13,15)	<0,001	3,46 (1,66-7,21)	0,001
No	50	88,3	1		1	

Només es van incloure variables associades a nivell bivariat amb una $p < 0,15$

* Per poder calcular l'*odds ratio* a nivell bivariat i per poder fer l'anàlisi multivariat es va haver de posar que al grup dels no al·lèrgics hi havia un pacient amb anafilaxi, ja que sinó no era possible dur a terme aquestes anàlisis

Quan es van comparar els pacients amb al·lèrgia selectiva a l'amoxicil·lina amb els que tenien al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics es va comprovar que els pacients amb al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics havien hagut d'acudir més freqüentment a urgències (83,3%) que els que ho eren selectivament a l'amoxicil·lina (52%) ($p=0,03$). No es van trobar altres diferències estadísticament significatives en relació a edat, gènere, antecedents d'atòpia o d'al·lèrgia a altres fàrmacs, comorbiditats valorades, clínica ni història clínica.

4.3. Hipersensibilitat a altres fàrmacs

4.3.1. Anestèsics locals

Els anestèsics locals van ser sospitosos d'haver causat reacció d'hipersensibilitat en 85 casos, que corresponen a 84 pacients. La mitjana d'edat era de 52,3 anys (rang entre 18 i 81). El 85,7% dels pacients (72 pt) eren dones.

D'entre les comorbiditat valorades, el 22,6% dels pacients (19 pt) tenia hipertensió arterial, el 13,1% (11 pt), síndrome depressiva, el 9,5% (8 pt), artropatia degenerativa i el 9,5% (8 pt) fibromiàlgia. El 9,5% (8 pt) referia antecedents d'atòpia i el 13,1% (11 pt), d'al·lèrgia a altres fàrmacs.

IV. Resultats

En el 6% dels pacients, la reacció es va produir en el medi intrahospitalari.

El temps transcorregut des de la darrera dosi del fàrmac fins l'inici de la reacció va ser inferior a 6 hores en el 31% (26 pt), superior a 6 hores en el 14,3% (12 pt) i el 54,8% (46 pt) no ho recordava.

Es va presentar simptomatologia cutània en el 42,9% dels pacients (36 pt) i la més freqüent va ser l'eritema en el 25% (21 pt) i la pruija en el 14,3% (12 pt). Quant a la simptomatologia no cutània, la més freqüent va ser la disminució del nivell de consciència en el 10,7% dels pacients (9 pt), la dispnea en el 8,3% (7 pt), l'afectació digestiva en el 8,3% (7 pt) i el mareig/hipotensió en el 6% (5 pt).

A causa d'aquestes reaccions, el 10,7% dels pacients (9 pt) va acudir a Urgències (CUAP o hospital), el 17,9% (15 pt) va rebre tractament mèdic, i en cap cas va ser precís l'ingrés hospitalari. El 71,4% dels pacients (60 pt) no recordava quina havia sigut la conducta que va seguir després de patir la reacció.

Tenint en compte la història clínica, en 5 pacients (6%) es va considerar que la reacció era suggestiva d'al·lèrgia i en 16 (19%), dubtosa.

Un cop realitzat l'estudi es va confirmar hipersensibilitat a algun anestèsic local en 2 pacients (2,4%). Es va arribar al diagnòstic a través de les proves cutànies, en un pacient i amb la prova d'exposició al fàrmac sospitós, en l'altre pacient. Els fàrmacs implicats van ser la mepivacaïna i la ropivacaïna.

Per contra, en 82 pacients (97,6%) es va descartar al·lèrgia a aquests fàrmacs. Quatre d'aquests (4,9%) van ser diagnosticats d'al·lèrgia a un altre fàrmac (àcid clavulànic, dexketoprofèn, corticoides i cisatracuri) i un altre (1,2%) d'angioedema induït per IECA. De la resta de pacients, el 51,2% (42 pt) es va diagnosticar de reacció adversa no immunitària, el 21,4% (18) de clínica funcional i el 20,2% (17), d'absència de reacció.

4.3.2. Fàrmacs emprats en el període perianestèsic

Es van dur a terme 15 estudis diagnòstics amb fàrmacs emprats durant el període perianestèsic (propofol (5 casos), relaxants musculars (4 casos), fentanil (2 casos), midazolam (1 cas)) i amb làtex (3 casos), que corresponien a 13 pacients amb sospita de reacció d'hipersensibilitat. La mitjana d'edat era de 57,2 anys (rang entre 24 i 72). El 84,6% dels pacients (11 pt) eren dones.

El 15,4% dels pacients (2 pt) va presentar una reacció anafilàctica, el 46,2% (6 pt), clínica només cutània, i el 38,5% (5 pt) altres símptomes

Es va diagnosticar al·lèrgia a un relaxant muscular en 2 pacients (20%): un per història clínica suggestiva i l'altre, per proves cutànies i en ambdós pacients el diagnòstic va ser d'anafilaxi. D'altra banda, es va diagnosticar al·lèrgia al làtex en 3 pacients, i tots 3 van presentar només clínica cutània. Els altres 8 pacients (80%) van ser diagnosticats de reacció adversa no immunitària.

4.3.3. Antibiòtics no β -lactàmics

En el cas dels antibiòtics no β -lactàmics es van dur a terme 67 estudis diagnòstics en 65 pacients. La mitjana d'edat era de 54,9 anys (rang entre 22 i 88 anys). El 66,2% dels pacients (43) eren dones.

D'entre les comorbiditats valorades, el 30,8% (20 pt) dels pacients presentava hipertensió arterial i el 9,2% (6 pt), síndrome depressiva. El 13,8% (9 pt) tenia antecedents d'atòpia i el 20% (13 pt), d'al·lèrgia a algun fàrmac.

De tots els pacients, el 90,8% (59 pt) va sofrir la reacció en el medi ambulatori i el 9,2% (6 pt) en l'àmbit hospitalari.

La simptomatologia cutània va estar present en el 90,8% dels pacients (59 pt) i la més freqüent va ser pruija en el 36,9% (24 pt), favasses en el 35,4% (23 pt), eritema en el 29,1% (19 pt) i lesions micropapulars en el 23,1% (15 pt). La

IV. Resultats

simptomatologia no cutània més freqüent va ser dispnea en un 6,2% (4 pt) i l'afectació digestiva en un 3,1% (2 pt).

El 21,6% dels pacients (14 pt) va acudir a Urgències i el 18,5% (12 pt) va requerir tractament mèdic. El 60% (39 pt) no recordava aquesta informació.

Pel que fa a la història clínica, en el 20% dels pacients (13 pt) es va considerar suggestiva d'al·lèrgia, mentre que en el 29,2% (19 pt) es va considerar no suggestiva i en el 50,8% (33 pt), dubtosa.

El 65,7% (44 pt) assegurava que l'administració del fàrmac havia sigut segons indicació mèdica i el 34,4% (23) no ho recordava.

En referència a la via d'administració, en el 73,1% dels pacients (49 pt) va ser oral i en el 6% (4 pt), endovenosa. La resta de pacients no recordava aquesta dada. En el 94% (63 pt) l'administració del fàrmac va ser ocasional.

Un cop acabat l'estudi diagnòstic, en el 29,2% (19) es va diagnosticar al·lèrgia a un antibiòtic no β -lactàmic: mitjançant la història clínica, en 11 pacients (57,9%); amb l'ajuda de les proves cutànies, en 3 pacients (15,8%) i amb les proves d'exposició, en 5 pacients (26,3%). Els diagnòstics clínics van ser d'urticària/angioedema en el 57,9% (11 pt), anafilaxi en el 21,1% (4 pt), dermatitis de contacte en 5,2% (1) i exantema retardat en el 15,8% (3 pt). Els fàrmacs implicats van ser clindamicina en el 31,6% (6 pt), ciprofloxacina en el 26,3% (5 pt), moxifloxacina en el 26,3% (5 pt), levofloxacina en el 5,2% (1 pt) i quinolones en el 10,5% (2 pt)

Per altra banda, es va descartar al·lèrgia a aquests antibiòtics no β -lactàmics en el 63% (41 pt). En 5 pacients es va diagnosticar al·lèrgia a un altre fàrmac diferent. De la resta, en el 82,9% dels pacients (34 pt) es va diagnosticar reacció adversa no immunitària; en el 7,3% (3 pt), clínica funcional i en el 9,8% (4 pt), absència de reacció.

IV. Resultats

4.3.4. Medis de contrast iodat

L'estudi diagnòstic dels medis de contrast iodat es va realitzar en 52 pacients. La mitjana d'edat d'aquests pacients va ser de 59,7 anys amb un rang entre 28 i 82 anys. El 65,4% (34 pt) eren dones.

El 32,7% dels pacients (17 pt) presentava hipertensió arterial; el 19,2% (10 pt), síndrome depressiva; el 3,8% (2 pt), artropatia degenerativa i l'1,9% (1 pt), fibromiàlgia. Antecedents d'atòpia en tenia el 5,8% dels pacients (3 pt) i d'al·lèrgia a altres fàrmacs, el 7,7% (4 pt).

Les reaccions van produir-se mentre el pacient estava a un centre hospitalari en el 19,2% (10 pt). En el 25% dels pacients (13 pt) el temps de latència des de l'inici del tractament fins la reacció va ser inferior a 6 hores i en el 30,7% (16 pt), superior a 6 hores. El 44,2% (25 pt) no ho recordava.

El 73,1% dels pacients (38 pt) explicava haver presentat simptomatologia cutània. La que va predominar va ser la pruíja en el 34,6% (18 pt), l'eritema en el 25% (13 pt), les favasses en el 23,1% (12 pt) i les lesions micropapulars en el 21,2% (11 pt). Respecte a la simptomatologia no cutània, un 5,8% (3 pt) va presentar sensació d'ocupació faríngia i un altre 5,8% (3 pt), dispnea.

Després d'iniciada la reacció, l'11,5% dels pacients (6 pt) va anar a Urgències i el 40,4% (21 pt) va rebre tractament mèdic. El 48% (25 pt) ho havia oblidat.

Un cop avaluada la història clínica, en el 19,2% (10 pt) es va considerar que era suggestiva d'al·lèrgia, en el 42,3% (22 pt), que no ho era i en el 38,5% (20 pt) era dubtosa.

Les proves cutànies es van dur a terme en 50 pacients i en 10 d'aquests (20%) van ser positives (en 5 pacients, a Iodixanol; en 2, a Ioxaglat; en 1 a Iomeprol; un altre a Iopamidol i l'últim a Ioxaglat, Iopamidol i Iodixanol). En els altres 2 pacients no es van dur a terme perquè la història clínica no era suggestiva d'al·lèrgia. Així doncs, es va diagnosticar hipersensibilitat a algun medi de contrast iodat en el 21,2% dels pacients (11 pt) i es va descartar en el 78,8% (41 pt). En un dels pacients

IV. Resultats

diagnosticats d'hipersensibilitat immunitària a medis de contrast iodat, el diagnòstic es va dur a terme mitjançant la història clínica. En aquest cas les proves cutànies havien sigut negatives, però havien passat molts anys des de la reacció i la història clínica era altament suggestiva. El diagnòstic clínic dels pacients al·lèrgics va ser d'urticària en 5 pacients, d'anafilaxi en 3 i d'exantema retardat en 3. En el cas dels pacients no al·lèrgics a medis de contrast, el 55,8% (29 pt) es va diagnosticar de reacció adversa no immunitària, el 7,7% (4 pt), de clínica funcional i el 15,4% (8 pt), d'absència de reacció adversa.

5. Avaluació del grau d'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi

Per tal d'avaluar la rendibilitat de l'estudi diagnòstic (és a dir, la utilitat que pot suposar en un futur que el pacient estigui informat de la seva al·lèrgia o no al·lèrgia mitjançant un informe detallat), es van portar a terme 322 enquestes telefòniques per conèixer la conducta posterior en relació al diagnòstic i la tolerància al fàrmac que s'havia indicat a l'informe (que el pacient podia prendre), un cop finalitzat l'estudi. La mitjana d'edat d'aquests pacients va ser de 52 ± 16 anys. El 66,1% (213 pt) eren dones.

Entre les comorbiditats valorades, el 21,7% dels pacients (70 pt) presentava hipertensió arterial; el 12,4% (40 pt), síndrome depressiva; el 4,7% (15 pt), fibromiàlgia i el 3,7% (12 pt), artropatia degenerativa.

Quant a la clínica presentada, el 60,6% dels pacients (195 pt) havia presentat un quadre clínic només cutani; el 14,3%, "altres símptomes" i el 9,9% (32 pt), una reacció anafilàctica.

El 15,5% dels pacients (50 pt) havia acudit a Urgències per a valoració i tractament de la reacció.

S'havia diagnosticat al·lèrgia a fàrmacs en el 32% dels pacients (103 pt) enquestats i es va descartar al·lèrgia a fàrmacs en el 68% (219 pt). Tots els pacients amb

IV. Resultats

diagnòstic d'al·lèrgia que van ser enquestats havien tolerat un fàrmac alternatiu durant l'estudi diagnòstic.

Del total de pacients enquestats, 116 (36%) havien pres el fàrmac indicat a l'informe (és a dir, el fàrmac que en un principi era el sospitós o un alternatiu, en el cas que s'hagués diagnosticat al·lèrgia) i 106 (91.4%) l'havien tolerat. Els altres 10 pacients (8,6%) deien que no l'havien tolerat (comentaven que havien tornat a presentar una reacció, però sense definir clarament quin tipus).

Dels 188 pacients (58,4%) que no l'havien tornat a prendre, 124 (66%) referien que el motiu era que no l'havien precisat. De la resta, 47 pacients (25%) no l'havien pres perquè tenien por de presentar una nova reacció; 14 pacients (7.4%), malgrat la conclusió diagnòstica, referien tenir al·lèrgia i 3 pacients (1.6%), per altres motius (el pacient el considerava ineficaç, efectes adversos no immunitaris i desconeixement dels fàrmacs que podia prendre ja que tampoc recordava haver-se fet l'estudi). Dels 14 pacients que referien tenir al·lèrgia, 10 tenien l'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs completament negatiu. Els altres 4 tenien al·lèrgia a algun fàrmac (2 pacients, al·lèrgia a penicil·lina però havien tolerat cefuroxima; un pacient, al·lèrgia a ibuprofèn però havia tolerat diclofenac i un altre pacient, hipersensibilitat no immunitària a AINE però havia tolerat celecoxib).

D'entre els pacients amb comorbiditats es va objectivar que els pacients amb fibromiàlgia havien pres més freqüentment el fàrmac que els que no patien aquesta malaltia (73,3% vs 34,2% $p=0,008$). D'altra banda, els pacients amb hipertensió arterial havien pres menys freqüentment el fàrmac que els que no en presentaven (59,9% vs 52,9%) ($p= 0,05$) i també havien oblidat més freqüentment si l'havien pres o no (11,4% vs 4%) ($p=0,05$).

No es van demostrar diferències en relació a l'edat, el gènere, els antecedents d'atòpia i d'al·lèrgia a altres fàrmacs, les altres comorbiditats (síndrome depressiva i artropatia degenerativa), la clínica, la història clínica ni en funció de si eren al·lèrgics a fàrmacs o no.

IV. Resultats

Al valorar les dades segons grups de fàrmacs més freqüentment implicats es van obtenir els següents resultats:

Antiinflamatoris no esteroïdals

Es va realitzar l'enquesta telefònica en 127 pacients que havien sigut estudiats per sospita d'al·lèrgia a AINE. El 37% dels pacients (47 pt) havia tornat a prendre el fàrmac. D'aquests pacients, el 83% (39 pt) va tolerar el fàrmac i el 17% (8 pt) va dir que no l'havia tolerat. Respecte als 70 pacients (55,1%) que no havien tornat a prendre el fàrmac, en 35 pacients (50%) havia sigut perquè no havia estat indicat; en 26 (37,1%), per por; en 7 (10%) perquè seguien pensant que tenien al·lèrgia i en 2 (2,9%), per altres motius. Un 7,9% dels pacients (10 pt) desconeixien si l'havien pres o no.

En aquest grup es va comprovar que aquells pacients que havien presentat clínica només cutània havien pres en major freqüència el fàrmac (41,3%) que aquells que havien presentat altra simptomatologia (27,5%) ($p= 0,07$).

No es van observar diferències en relació al gènere, als antecedents d'atòpia i d'al·lèrgia a fàrmacs, a les comorbiditats, a la clínica (d'anafilaxi i altres símptomes), a l'haver acudit a urgències, a la història clínica i al ser o no al·lèrgic.

Antibiòtics β -lactàmics

Pel que fa als pacients amb sospita d'al·lèrgia a algun antibiòtic β -lactàmic, l'enquesta telefònica es va dur a terme en 105 pacients. El 29,5% dels pacients (31 pt) havia tornat a prendre el fàrmac. D'aquests, el 96,8% (30 pt) l'havia tolerat i el 3,2% (1) referia que no l'havia tolerat. Respecte als 72 pacients (68,8%) que no havien tornat a prendre el fàrmac, en 57 pacients (79,2%) havia sigut perquè no havia estat indicat o prescrit; en 10 pacients (13,9%) per por i en 5 (6,9%) perquè seguien pensant que tenien al·lèrgia al fàrmac. Dos pacients (1,9%) no sabien si l'havien pres o no.

IV. Resultats

En aquest grup de pacients no es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a les variables edat, gènere, comorbiditats, antecedents d'atòpia i d'al·lèrgia a altres fàrmacs, clínica, història clínica, haver acudit a urgències i ser o no al·lèrgic al fàrmac.

6. Estudi de qualitat de vida

El qüestionari de qualitat de vida per a pacients amb reacció al·lèrgica a fàrmacs (DrHy-Q) es va dur a terme en 75 pacients. La mitjana d'edat d'aquests pacients era de 45,9 anys amb un rang de 16 a 77 anys. El 62,7% dels pacients (47 pt) eren dones.

De les comorbiditats valorades, el 17,3% dels pacients (13 pt) tenia hipertensió arterial; el 5,3% (4 pt), fibromiàlgia; el 4% (3 pt), artropatia degenerativa i el 2,7% (2 pt), síndrome depressiva. El 26,7% (20 pt) referia tenir antecedents d'atòpia i el 4% (3 pt), antecedents d'al·lèrgia a altres fàrmacs.

El 78,6% dels pacients (59 pt) havia presentat simptomatologia cutània i la més freqüent va ser eritema en el 37,3% (28 pt), pruija en el 36% (27 pt) i favasses en el 21,3% (16 pt). Respecte a la simptomatologia no cutània, la més freqüent va ser la dispnea en el 17,3% (13 pt), l'afectació digestiva en el 9,3% (7 pt) i la hipotensió/mareig en el 8% (6 pt).

El temps transcorregut des de que es va produir la reacció fins que es va realitzar l'estudi diagnòstic va ser inferior a 6 mesos en el 21,3% dels pacients (16 pt), de 7 a 12 mesos en el 22,7% (17 pt), de 12 a 24 mesos en el 1,3% (1 pt) i superior de 2 anys en el 30,7% (23 pt). El 24% dels pacients no recordaven quan havia sigut la reacció.

Un cop valorada la història clínica, en el 29,3% dels pacients (22 pt) es va considerar que era suggestiva d'al·lèrgia al fàrmac sospitós; en el 30,7% (23 pt), que no ho era i en el 40% (30 pt) que era dubtosa.

IV. Resultats

Un cop realitzat l'estudi diagnòstic es va confirmar al·lèrgia al fàrmac sospitós en 32 pacients (42,7%) mentre que en 43 (57,3%) es va descartar.

En relació a la puntuació obtinguda al qüestionari de qualitat de vida, la mitjana general va ser de 32 ± 10 punts sobre un total de 75 punts.

No es van objectivar diferències en relació al gènere, l'atòpia, els antecedents d'al·lèrgia a fàrmacs ni a les comorbiditats valorades entre els pacients diagnosticats d'al·lèrgia a fàrmacs i aquells a qui s'havia descartat al·lèrgia a fàrmacs.

Quant a la clínica, no es van observar diferències pel que fa a l'anafilaxi i a la clínica cutània, però aquells pacients que havien presentat "altres símptomes" presentaven una puntuació al DrHy-Q més baixa, i per tant, una millor qualitat de vida (26 ± 6 vs 34 ± 11 $p=0,004$). Tampoc es van observar diferències entre els pacients amb reaccions immediates o no immediates ni entre els que havien acudit o no a Urgències.

A la taula 36 es mostren les mitjanes de puntuació obtingudes al DrHy-Q en funció dels grups estudiats. En els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE es va poder observar que la puntuació era superior que en els pacients amb hipersensibilitat immunitària, el que es traduiria en que els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE tenien pitjor qualitat de vida respecte als que presentaven una hipersensibilitat immunitària. A la resta de grups no s'observaven diferències estadísticament significatives.

IV. Resultats

Taula 36. Puntuació al DrHy-Q segons grups de fàrmacs estudiats

	Mitjana±desv. típica	Núm. pacients	p
Al·lèrgics (general)	31±9	32	0,4
No al·lèrgics	33±11	43	
Al·lèrgics a AINE	32±8	16	0,9
No al·lèrgics a AINE	33±7	5	
HS immunitària a AINE	27±3	6	0,03
HS no immunitària a AINE	35±9	10	
Al·lèrgics a antibiòtics BL	30±12	13	0,4
No al·lèrgics a antibiòtics BL	34±14	24	

BL: β -lactàmic

Quan es van valorar els diferents ítems de l'enquesta (limitació de les activitats de la vida diària, estat d'ànim, inseguretat i por) (taula 37) es va objectivar que els pacients que van presentar una reacció intrahospitalària tenien una mitjana de puntuació més baixa a les preguntes relacionades amb la limitació de les activitats de la vida diària que els pacients que havien presentat una reacció extrahospitalària (5 ± 1 vs 7 ± 3) ($p=0,03$). Per altra banda, els pacients amb antecedents d'atòpia van presentar valors més baixos a les preguntes relacionades amb la por (9 ± 3 vs 11 ± 3) ($p=0,03$), és a dir, que mostraven tenir menys por que els que no presentaven l'antecedent d'atòpia. També es va observar que els pacients amb artropatia degenerativa mostraven una puntuació superior a les preguntes relacionades amb l'estat d'ànim que els que no en tenien (6 ± 1 vs 5 ± 2 punts) ($p=0,05$). No hi havia diferències amb les altres comorbiditats valorades (hipertensió, síndrome depressiva i fibromiàlgia i tampoc amb l'antecedent d'al·lèrgia a altres fàrmacs). En el cas dels pacients amb clínica d'"altres símptomes" es va objectivar que aquests presentaven valors més baixos als 4 ítems de l'enquesta: limitació de les activitats de la vida diària (6 ± 2 vs 8 ± 3) ($p=0,05$), estat d'ànim (4 ± 1 vs 5 ± 2) ($p=0,001$), inseguretat (8 ± 3 vs 10 ± 3) ($p=0,04$) i por (8 ± 3 vs 11 ± 4) ($p=0,01$). No hi havia diferències pel que fa als pacients amb clínica només cutània i amb anafilaxi. Quant als pacients que van acudir a Urgències,

IV. Resultats

aquests presentaven valors més baixos en relació a la limitació de les activitats de la vida diària que aquells pacients que no hi van anar (6±2 vs 8±3) (p=0,01).

Taula 36. Puntuació al DrHy-Q segons ítems en els 75 pacients enquestats

	LAVD*	p	Estat ànim*	p	Insegu- retat*	p	Por*	p
R. intrahospitalària	5±1	0,03	5±2	0,87	11±3	0,53	11±1	0,95
R. extrahospitalària	7±3		5±2		10±3		11±4	
Antecedent atòpia	7±3	0,9	4±2	0,5	9±3	0,21	9±3	0,03
No antc. atòpia	7±3		5±2		10±3		11±3	
Artr. degenerativa	7±3	0,97	6±1	0,05	10±5	0,87	13±4	0,35
No artr. degenerativa	7±3		5±2		10±3		11±4	
Altres símptomes	6±2	0,05	4±1	0,001	8±3	0,04	8±3	0,01
No altres símptomes	8±3		5±2		10±3		11±4	
Urgències	6±2	0,01	4±2	0,42	10±3	1	10±2	0,25
No urgències	8±3		5±2		10±3		11±4	

LAVD: limitació de les activitats de la vida diària; Antc: antecedent; Artr: artropatia

*Mitjana±desviació típica

Per altra banda es va observar que els pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE presentaven valors més baixos a les preguntes que feien referència a l'estat d'ànim (3±1) que els que presentaven hipersensibilitat no immunitària a AINE (5±2) (p=0,02). No es van trobar diferències en els altres ítems. Com tampoc al comparar entre els pacients al·lèrgics i no al·lèrgics, els al·lèrgics i no al·lèrgics als antibiòtics β-lactàmics, els que presentaven hipersensibilitat a AINE i que no en presentaven ni entre els al·lèrgics a amoxicil·lina i als antibiòtics β-lactàmics.

7. Avaluació del cost econòmic

En base als valors establerts al DOCG núm. 6326 1.3.2013, el cost total dels 1122 estudis diagnòstics va ser de 664.519,9 euros (€) i el cost mitjà per pacient va ser de 662,5 €.

Quan es van comparar els pacients al·lèrgics i no al·lèrgics es va objectivar que el cost mitjà dels estudis diagnòstics per pacient va ser superior en el grup dels pacients no al·lèrgics (727,1 € vs 563,6 €) ($p < 0,001$).

Respecte als pacients amb hipersensibilitat o no a AINE, el cost mitjà dels estudis diagnòstics per pacient va ser inferior en els pacients amb hipersensibilitat (480,8 €) que en els que no presentaven hipersensibilitat (619,5 €) ($p = 0,001$). No es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa al cost mitjà dels pacients amb hipersensibilitat immunitària (487,7 €) i no immunitària a AINE (469,6 €).

Tampoc es van trobar diferències significatives entre els pacients al·lèrgics (834,8 €) i no al·lèrgics (851,6 €) a algun antibiòtic β -lactàmic, però sí que es va observar que el cost mitjà de l'estudi diagnòstic en els pacients amb al·lèrgia selectiva a amoxicil·lina (889,5€) era superior als pacients amb al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics (668,1€) ($p = 0,002$).

V. Discussió

Estudis diagnòstics d'al·lèrgia a fàrmacs

Un dels resultats importants obtinguts en aquest estudi és el que demostra que, dels 1003 pacients derivats a les Consultes Externes d'Al·lergologia de l'HUB per sospita d'al·lèrgia a fàrmacs, un cop efectuat l'estudi diagnòstic només es va confirmar al·lèrgia a un determinat fàrmac o grup de fàrmacs en el 39,5% dels pacients, mentre que aquest diagnòstic es va descartar en la resta (60,5%). Aquestes dades són semblants a les obtingudes per Doña *et al* (28) que van descartar al·lèrgia a fàrmacs en el 62,5% de pacients revisats, mentre que a l'estudi Alergológica 2005 (89), es va descartar el diagnòstic en un 37,2% de pacients, xifres força inferiors a les obtingudes en el present estudi. Cal remarcar que Alergológica 2005 es basa en els resultats aportats per les consultes d'Al·lergologia, però en cap cas es té en compte la metodologia emprada per arribar al diagnòstic.

A la literatura mèdica hi ha pocs treballs que avaluïn el percentatge de pacients amb diagnòstic definitiu d'al·lèrgia a fàrmacs entre els considerats sospitosos. Si bé és cert, com ja s'ha exposat a la introducció, que hi ha estudis que intenten avaluar la incidència o la prevalença d'aquestes reaccions, moltes vegades el diagnòstic es basa en símptomes suggestius o en la informació del propi pacient (147,185) pel que s'obtenen resultats difícils de comparar.

Des de fa anys, les reaccions adverses a fàrmacs constitueixen un problema de salut pública; no només per la transcendència que pot comportar el fet de no poder utilitzar un fàrmac determinat pel tractament d'una malaltia, sinó també per les despeses econòmiques que això pot representar-li al sistema de salut, a l'haver d'utilitzar fàrmacs d'un cost més elevat o a un increment en el nombre de dies d'estada hospitalària del pacient (180,181).

En general, les malalties al·lèrgiques han anat augmentant al llarg dels anys als països desenvolupats. Si bé actualment s'estima que al voltant del 25% de la població pot patir una malaltia de causa al·lèrgica, el que s'observa és que la demanda assistencial a les consultes d'Al·lergologia és molt més elevada. Això pot

V. Discussió

ser degut a sospites diagnòstiques errònies pel part del metge o per la pròpia pressió del pacient, que a diferència del que passa amb altres malalties, moltes vegades s'autodiagnostica i exigeix un estudi diagnòstic.

Quan una persona presenta una reacció adversa en el curs d'un tractament amb un o més fàrmacs, la major part de vegades, el diagnòstic de sospita és de reacció al·lèrgica a algun dels fàrmacs emprats. Això comporta que aquests fàrmacs siguin evitats en tractaments posteriors, a vegades, sense un diagnòstic clínic fonamentat ja que pot ser que les reaccions presentades no siguin de causa immunitària, sinó per altres causes coincidents amb la presa del fàrmac, degudes a un efecte secundari conegut del mateix, a la pròpia malaltia o a situacions funcionals del pacient. El fet d'etiquetar a un pacient de possible al·lèrgia a fàrmacs deriva en el requeriment de realitzar un estudi diagnòstic que confirmi o descarti aquesta sospita, sobretot, si el que es vol és poder administrar aquest fàrmac posteriorment.

Al valorar les dades epidemiològiques dels pacients estudiats s'ha observat un predomini de dones (68,1%), encara que no s'han trobat diferències significatives entre gèneres, pel que fa a ser al·lèrgic o no a fàrmacs en general, com tampoc en cap dels subgrups de fàrmacs estudiats. Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts en altres treballs publicats en els que el percentatge de dones oscil·la entre el 62% i el 70% (28,30,89,156,206). Si bé no hi ha una explicació concreta, s'ha apuntat que les possibles causes d'un major predomini de dones entre els pacients amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs és un major consum de fàrmacs per part d'aquestes o a una predisposició genètica (207).

Malgrat que l'HUB no atén a població infantil (l'edat mínima és de 14 anys), la mitjana d'edat dels pacients inclosos en el present estudi no difereix de la obtinguda en altres treballs publicats (89,156). En el cas d'Alergològica, encara que aproximadament un 10% de la població estudiada amb sospita d'al·lèrgia a fàrmacs era població infantil, la mitjana d'edat de tot el grup només era lleugerament inferior a l'obtinguda en el present estudi (41,4 vs 49,9). Generalment, el percentatge de població infantil en els estudis d'al·lèrgia a fàrmacs

V. Discussió

és baix, possiblement perquè l'al·lèrgia a fàrmacs no és tan freqüent a la infància, degut, en part, a que en aquest període es prenen menys fàrmacs i de forma molt més esporàdica. Cal remarcar que en l'estudi anteriorment citat, només es va confirmar el diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs en un 11,5% de la població infantil derivada per aquesta sospita.

Quan es va dissenyar l'estudi es va considerar important valorar diverses comorbiditats que podien presentar els pacients, que justificarien la presa de determinats fàrmacs de forma crònica o freqüent i que, per tant, podrien afavorir que aquests individus presentessin un major nombre de reaccions adverses. Els resultats obtinguts han mostrat que només els pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE presentaven més freqüentment síndrome depressiva que els que presentaven hipersensibilitat no immunitària a AINE. Hi ha algun estudi que relaciona un increment de la prevalença de la síndrome depressiva a mesura que augmenta l'edat (208), i de fet, els pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE tenen una edat superior que els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE, pel que es podria considerar que aquesta dada està més en relació directa amb l'edat que amb la hipersensibilitat a un determinat fàrmac. L'estudi Alergológica 2005 (89) va observar que els pacients derivats per estudi d'al·lèrgia a fàrmacs tenien una major prevalença d'algunes comorbiditats (hipertensió arterial, dislipèmia, patologies reumàtiques i altres) respecte a la resta de pacients inclosos i ho van atribuir també a que els pacients amb al·lèrgia a fàrmacs tenien una edat superior.

Malgrat que les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs, a diferència d'altres reaccions al·lèrgiques, no s'han associat amb atòpia; en el present estudi, els pacients diagnosticats d'al·lèrgia a fàrmacs tenen més antecedents d'atòpia que els pacients a qui es va descartar el diagnòstic. Aquests resultats coincideixen amb els de Rubio *et al* (206) que van observar que els pacients atòpics eren diagnosticats més freqüentment d'al·lèrgia a fàrmacs que els no atòpics. Per contra, a Alergológica 2005 (89) els pacients amb al·lèrgia a fàrmacs presentaven amb menor freqüència antecedents d'asma, rinitis i conjuntivitis que la mostra general. S'ha de tenir en

compte que a Alergològica 2005 tots els pacients eren derivats per estudi d'al·lèrgia, el que comporta que aquests resultats puguin estar esbiaixats.

En el nostre cas, una major presència d'atòpia entre els pacients al·lèrgics podria estar influenciada pel fet que en el grup de pacients al·lèrgics a fàrmacs es van incloure els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE, els quals poden presentar amb més freqüència rinitis i asma (117). De fet, el percentatge de pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE que presentaven atòpia era superior al percentatge de pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE que es van considerar atòpics. Altres treballs també han trobat dades similars. Zambonino et al (209) van observar que els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE presentaven més freqüentment atòpia (proves cutànies positives a pneumoal·lèrgens i a aliments, IgE específiques positives i clínica) que els pacients amb hipersensibilitat immunitària i que els pacients control. D'altra banda, el grup de Doña (112) va demostrar que si només tenien en compte les proves cutànies positives a pneumoal·lèrgens no hi havia diferències estadísticament significatives entre aquests dos grups, però si es tenien en compte les proves cutànies i la simptomatologia clínica, llavors observaven que hi havia més pacients atòpics en el grup amb hipersensibilitat no immunitària a AINE (52%) que en el que presentava hipersensibilitat immunitària (25%).

A l'igual que en tot diagnòstic mèdic, en el cas de l'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs, la història clínica és una eina fonamental per orientar el diagnòstic. De fet, la realització de la història clínica en un pacient sospitós d'al·lèrgia a fàrmacs constitueix, moltes vegades, un repte per al metge ja que el pacient, sovint, aporta escassa informació del que va succeir, bé perquè fa molt temps que es va produir la reacció (reaccions a la infància, molt temps transcorregut, etc.), bé perquè no te cap documentació al respecte o, fins i tot, en algunes ocasions, la informació que aporta és errònia.

V. Discussió

Per tant, i tal com s'ha pogut objectivar als resultats de l'estudi, les dades que moltes vegades es poden obtenir no són les òptimes. En aquest sentit, sobta que quasi una tercera part dels pacients (30,6%) no recordava quant temps feia que havia tingut la reacció, i quasi dues terceres parts (64,2%) no recordava quina conducta havia seguit quan la va presentar.

Aquests problemes són més freqüents quan la reacció succeeix en un medi extrahospitalari i el pacient no acudeix a un centre d'Urgències que si la reacció es presenta en el curs d'un ingrés, ja que en aquests casos, molt sovint, hi ha una constatació per escrit. Que el pacient acudís a un servei d'Urgències o presentés una reacció intrahospitalària pot fer pensar que aquestes reaccions havien sigut més greus o havien estat millor diagnosticades, fet que es confirma perquè aquestes dues variables eren molt més freqüents en els pacients a qui es va confirmar el diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs.

La importància de la història clínica detallada ve corroborada pels resultats obtinguts a l'anàlisi multivariada en que es va observar que tant l'atòpia, l'anafilaxi, la clínica cutània com haver acudit a Urgències a causa de la reacció eren en aquests pacients, factors associats a ser al·lèrgics a fàrmacs.

Un punt a tenir en compte en l'avaluació del resultat diagnòstic és el temps transcorregut des de que va succeir la reacció i es va estudiar al pacient. Les diferents guies aconsellen realitzar l'estudi després de 4-6 setmanes d'haver-se resolt la reacció però no més tard dels 6-12 mesos perquè llavors poden haver més resultats falsos negatius a les proves *in vitro* i a les proves cutànies (6). Però això, a la pràctica clínica real és molt complicat que es pugui complir (a excepció dels pacients que han presentat una reacció intrahospitalària o una reacció greu) ja que hi ha diferents condicionants que poden allargar el temps entre la reacció i l'estudi. Un d'important és que, tot i que se sospiti que el pacient ha pogut presentar una reacció al fàrmac, en ocasions, el que es fa és substituir el fàrmac sospitós per un altre i no es planteja derivar al pacient per estudi fins anys després, quan, per determinades circumstàncies es considera que aquell fàrmac sospitós és necessari en el tractament d'una determinada malaltia. Per altra banda, amb la

V. Discussió

informatització dels centres sanitaris, alguns diagnòstics de sospita que passaven desapercebuts a la història clínica física (en paper), en el moment actual passen a ser alertes a la història electrònica i “obliguen” a fer un estudi diagnòstic si es vol emprar aquell fàrmac en un futur. Un altre factor a tenir en compte són les llargues llistes d’espera que presenten els serveis d’Al·lergologia, el que fa que es prioritzin determinades reaccions.

En aquest treball, cal destacar que la mitjana de mesos entre que es va presentar la reacció i es va realitzar l’estudi diagnòstic va ser molt inferior en els pacients considerats al·lèrgics que en els que es va descartar aquest diagnòstic (43,4 mesos vs 113,2 mesos). Una explicació, que se suma a les anteriorment comentades, és que les sol·licituds d’estudi per reaccions més greus són derivades de forma més ràpida i, també, són considerades prioritàries a l’hora de programar l’estudi. Aquestes dades coincideixen amb l’estudi realitzat per Meng *et al* (172). Aquest grup va dur a terme una revisió dels pacients que havien sigut derivats per sospita d’al·lèrgia a la penicil·lina i van observar que el temps transcorregut des de la reacció fins l’estudi va ser significativament més curt en els pacients a qui van confirmar el diagnòstic d’al·lèrgia a aquests fàrmacs.

Malgrat els avenços que ha hagut en el camp de la immunologia i del diagnòstic al·lèrgològic els darrers 50 anys, això no ha estat així pel que fa al cas concret del diagnòstic de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs. Actualment, la major part dels estudis diagnòstics es basen en la història clínica i en proves *in vivo*, de les que el *gold standard* és la prova d’exposició controlada al fàrmac (6). Molt sovint són estudis complexos i, degut als riscos que poden comportar, es requereix que la seva realització tingui lloc en zones hospitalàries que presentin tots els requeriments, i que es duguin a terme per personal amb experiència per tal de poder tractar una possible reacció, si aquesta es presentés en el curs de l’estudi. Tot això incrementa de forma notable el cost econòmic d’aquests estudis diagnòstics pel que és molt important fer-lo, només en aquells casos que hi hagi indicació. Aquest és un tema complicat ja que, actualment, hi ha tendència a fer una medicina defensiva per

raons legals i per tant, en cas que hi hagi un mínim dubte els pacients són derivats per confirmar o descartar el diagnòstic.

Estudis diagnòstics d'al·lèrgia a AINE

La hipersensibilitat a AINE constitueix la primera causa de reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs (28). Mentre que diversos estudis consideren que aquestes reaccions d'hipersensibilitat oscil·len entre el 39% (89) i el 47% (28) de les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs, en el nostre cas els AINE estaven implicats en el 59% de les reaccions. Cal remarcar que en aquest percentatge estan inclosos els pacients que havien presentat una reacció d'hipersensibilitat immunitària (33% dels pacients estudiats amb sospita d'hipersensibilitat a AINE) i els que van ser diagnosticats d'hipersensibilitat no immunitària (26%).

El diagnòstic d'hipersensibilitat a AINE és complex degut, principalment, als diferents mecanismes implicats a les reaccions, alguns d'ells encara no ben coneguts. Prova d'això són les diferents classificacions de les reaccions d'hipersensibilitat induïda per AINE que s'han anat proposant al llarg dels anys (114,210,211). En totes elles l'eina fonamental per dur a terme el diagnòstic d'hipersensibilitat a AINE és la història clínica que, a més a més, ajuda a diferenciar entre reaccions d'hipersensibilitat immunitària i no immunitària.

En el present estudi, com en altres treballs (112,114), quan els pacients presentaven una història suggestiva d'hipersensibilitat a 2 o més AINE de grups farmacològics diferents es considerava que havien presentat una reacció d'hipersensibilitat no immunitària a AINE. Aquest diagnòstic no planteja molta dificultat ja que molts pacients, quan són derivats, és perquè han presentat reaccions amb dos o més AINE de grups farmacològics diferents. Prova d'això és que una proporció molt important de pacients (88,5%) amb diagnòstic d'hipersensibilitat no immunitària a AINE es va diagnosticar mitjançant la història clínica. Darrerament, alguns autors han proposat que per dur a terme un diagnòstic més precís d'hipersensibilitat no immunitària a AINE mitjançant la història clínica seria necessari considerar 3 o més AINE de grups farmacològics

V. Discussió

diferents, en lloc de 2 o més (212). En el present estudi no es va avaluar si hi havia diferències entre els pacients que havien presentat reaccions amb 2 AINE o amb més.

El valor de la història clínica és menys important quan el pacient explica reacció només a un AINE o a diferents AINE del mateix grup farmacològic, i en aquests casos s'ha de dur a terme un diagnòstic diferencial entre els dos tipus d'hipersensibilitat, fet important ja que condiciona l'ús dels AINE en un futur. Mentre que en el grup dels pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE l'ús dels AINE es veurà limitat (en la majoria dels pacients, a AINE que inhibeixen preferentment o selectivament la COX2 i paracetamol), en el grup dels pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE, únicament, s'haurà d'evitar el fàrmac implicat en la reacció i els que siguin del mateix grup farmacològic. De fet, en el cas dels pacients que finalment van ser diagnosticats d'hipersensibilitat immunitària a AINE, la història clínica només va confirmar el diagnòstic en el 30,5% dels pacients, mentre que en la resta (69,5%) va ser necessari dur a terme proves *in vivo* (proves cutànies i/o proves d'exposició).

Un problema afegit al diagnòstic és que les proves cutànies estan estandarditzades només per a determinats AINE (pirazolones, diclofenac, dexketoprofèn i paracetamol) (96,116), pel que en molts casos va ser necessari dur a terme proves d'exposició controlada per tal de comprovar la tolerància a altres AINE de grups farmacològics diferents (2). Així, en un 63,4% dels pacients va ser necessari fer proves d'exposició per tal de confirmar un tipus o altre d'hipersensibilitat.

En els pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE, els fàrmacs que més freqüentment es van veure implicats van ser el metamizol, l'ibuprofèn i el diclofenac; i els diagnòstics més freqüents van ser la urticària amb angioedema i l'anafilaxi. Altrament, el que s'ha objectivat en aquest estudi és que el fet d'haver presentat una reacció intrahospitalària, clínica cutània o una reacció anafilàctica són factors associats a presentar una reacció d'hipersensibilitat immunitària a AINE, mentre que l'antecedent d'atòpia és un factor associat a presentar una reacció d'hipersensibilitat no immunitària a AINE.

V. Discussió

El treball d'Asero (32), que coincideix amb els resultats d'aquest estudi, observa que les pirazolones eren el grup de fàrmacs més implicats en les reaccions d'hipersensibilitat a AINE (44,6%), seguit dels àcids propiònics (25,7%) i dels àcids arilacètics (12,7%); i que la urticària havia sigut la manifestació clínica més freqüent, tant en les reaccions d'hipersensibilitat immunitària com en les no immunitàries. En un altre estudi observen que existeix una relació directament proporcional entre els fàrmacs que més consumeix la població i els que produeixen reaccions d'hipersensibilitat, i a més a més, aquests fàrmacs van canviant al llarg del temps (112). Per tant, no resultarà estrany que en uns anys canviï la proporció d'AINE que s'han obtingut en el present estudi com responsables de les reaccions, ja que, en el moment actual hi ha la tendència d'utilitzar menys freqüentment pirazolones i utilitzar més àcids propiònics i àcids arilacètics.

És important destacar que els AINE poden actuar com a cofactors davant d'un pacient amb al·lèrgia a certes proteïnes que es troben a determinats aliments. El que això implica és que si els pacients mengen els aliments que contenen aquestes proteïnes i, a més a més, s'administren un AINE les hores prèvies o posteriors a la ingesta, l'AINE desencadena una reacció al·lèrgica que acostuma a ser greu. Cardona *et al* (213) descriuen 74 pacients amb al·lèrgia a aliments que van presentar reaccions desencadenades per cofactors. En el 58% dels casos el cofactor va ser un AINE. Per tant, és important que quan un pacient acudeix per sospita d'al·lèrgia a un AINE es duguin a terme proves cutànies amb aliments per descartar que es tracti, realment, d'una al·lèrgia a aliments.

Estudis diagnòstics d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics

Els antibiòtics β -lactàmics són el segon grup de fàrmacs que més freqüentment produeixen reaccions d'hipersensibilitat (28), però el grup que en major freqüència produeix reaccions d'hipersensibilitat immunitària (157). Mentre que a l'estudi Alergològica 2005, els antibiòtics β -lactàmics es van veure implicats en el 47% de les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs, i al treball de Rubio et al (206) en el 40,5%; en el present estudi aquests fàrmacs van causar el 20,7% de les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs, dades que coincideixen amb l'estudi de Doña *et al* en que es van implicar en un 18% (28).

Als resultats obtinguts del present estudi s'ha observat que, a diferència del que succeeix amb els estudis d'hipersensibilitat a AINE, la història clínica no ha sigut tant determinant per arribar al diagnòstic d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics, moltes vegades per la dificultat d'obtenir unes dades que permetin establir una relació de causalitat entre la presa del fàrmac i la reacció degut a diverses causes (reaccions que es van presentar a la infantesa, associació de reaccions sempre amb "penicil·lina", etc.). Malgrat això, es considera que la història clínica és clau per dur a terme el diagnòstic, i això es demostra amb els resultats de l'estudi on s'objectiva que haver patit una reacció anafilàctica, clínica cutània i/o haver acudit a Urgències en el context de l'administració d'algun antibiòtic β -lactàmic són factors associats a presentar al·lèrgia a aquests fàrmacs. Tanmateix, en aquest estudi es va arribar al diagnòstic d'al·lèrgia a aquest grup de fàrmacs mitjançant la història clínica en pocs pacients.

La determinació d'IgE específica enfront determinants específics de la penicil·lina es considera necessària quan el pacient ha presentat una reacció immediata i greu (6) però segons els estudis que hi ha publicats (97) es considera que la sensibilitat d'aquesta prova és baixa (0-25%) i depèn de la clínica que hagi presentat el pacient. En el present estudi només 4 pacients van ser diagnosticats per aquesta prova i cal remarcar que dos d'ells van mostrar unes proves cutànies negatives. En aquests pacients, com la història clínica era altament suggestiva, no es va dur a terme la prova d'exposició amb el fàrmac implicat però sí que es va dur a terme

V. Discussió

una prova d'exposició a cefuroxima, que va ser negativa. Tot i que no és freqüent, diverses publicacions han descrit la possibilitat de detectar IgE específica en sèrum, tot i presentar unes proves cutànies negatives. En alguns casos refereixen que són fins un 13,1% dels pacients estudiats (214-216). Obtenir un resultat negatiu als tests cutanis podria ser degut a la disminució de la sensibilitat de les proves cutànies amb el temps, però, aquesta disminució també hauria d'afectar a la IgE específica. Una altra possibilitat podria ser que aquests pacients tinguessin una pell hiporreactiva, tot i que en aquests casos el control positiu (la histamina) també hagués sigut negatiu. Per tant, es desconeix quina pot ser la causa d'aquesta discrepància entre ambdues proves.

Les proves cutànies a aquests fàrmacs són proves segures i eficaces, amb un alt valor predictiu negatiu (>95%) (140,217,218). Segons els resultats del present estudi, la sensibilitat de les proves cutànies als antibiòtics β -lactàmics és del 86% i el valor predictiu negatiu, del 97,6%. No s'ha pogut calcular l'especificitat ni el valor predictiu positiu ja que en els casos en que la història clínica era suggestiva d'al·lèrgia a fàrmacs i els pacients presentaven proves cutànies positives no es van dur a terme proves d'exposició amb el fàrmac sospitós. D'altra banda, Torres *et al* (103) van observar que la sensibilitat de les proves cutànies era més baixa (70%). Això pot tenir a veure amb el temps que fa que els pacients estudiats van presentar la reacció, ja que, com s'ha comentat, a mesura que passa el temps disminueix la sensibilitat d'aquestes proves (104). Al valorar la relació dels resultats obtinguts mitjançant les proves cutànies i les IgE específiques s'ha observat que el 99% dels pacients amb proves cutànies negatives presentaven IgE específiques negatives; però per altra banda, només el 15,9% dels pacients amb proves cutànies positives han presentat una IgE específica positiva. És a dir, que la IgE específica va mostrar una elevada especificitat però una baixa sensibilitat, el que coincideix amb l'estudi de Blanca *et al* (85) on s'observa una sensibilitat del 12,5-25% i una especificitat del 83,3-100%. Del present estudi sorprèn que el grup de pacients que havia presentat la reacció feia més de dos anys tingués una taxa de positivitats, tant a les proves cutànies com a les IgE específiques, similar als pacients que havien presentat la reacció feia menys de 6 mesos. Això pot ser degut a que el temps

V. Discussió

transcorregut des de la reacció fins l'estudi, en realitat hagués sigut menor del que van dir els pacients a l'anamnesi. Per altra banda, la quantitat de pacients que hi ha després dels 6 mesos d'haver presentat la reacció no és gaire alta i això podria fer-ho poc valorable.

Tot i que alguns treballs considerin que amb l'elevada especificitat de les proves cutànies no seria necessària la realització de proves d'exposició (140), en el present treball, aquesta prova va ser necessària per confirmar el diagnòstic en un 13,4% dels pacients. De fet, si no hagués estat així, aquests pacients haurien tingut un fals diagnòstic, amb les conseqüències que això pot implicar amb l'administració posterior d'aquests fàrmacs. Altres autors també consideren fonamental dur a terme proves d'exposició controlada per poder confirmar i/o descartar el diagnòstic d'al·lèrgia als antibiòtics β -lactàmics (102,214,217).

En el present estudi, els diagnòstics clínics més freqüents, a l'igual que en les reaccions d'hipersensibilitat a AINE, van ser l'anafilaxi i la urticària/angioedema i els fàrmacs més freqüentment implicats van ser l'amoxicil·lina (com a fàrmac selectiu) (61%) i els antibiòtics β -lactàmics (22%). Aquestes dades confirmen el que ja s'ha comentat a la Introducció en relació al canvi que s'ha observat en la freqüència de reaccions mediades per IgE a l'anell β -lactàmic de les penicil·lines, en contraposició amb l'augment del nombre de reaccions per amoxicil·lina i altres antibiòtics β -lactàmics. Així doncs, a la conclusió que s'arriba és que els fàrmacs que es veuen implicats en les reaccions estan relacionats amb l'ús i consum que se'n fa d'aquests. Des de fa uns anys, la penicil·lina intramuscular pràcticament no s'utilitza, i en canvi, hi ha un ús molt estès de l'amoxicil·lina i l'amoxicil·lina amb àcid clavulànic. El treball de Meng *et al* (172) obté unes dades similars però amb algunes diferències. Van confirmar el diagnòstic d'al·lèrgia a algun antibiòtic β -lactàmic en 24 de 84 pacients (28,6%) i els diagnòstics clínics més freqüents, igual que al present estudi, van ser l'anafilaxi i la clínica d'urticària i angioedema. D'altra banda, els fàrmacs més freqüentment implicats van ser penicil·lina en 7 (29,2%), antibiòtics β -lactàmics en 5 (20,8%), amoxicil·lina en 4 (16,7%), flucloxacil·lina en 3 (12,5%) i àcid clavulànic en 5 (20,8%). Silva *et al* (105) també va obtenir un 27%

V. Discussió

de pacients al·lèrgics a algun antibiòtic β -lactàmic, mentre que altres autors observen una prevalença menor d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics, com és el cas de Sagar *et al* (170), que van estudiar 110 pacients amb història d'al·lèrgia a la penicil·lina i van confirmar el diagnòstic en 17 pacients (15,5%): 4 (24%) amb proves cutànies i 13 (76%) amb prova d'exposició controlada. Crida l'atenció la baixa sensibilitat de les proves cutànies en aquest treball. Podria ser degut al llarg temps transcorregut des de la reacció fins l'estudi. Bourke *et al* (107) van confirmar el diagnòstic en només el 10,1% de 401 pacients.

D'altra banda, cal destacar que un 11,1% dels pacients estudiats per sospita d'al·lèrgia a antibiòtics β -lactàmics es va diagnosticar d'absència de reacció adversa. Un dels motius podria derivar de les "migracions automàtiques" d'algunes alertes relacionades amb antecedents d'al·lèrgia a fàrmacs que es produeixen a les històries clíniques electròniques. L'inconvenient que sorgeix si a l'historial mèdic del pacient consta l'etiqueta o l'alerta d'al·lèrgia a fàrmacs, tot i que no sigui certa o que el pacient ho desmenteixi o desconegui haver presentat tal reacció, dona lloc a que els professionals mèdics, per un tema de legalitat, no prescrivin aquest fàrmac i derivin als pacients per descartar o confirmar realment l'al·lèrgia a aquests fàrmacs. Un altre motiu podria ser degut a que, en ocasions, els pacients consulten perquè tenen antecedents familiars d'al·lèrgia a aquests fàrmacs i sempre els hi han dit que ells també eren al·lèrgics i no recorden si realment han presentat una reacció. I una altra causa podria ser secundària a una sèrie de proves que es van dur a terme a alguns laboratoris, cap als anys 80, per estudiar les reaccions sospitoses d'al·lèrgia a fàrmacs en pacients de la nostra àrea sanitària. Consistien en proves *in vitro* (TTL), no estandarditzades i que es realitzaven enfront diferents fàrmacs sense tenir en compte la història clínica del pacient. El resultat que s'obtenia d'aquestes proves era d'hipersensibilitat *in vitro* a diversos fàrmacs que, en molts casos, no s'havien administrat mai al pacient.

Estudis diagnòstics d'al·lèrgia a altres fàrmacs

Anestèsics locals

El diagnòstic de sospita d'al·lèrgia als anestèsics locals és freqüent i, la major part de vegades, és el propi pacient el que s'etiqueta com al·lèrgic. Però la majoria de reaccions adverses no tòxiques relacionades amb l'administració d'aquests fàrmacs només es deuen a reaccions d'hipersensibilitat en casos puntuals, com es demostra en alguns treballs publicats. Un metaanàlisi de l'any 2012 en el que es van analitzar 23 treballs publicats entre els anys 1952 i 2011 va considerar que la prevalença d'al·lèrgia als anestèsics locals era inferior a l'1% (219). Les dades coincideixen amb el present estudi en el que, malgrat que la sospita de reacció al·lèrgica a anestèsics locals era del 8,3%, es va observar que la prevalença era del 0,5% i els anestèsics implicats van ser del grup amida (mepivacaïna i ropivacaïna). A la literatura mèdica únicament hi ha casos puntuals relacionats amb reaccions a aquests dos fàrmacs.

Fàrmacs emprats durant el període perianestèsic

Les diferents substàncies que poden produir una reacció durant el període perianestèsic són diverses (relaxants musculars, hipnòtics, benzodiazepines, mòrfics, però també làtex, antisèptics, antibiòtics, antiinflamatoris, analgèsics, heparines, etc.). Per tant, quan un pacient és derivat per haver presentat una reacció en el context d'una intervenció és molt important que l'Al·lèrgòleg tingui accés a l'informe de l'anestèsista on s'inclouen les dades dels fàrmacs emprats durant el període perianestèsic, així com la cronologia d'aquests en relació amb la reacció i el desenllaç d'aquesta reacció. En el cas del present estudi, aquest no va ser un inconvenient quan el pacient havia presentat la reacció durant una intervenció realitzada a l'HUB, però quan els pacients havien sigut derivats d'altres centres, no sempre es va poder disposar de tota aquesta informació i això va dificultar, de manera notable, l'estudi diagnòstic ja que en molts casos es desconeixien els fàrmacs emprats i/o la reacció presentada. D'altra banda, moltes

V. Discussió

de les reaccions que tenen lloc durant el període perianestèsic són fenòmens relacionats amb l'alliberament inespecífic d'histamina.

Les reaccions anafilàctiques perianestèsiques no són freqüents i la incidència varia entre 1/3.500 fins 1/20.000 anestèsies realitzades (220–222). Davant la sospita d'una reacció anafilàctica s'aconsella sol·licitar triptasa i histamina en sèrum i histamina en orina per ajudar a obtenir el diagnòstic ja que un augment de les xifres d'aquests marcadors respecte a les xifres basals orientarien el diagnòstic cap a anafilaxi (86,223). En aquest estudi no s'han recollit aquestes dades degut al baix nombre de pacients als que se'ls va sol·licitar.

En el present estudi només es va confirmar el diagnòstic d'al·lèrgia en 5 pacients (38,5%): en 2 pacients el diagnòstic va ser de reacció anafilàctica i els fàrmacs implicats van ser els relaxants musculars; en els altres 3 pacients, la reacció es va produir per al·lèrgia al làtex i la clínica va ser només cutània. Aquests resultat coincideixen amb els de Mertes *et al* (125,224) que van observar que els relaxants musculars i el làtex eren les causes més freqüentment relacionades amb les reaccions durant el període perianestèsic.

Antibiòtics no β -lactàmics

Els antibiòtics, en general, produeixen reaccions adverses en nombroses ocasions, però són poques les que acaben sent diagnosticades com reaccions al·lèrgiques.

En el present estudi, els antibiòtics no β -lactàmics només van causar el 4,8% de les reaccions i els fàrmacs implicats en major freqüència van ser les quinolones i la clindamicina. En un altre estudi, el 9% de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs van ser atribuïdes als antibiòtics no β -lactàmics (28).

Els darrers anys s'ha observat, en diversos estudis, un augment en la incidència de reaccions causades per quinolones, i es considera que això és degut al creixent augment de l'ús d'aquests fàrmacs (28,89,225,226). D'altra banda, també observen

que les reaccions mediades per IgE més comuns són la urticària i l'anafilaxi, el que coincideix amb els resultats obtinguts al present estudi.

Un dels problemes principals dels estudis diagnòstics és la manca de proves estandarditzades per a la majoria d'aquests fàrmacs. En el cas de les quinolones, i en relació al diagnòstic per proves cutànies, hi ha resultats contradictoris. Mentre que per alguns autors les proves cutànies són útils (128,227), d'altres consideren que poden donar lloc a resultats falsos positius per la capacitat que tenen aquests fàrmacs d'alliberar histamina (127,228). Amb la finalitat d'arribar a un diagnòstic més precís s'han assajat proves *in vitro* com el TAB i s'ha obtingut una sensibilitat del 50-100% en funció de l'estudi (229,230) i una especificitat del 80-100% (128,231). D'altra banda, com en altres estudis a fàrmacs, les proves d'exposició són considerades el *gold standard* per arribar al diagnòstic. En el cas del present estudi van ser necessàries en el 26,3% dels pacients.

Medis de contrast iodat

Les reaccions adverses a medis de contrast iodat són comuns, i poden ser degudes a un mecanisme tòxic, a hipersensibilitat immunitària o no immunitària i a l'exposició del propi contrast (232). Com en la resta de fàrmacs, la història clínica és imprescindible per poder dur a terme una orientació diagnòstica de la reacció. Tanmateix, són les proves cutànies les que habitualment confirmen el diagnòstic d'al·lèrgia, com s'ha demostrat en aquest estudi, en el que el 90% de pacients realment al·lèrgics als medis de contrast iodats van ser diagnosticats mitjançant proves cutànies. Al 2009, la EAACI va dur a terme un treball per avaluar la validesa de les proves cutànies amb aquests fàrmacs i van concloure que són una eina útil ja que van obtenir un resultat positiu en el 50% de pacients que havien presentat reaccions immediates, i en el 47% dels que havien presentat reaccions no immediates (120). Per altra banda, Caimmi *et al* (233) van dur a terme un estudi en el que es van concloure que el valor predictiu negatiu de les proves cutànies als medis de contrast iodat era del 96,6%. Tot i que alguns autors defensen la realització de proves d'exposició controlada a aquests fàrmacs, hi ha poques dades

de la seva utilitat i pocs professionals les utilitzen com a eina diagnòstica a la pràctica diària.

Pel que fa als medis de contrast més freqüentment implicats, Salas *et al* (118), van observar que eren el Iomeprol i el Iodixanol, el que coincideix, en part, amb els resultats d'aquest estudi, on el Iodixanol va ser el medi de contrast més freqüentment implicat (54% dels pacients). De totes maneres, la implicació de determinats medis de contrast iodat estarà en relació al tipus de contrast que s'utilitzi amb més freqüència.

Avaluació del grau d'adhesió del pacient a les recomanacions post-estudi

És molt important que, un cop realitzat l'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs, l'al·lèrgòleg informi al pacient, de manera entenedora, dels resultats obtinguts, de la conclusió diagnòstica i de quines són les recomanacions que ha de seguir. A més a més, aquesta informació se li ha de donar per escrit. Per altra banda és important que el pacient faci arribar aquest estudi als seus metges i al personal sanitari que el pugui atendre en un futur, i que guardi aquest informe.

Malgrat que a tots els pacients se'ls va informar per via oral, i també per escrit mitjançant un informe mèdic que detallava clarament els fàrmacs que es recomanava evitar i els que podien prendre, en aquest estudi s'ha demostrat que hi ha un percentatge no menyspreable de pacients (19,3%) que no accepta el diagnòstic i continuen evitant l'administració de fàrmacs que s'havia indicat que podien prendre. Curiosament, un d'ells no recordava que se li hagués realitzat un estudi diagnòstic, malgrat que havia signat un consentiment informat per a la seva realització, havia acudit a una zona de l'hospital poc freqüent, com és l'Hospital de Dia i se li havia entregat un informe detallat.

Bourke *et al* (107) van avaluar la rendibilitat de l'estudi diagnòstic d'al·lèrgia a la penicil·lina mitjançant una enquesta. Van contactar amb 185 pacients, aproximadament un any després d'haver-los estudiat, per tal de valorar què havien

entès un cop finalitzat l'estudi i per saber si se'ls havia administrat algun antibiòtic durant aquell temps. Als pacients que no havien utilitzat antibiòtic se'ls va preguntar si l'evitació era intencionada i el motiu. En el cas que el pacient tingués dubtes i no sabés si n'havia pres, es va contactar amb el metge d'atenció primària per aclarir-ho. Les dades van demostrar que només el 71,2% complien les recomanacions indicades als informes. Molts pacients continuaven evitant alguns o tots els antibiòtics β -lactàmics, tot i descartar l'al·lèrgia. Els motius incloïen la falta de confiança en les proves, la intolerància als fàrmacs percebuda pel pacient i la incertesa del metge d'atenció primària. Un cop vistos aquests resultats, els investigadors, per tal de millorar l'adhesió, van intentar millorar aquestes recomanacions i d'aquesta manera, els informes van incloure els fàrmacs tolerats i altres que podia prendre el pacient, com també, recomanacions detallades tant per al pacient com per al metge d'atenció primària. Es van comparar els dos períodes i les dades van demostrar diferències significatives respecte a l'ús dels antibiòtics β -lactàmics un cop millorats els informes. Tot i que això pot ser que fos una causa, després de millorar els informes continuava havent un percentatge de pacients que no acceptaven el diagnòstic. Com bé comenten en aquest estudi, és important entregar un informe clar i concís de les proves dutes a terme per arribar al diagnòstic, com també dels fàrmacs que el pacient ha tolerat i pot prendre, i els que ha d'evitar. El grup de treball europeu d'al·lèrgia a fàrmacs i el grup d'interès d'al·lèrgia a fàrmacs de la EAACI han ideat un passaport per aquells pacients al·lèrgics a fàrmacs, en el que s'hi hauria d'incloure: el nom del fàrmac, les manifestacions clíniques amb la gravetat, les proves diagnòstiques, les reactivitats encreuades amb altres fàrmacs i els fàrmacs alternatius que es poden prescriure (234). Aquestes dades són fonamentals ja que la readministració d'un fàrmac al que el pacient és al·lèrgic és un factor de risc molt important per poder presentar de nou una reacció potencialment mortal. Així doncs, queda clar que en els pacients al·lèrgics l'informe és de vital importància pels greus riscos que pot comportar no conèixer aquesta informació. Tanmateix, també cal insistir en la importància que té entregar l'informe a aquells pacients a qui s'ha descartat al·lèrgia a un fàrmac amb les explicacions detallades dels resultats de les proves i

V. Discussió

les conclusions diagnòstiques perquè, tant ells com els seus metges d'atenció primària, les puguin entendre. A l'estudi Alergológica 2005 es va objectivar que quan l'estudi diagnòstic havia mostrat un resultat negatiu, només es va informar per escrit al 9% dels pacients.

Actualment, i des de fa aproximadament uns 10 anys, als diferents centres que pertanyen a l'ICS (tant Atenció Primària com hospitals) es treballa amb història clínica electrònica que conté una aplicació per dur a terme les prescripcions farmacoterapèutiques, on es poden afegir tant les reaccions adverses a fàrmacs com les reaccions al·lèrgiques. Això facilita als diferents professionals la notificació i la consulta d'aquestes reaccions. Un possible inconvenient és que qualsevol metge pot afegir i treure aquestes dades i, amb massa freqüència, els pacients s'etiqueten com al·lèrgics pel simple fet d'haver-se produït una reacció en el context de l'administració d'un fàrmac i sense plantejar un diagnòstic diferencial amb altres patologies o altres tipus de reaccions adverses a fàrmacs ni haver fet cap tipus d'estudi diagnòstic. Seria recomanable que aquells pacients que hagin presentat una reacció suggestiva d'al·lèrgia a un fàrmac fossin considerats com sospitosos d'haver presentat una "reacció adversa" fins que s'arribés al diagnòstic definitiu. Un cop obtingut el diagnòstic, l'especialista en Al·lergologia hauria de ser el responsable d'afegir les alertes i/o etiquetes pertinents d'al·lèrgia amb una breu explicació.

Estudis de qualitat de vida

Els darrers anys, la mesura de la qualitat de vida relacionada amb la salut ha anat prenent importància per la clara associació que aquesta té amb fenòmens de salut tan rellevants com la mortalitat, l'hospitalització i el consum de recursos sanitaris. Existeixen múltiples qüestionaris de qualitat de vida relacionats amb cada tipus de patologia (per l'asma, la rinitis, la urticària, l'al·lèrgia a làtex, etc.) però fins fa molt poc temps no existia cap qüestionari per poder mesurar la qualitat de vida en els pacients amb al·lèrgia a fàrmacs. L'any 2011 Baiardini *et al* (194) van desenvolupar un qüestionari de qualitat de vida específic per als pacients amb hipersensibilitat a fàrmacs, però no va ser fins al 2013 que es va dur a terme l'adaptació transcultural i la validació lingüística al castellà (196) i fins al 2016, que es va realitzar la validació psicomètrica (197). Per tant, en aquest estudi, només 75 pacients van contestar el DrHy-Q perquè fins al 2016 no es va tenir disponible el qüestionari. El qüestionari es va entregar als pacients per a que l'omplissin abans de realitzar l'estudi diagnòstic i es va observar que els pacients amb una història clínica més suggestiva d'hipersensibilitat mostraven pitjor qualitat de vida. Si es valorava en funció del diagnòstic que s'obtenia al final no s'observaven diferències entre els pacients al·lèrgics i els no al·lèrgics, molt probablement pel fet de que els pacients perceben les reaccions que van presentar com reaccions al·lèrgiques. En el moment actual, estem participant en un estudi que té com objectiu comparar els resultats del qüestionari abans i després de que el pacient conegui el diagnòstic definitiu.

El grup de Baiardini (195) va observar que els pacients que eren supervivents a una reacció anafilàctica tenien uns valors bastant elevats al DrHy-Q. Gastaminza *et al* (197) han obtingut resultats similars en els que els pacients que van presentar clínica d'anafilaxi presentaven uns valors més elevats al qüestionari que la resta de pacients.

En el present estudi, els pacients amb hipersensibilitat no immunitària a AINE van mostrar pitjor qualitat de vida que els pacients amb hipersensibilitat immunitària a AINE, probablement degut a que aquests pacients presenten una gran limitació pel tractament dels seus símptomes (en relació al dolor i la inflamació).

Cost dels estudis diagnòstics

El diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs suposa un augment del cost del tractament ja que, molt sovint, el pacient ha de ser tractat amb un nombre superior de fàrmacs a l'habitual i d'un preu més elevat. Per tant, es considera necessari realitzar estudis diagnòstics per tal de confirmar o descartar aquest diagnòstic. D'altra banda, també s'ha de tenir en compte que els estudis d'al·lèrgia a fàrmacs són complexos, s'han de realitzar a l'Hospital de Dia o a la zona d'Urgències, amb personal especialitzat i que, molts cops, són necessàries múltiples proves per arribar al diagnòstic, el que comporta una despesa molt important per al sistema sanitari.

De les dades obtingudes del present estudi es va observar que el cost mig dels estudis diagnòstics per pacient va ser de 662,5€, i que en el cas de no ser al·lèrgic, l'estudi va resultar ser més car que si s'era al·lèrgic. El motiu d'això pot ser degut a que per demostrar que un pacient no és al·lèrgic s'han de dur a terme totes les proves diagnòstiques fins arribar a la prova d'exposició controlada mentre que en els pacients al·lèrgics, el diagnòstic es pot obtenir amb proves prèvies, sense necessitat d'arribar a dur a terme, en algunes ocasions, proves d'exposició. En la revisió de la literatura mèdica no s'han trobat estudis fidedignes que analitzin els diagnòstics d'al·lèrgia a fàrmacs a la sanitat pública. Per tant, el cost s'ha basat en les proves *in vitro* i en el cost que suposa utilitzar la infraestructura d'un Hospital de Dia, que és la zona on es realitzen aquests estudis.

Valoració general

Avaluant el conjunt de dades presentades es pot considerar que l'al·lèrgia a fàrmacs és menys freqüent del que metges, en general, i pacients pensen i que els fàrmacs finalment implicats en les reaccions, sovint, són diferents als que se sospitava en un primer moment. En aquest estudi, mentre que els AINE van ser sospitosos en un 36,2% i els antibiòtics β -lactàmics en un 32,1% (de 1122 casos), en el diagnòstic final es va objectivar que els AINE eren els responsables del 59,3% de les reaccions i els antibiòtics β -lactàmics, del 20,7% (de 396 casos). La resta de fàrmacs van mostrar una baixa prevalença, en especial, els anestèsics locals (0,5%), fàrmacs que moltes vegades són considerats sospitosos, principalment, pels propis pacients.

En tots els casos, la història clínica s'ha demostrat com una eina fonamental per tal d'arribar a un correcte diagnòstic. Per tant, caldria insistir en aquest punt perquè quan es produís una reacció a fàrmacs el metge d'atenció primària elaborés una història clínica detallada i concisa, tenint en compte els possibles fàrmacs implicats, tipus i seqüència de la reacció, evolució i tractament dels símptomes presentats. Tanmateix, s'hauria de tenir en compte els possibles efectes adversos coneguts que els fàrmacs poden produir i la possibilitat de que existeixen altres desencadenants que poden no tenir relació amb els fàrmac administrats. Per altra banda, si se sospita que al pacient ha presentat una reacció al·lèrgica, hauria de ser derivat, el més aviat possible, a l'al·lèrgòleg per a estudi.

Un altre aspecte a destacar és que malgrat l'esforç per aconseguir un diagnòstic acurat i donar una informació concreta i entenedora, aquest missatge no arriba de forma correcta a tots els pacients, ja que un percentatge important continua sense voler prendre un determinat fàrmac que s'ha demostrat que tolerava. D'altra banda, si bé la reacció adversa a un fàrmac és una situació puntual es demostra, mitjançant la valoració del qüestionari, que la qualitat de vida es pot veure afectada a posteriori per la por de presentar una nova reacció.

Finalment, cal remarcar que els estudis d'al·lèrgia a fàrmacs són complexos degut, moltes vegades, a la manca d'una història clínica acurada i a limitacions en l'ús de

V. Discussió

proves diagnòstiques estandarditzades, principalment *in vitro*, el que comporta la necessitat de realitzar proves *in vivo* amb el perill que pot suposar per al propi pacient. Tanmateix, aquests estudis tenen un cost econòmic elevat, sobretot en els pacients en els que finalment es demostra que no són al·lèrgics; aquest cost es veu incrementat quan el pacient, malgrat la informació rebuda, continua insistint que és al·lèrgic ja que en aquests casos o s'opta per utilitzar altres fàrmacs o s'insisteix en la realització de nous estudis. Per tant, és necessari que tots els professionals sanitaris siguin conscients de la responsabilitat que comporta posar un diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs si abans no s'ha realitzat un estudi diagnòstic que el confirmi. Tanmateix es requereix una educació sanitària del propi pacient per tal de que no s'autodiagnostiqui.

VI. Conclusions

VI. Conclusions

1. La prevalença de reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs en els pacients derivats a la Unitat d'Al·lergologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge per sospita d'al·lèrgia a fàrmacs és del 39,5%.
2. La mitjana d'edat dels pacients estudiats és de 48,98 anys i un 68% són dones. Un 92% de les reaccions es van produir en el medi extrahospitalari.
3. Els fàrmacs sospitosos d'haver produït les reaccions han sigut els AINE (36,2%), seguit dels antibiòtics β -lactàmics (32,1%), els anestèsics locals (7,6%), els antibiòtics no β -lactàmics (6%), els medis de contrast iodat (4,6%) i altres fàrmacs (13,5%).
4. La història clínica s'ha mostrat com una eina important per orientar el diagnòstic. L'antecedent d'atòpia, la clínica d'anafilaxi, la clínica només cutània i haver acudit al servei d'Urgències després d'haver presentat la reacció han resultat ser factors de risc associats a ser al·lèrgic a fàrmacs.
5. Les proves *in vivo*, en la majoria dels casos, són fonamentals per confirmar el diagnòstic; i la prova d'exposició controlada ha sigut necessària per confirmar el diagnòstic d'al·lèrgia a fàrmacs en el 28% dels pacients .
6. S'ha demostrat que els fàrmacs finalment implicats en les reaccions d'hipersensibilitat són els AINE (59,3%), seguit dels antibiòtics β -lactàmics (20,7%), els antibiòtics no β -lactàmics (4,8%), els medis de contrast iodat (2,8%), els anestèsics locals (0,5%) i altres fàrmacs (11,9%).
7. Al valorar el qüestionari de qualitat de vida s'observa que els pacients amb una història suggestiva d'al·lèrgia presenten una pitjor qualitat de vida. D'altra banda, no s'han demostrat diferències un cop s'ha arribat a la conclusió diagnòstica final (al·lèrgics/no al·lèrgics).
8. A l'avaluar l'adhesió dels pacients a les recomanacions post-estudi s'ha observat que un 19% d'aquests no va acceptar el diagnòstic, i per tant, no van prendre el fàrmac que es va aconsellar.

VI. Conclusions

9. El cost mig per pacient dels estudis diagnòstics ha sigut de 662 €. D'altra banda, s'ha objectivat que aquest cost és més elevat en els pacients no al·lèrgics que en els al·lèrgics (727 € vs 563 €).

VII. Annexos

ANNEX 1



"CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO "

Título del estudio: VALORACIÓN DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A FÁRMACOS EN UNA UNIDAD DE ALERGOLOGÍA: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS CASOS CONFIRMADOS.

Yo.....
(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera.
- 2º Sin dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
Nombre y apellidos del participante	Fecha
.....
Signatura	

.....
Nombre y apellidos del investigador	Fecha
.....
Signatura	

ANNEX 2

ENQUESTA TELEFÒNICA

Nom del pacient:

Número de pacient a l'estudi:

Número d'història:

Telèfon:

Data de l'estudi:

Fàrmac estudiat:

Readministració del fàrmac:

Si

No

Desconegut

Si s'ha readministrat, s'ha tolerat?

Positiu

Negatiu

Desconegut

Si no s'ha readministrat, indica el motiu:

No s'ha indicat

Per por

Per al·lèrgia

Desconegut

ANNEX 3

Código Paciente: _____ Fecha: ___ / ___ / ___

DrHy-Q

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden afectar al bienestar psíquico y/o físico de las personas. Por favor, indique el nivel de dificultad que le causa este problema

	En absoluto	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
	▼	▼	▼	▼	▼
1. Como no tolero bien los medicamentos, cualquier enfermedad me limita más que a otras personas que no tengan ese problema	1	2	3	4	5
2. Me da miedo que en caso de urgencia me administren un medicamento al que soy alérgico/a	1	2	3	4	5
3. Debido a mi problema con los medicamentos me siento asustado/a	1	2	3	4	5
4. El problema de las reacciones a los medicamentos me condiciona la vida	1	2	3	4	5
5. Antes de tomar medicamentos recetados por otros especialistas, me gustaría tener la opinión de un alergólogo (médico especialista en Alergia)	1	2	3	4	5
6. Para mí, cualquier pequeño malestar se convierte en un problema	1	2	3	4	5
7. El hecho de no poder tomar medicamentos tranquilamente me hace sentir diferente de los demás	1	2	3	4	5
8. Debido a mi problema de reacción a los medicamentos me siento ansioso/a	1	2	3	4	5
9. Me gustaría tener la certeza de que para cada enfermedad existe un medicamento que puedo tomar tranquilamente	1	2	3	4	5
10. Me da miedo no poder tratar el dolor	1	2	3	4	5
11. Debido a mi problema de reacciones adversas a los medicamentos me siento angustiado/a	1	2	3	4	5
12. Me preocupa cada vez que tengo que tomar un medicamento, aunque no sea el que me ha provocado la reacción alérgica	1	2	3	4	5
13. A causa de mi problema, renuncio a momentos de ocio (deporte, vacaciones, viajes, etc.)	1	2	3	4	5
14. Debido a mi problema de reacciones a los medicamentos me siento desanimado/a	1	2	3	4	5
15. La idea de tomar un medicamento me vuelve inquieto/a	1	2	3	4	5

ANNEX 4

NOCEBO

Administració de camps

Metges	Fàrmacs	Vies d'Administració	Genere	Periode tractament	Freqüència administració	Indicació	Quadre Cutani	Demanda assistencial	Motiu
Conclusió final	Descarta al·lèrgia	Causa							

Altres opcions

Recollida de dades	Carregar dades	Exportar dades a CSV	tancar sessió
--------------------	----------------	----------------------	---------------



Full de Recollida de Dades

Numero <input type="text"/>	Edat <input type="text"/>
Masculí <input type="radio"/>	Femení <input type="radio"/>
Metges <input type="text" value="Selecciona metge"/>	Cas intrahospitalari <input type="checkbox"/>

Antecedents

Atòpia <input type="checkbox"/>	Al·lèrgia a fàrmacs <input type="checkbox"/>	Quins? <input type="text" value="Selecciona el fàrmac"/>
---------------------------------	--	--

Comorbiditat

Hipertensió arterial <input type="checkbox"/>	Sdr. depressiva <input type="checkbox"/>	Fibromiàlgia / Sdr. fatiga crònica <input type="checkbox"/>
Artropatia degenerativa <input type="checkbox"/>		

Multiples Fàrmacs sospitosos del mateix episodi

Número de fàrmacs sospitosos

Fàrmac sospitós 1

NOCEBO - Aplicació per a l'estudi sobre reaccions al·lèrgiques

Via administració

Oral <input type="radio"/>	IM <input type="radio"/>	IV <input type="radio"/>
SC <input type="radio"/>	Intraarticular <input type="radio"/>	Tòpica <input type="radio"/>
Desconeguda <input type="radio"/>	freqüència administració <input type="text" value="Selecciona"/>	

Tolerància prèvia

Al mateix fàrmac

Sí <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	Desconegut <input type="radio"/>
--------------------------	--------------------------	----------------------------------

A un altre del mateix grup

Sí <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	Desconegut <input type="radio"/>
--------------------------	--------------------------	----------------------------------

VII. Annexos

Quin fàrmac

Latència

Des de l'inici del tractament

< 1h <input type="radio"/>	1-6h <input type="radio"/>	> 6-72h <input type="radio"/>
> 72h <input type="radio"/>	no ho sap <input type="radio"/>	

Des de la última presa

< 1h <input type="radio"/>	1-6h <input type="radio"/>	> 6-72h <input type="radio"/>
> 72h <input type="radio"/>	no ho sap <input type="radio"/>	nº dosis preses quan es va iniciar la reacció <input type="text"/>

automedicació

Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	Desconegut <input type="radio"/>
--------------------------	--------------------------	----------------------------------

Reacció

data coneguda (DD/MM/AA) <input type="text"/>	Temps transcorregut (en mesos) <input type="text"/>
---	---

Descripció clínica

Quadre cutani

Localitzat <input type="radio"/>	Generalitzat <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
----------------------------------	------------------------------------	--------------------------

lesions

Màcules <input type="checkbox"/>	Eritema <input type="checkbox"/>	Favasses <input type="checkbox"/>
Pruïja <input type="checkbox"/>	Edema <input type="checkbox"/>	Edema palpebral <input type="checkbox"/>
Edema labial <input type="checkbox"/>	Edema llengua <input type="checkbox"/>	Micropápules <input type="checkbox"/>
Descamació <input type="checkbox"/>	Vesícules/bulles/crostes <input type="checkbox"/>	Pigmentació residual <input type="checkbox"/>
Af. mucosa ocular <input type="checkbox"/>	Af. mucosa genital <input type="checkbox"/>	

Altres

Rinitis <input type="checkbox"/>	Edema de glotis <input type="checkbox"/>	Pèrdua de consciència <input type="checkbox"/>
Hipotensió <input type="checkbox"/>	Dispnea <input type="checkbox"/>	Afectació digestiva <input type="checkbox"/>

Funcional

Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	Dubtós <input type="radio"/>
--------------------------	--------------------------	------------------------------

Demanda Assistencial

Tract. mèdic <input type="radio"/>	Urgències CAP <input type="radio"/>	Urgències Hosp <input type="radio"/>
Ingrès <input type="radio"/>	Desc. <input type="radio"/>	

VII. Annexos

Mètode de Diagnòstic

Història clínica

Positiu <input type="radio"/>	Negatiu <input type="radio"/>	Dubtosa <input type="radio"/>
-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

Laboratori

Positiu <input type="radio"/>	Negatiu <input type="radio"/>	No fet <input type="radio"/>
-------------------------------	-------------------------------	------------------------------

Proves cutànies

Positiu <input type="radio"/>	Negatiu <input type="radio"/>	No fet <input type="radio"/>
-------------------------------	-------------------------------	------------------------------

Exposició al fàrmac sospitós

Positiu <input type="radio"/>	Negatiu <input type="radio"/>	No fet <input type="radio"/>
-------------------------------	-------------------------------	------------------------------

Exposició a un altre fàrmac

Positiu <input type="radio"/>	Negatiu <input type="radio"/>	Quin fàrmac? <input type="text" value="Selecciona el fàrmac"/>
-------------------------------	-------------------------------	--

Conclusió Diagnòstica Final

fàrmac implicat

Quin fàrmac? <input type="text" value="Selecciona el fàrmac"/>
--

Diagnòstic clínic

urticària/angioedema <input type="radio"/>	anafilàxia <input type="radio"/>	asma <input type="radio"/>
triada ASA <input type="radio"/>	dermatitis contacte <input type="radio"/>	DRESS <input type="radio"/>
Exantema retardat <input type="radio"/>	Eritema multiforme <input type="radio"/>	Exantema fix pigmentari <input type="radio"/>
Sdr. Stevens - Johnson <input type="radio"/>	Necròlisi tòxica epidèrm. <input type="radio"/>	Idiosincràsia AINE <input type="radio"/>
		No correspon <input type="radio"/>

Descarta al·lèrgia

reacció adversa no immunològica <input type="radio"/>	funcional <input type="radio"/>	no reacció adversa <input type="radio"/>
---	---------------------------------	--

bona tolerància a

Quin fàrmac? <input type="text" value="Selecciona el fàrmac"/>	Fàrmac implicat <input type="radio"/>	Fàrmac alternatiu <input type="radio"/>
--	---------------------------------------	---

Reexposició

Readministració després de l'estudi

Positiu <input type="radio"/>	Negatiu <input type="radio"/>	Desconegut <input type="radio"/>
-------------------------------	-------------------------------	----------------------------------


Si positiu

Tolerat <input type="radio"/>	No Tolerat <input type="radio"/>	Desconegut <input type="radio"/>
-------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

Si negatiu

Causa <input type="text" value="Selecciona"/>

ANNEX 5

 **Bellvitge**
Hospital

Comitè Ètic d'Investigació Clínica


**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
SOBRE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 8 de Enero de 2009, tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de investigación nuestra ref. **PR204/08**, titulado:


"VALORACIÓN DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A FÁRMACOS EN UNA UNIDAD DE ALERGOLOGÍA: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS CASOS CONFIRMADOS Y RENTABILIDAD DEL DIAGNÓSTICO", que incluye hoja de información al paciente y consentimiento informado (sin datos de versión y fecha),

presentado por la Dra. Mercè Corominas del Servicio de Medicina Interna (Unidad de Alergología) del Hospital Universitari de Bellvitge, como investigadora principal, ha considerado que no existe inconveniente ético para su realización y ha acordado dar su **APROBACIÓN DEFINITIVA** al mencionado proyecto.


Fdo. Dr. Enric Sospedra Marín
Secretario del CEIC

 **Bellvitge**
Hospital
Comitè Ètic d'Investigació

L'Hospitalet de Llobregat, 8 de Enero de 2009


Hospital Universitari de Bellvitge
Felsa llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 501
www.csub.ecs.es

ANEX 6: PUBLICACIONES

Clinical Communications

Hypersensitivity to Cidex OPA: a misdiagnosed condition

Blanca Andrés-López, MD, Ramon Lleonart, MD, and
Mercè Corominas, MD, PhD

Clinical Implications

- Cidex OPA can cause allergic reactions in patients undergoing repeated endoscopies. As demonstrated in a recent letter, this etiology may not always be considered.

TO THE EDITOR:

Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde solution [0.55%]) is used to disinfect heat-sensitive medical equipment.

In the technical leaflet, it is recommended that the product not be used in patients requiring repeated cystoscopy, because its use has been associated with hypersensitivity reactions. Nonetheless, Cidex OPA continues to be used for the disinfection of endoscopic equipment in many centers.

Here, we describe 4 cases of patients undergoing surveillance fibrolaryngoscopy (FLG) after surgery for neoplasias who experienced hypersensitivity reactions. In all cases, Cidex OPA had been used to disinfect the fibrolaryngoscopes.

PATIENT 1

Patient 1 was a 77-year-old man treated surgically for a neoplasia of the oropharynx. Postoperatively, he was undergoing FLG every 4 months for 5 years. After the last two, he immediately developed rhinorrhea and hoarseness. This reaction was considered to have been secondary to contact with traces of Cidex OPA on the fibrolaryngoscope; hence, for the subsequent procedures, the endoscope was protected with a silicone sheath. However, 20 minutes after the next FLG, while the patient was in the hospital cafeteria, he experienced a grade III anaphylaxis¹ (urticaria, bronchospasm, and decreased level of consciousness).

PATIENT 2

Patient 2 was a 62-year-old man treated surgically for a vocal cord neoplasia, who, half an hour after his sixth surveillance FLG, developed urticaria and facial angioedema. Since then, as with the previous patient, the fibrolaryngoscope was protected with a silicone sheath. No further reactions were developed.

PATIENT 3

Patient 3 was a 63-year-old man who, after his fifth and sixth surveillance FLGs following surgery for a neoplasia of the vocal cords, developed erythema and facial angioedema 30 minutes after the procedure. Subsequent FLGs were carried out using a protective sheath and did not produce reactions.

PATIENT 4

Patient 4 was a 68-year-old man who developed facial and cervical urticaria 30 minutes after a FLG procedure. It was his eighth surveillance FLG after surgery for a neoplasia of the

larynx. The patient has not experienced any further reactions after subsequent checkups in which the laryngoscope was protected with a silicone sheath.

The patients had not been given any drugs before, during, or after the FLG; hence, Cidex OPA was suspected to be the cause of the reactions and the patients were referred to the Allergology Unit for assessment.

A detailed clinical history was taken from each patient, and after explaining the procedure and gaining informed consent, a diagnostic study was carried out in the form of cutaneous testing and the quantification of specific IgE. Skin prick tests were carried out to foods, latex, and Cidex OPA (0.55%) in all of the patients and a control group (5 nonatopic individuals). The specific IgE to Cidex OPA was determined in duplicate using the ELISA technique on the serum of each patient and on a "pool" of serums from the control group. Specific IgE to Cidex OPA was considered positive when the mean of the optical density (OD) was equal to or twice greater than the OD from the control serum "pool."

The skin prick tests to foods and latex were negative in all patients.

The results of the prick test to Cidex OPA and the specific IgE are shown in Table I.

We present the case studies of 4 patients who demonstrated immediate hypersensitivity reactions to Cidex OPA, as demonstrated by the results of the diagnostic investigations. In 1 patient, this reaction manifested itself as anaphylaxis, and in the other 3, as subcutaneous and/or cutaneous reactions. It should be noted that, in all cases, the reactions occurred within an hour of completion of the FLG and after several endoscopic checkups, which shows that a prolonged sensitization period is necessary.

The first cases of anaphylaxis due to Cidex OPA were reported by Sokol in 2004.² The patients in question had urinary bladder or prostate cancers and had undergone repeated cystoscopy procedures in which the trigger for the anaphylactic reaction had been Cidex OPA, used to disinfect the endoscope. Subsequently, further cases of immediate hypersensitivity reactions after various endoscopic examinations (cystoscopies, colonoscopies, and laryngoscopies) were published, in which Cidex OPA had been used as a disinfectant.³⁻⁶ In all of these cases, hypersensitivity to Cidex OPA was demonstrated via cutaneous tests and *in vitro* tests. Skin prick testing was carried out in most cases, although there were some discrepancies in terms of the dilutions used (between 1/10 and 1/10,000 of the concentration used for disinfection). Epicutaneous tests and the basophil activation test have also shown their utility in some studies.⁶

In our study, all of the patients had positive skin prick tests at the concentration used for disinfection (1/1), which was not irritant in the control group. The specific IgE level was considered positive in 3 of the 4 patients.

In the Cidex OPA technical leaflet, it is recommended that the disinfectant be avoided in patients requiring repeated cystoscopy. Because these reactions are also seen after other endoscopic procedures, there is a need to modify the leaflet and broaden this warning to all endoscopic procedures in which Cidex OPA is used.

In all of the cases, the sensitization to Cidex OPA was probably due to traces of the disinfectant on the fibrolaryngoscope; hence, efforts should be made to properly rinse the scope with a

TABLE I. Prick test and specific IgE to Cidex OPA

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Control group
Prick test (1/1)	5 × 6/10 × 11	8 × 7/12 × 10	6 × 8/14 × 16	10 × 8/15 × 20	Negative
Wheal/flare (mm)					
Specific IgE (OD)	0.18	0.08	0.354	0.837	0.07

OD, Optical density.

view to eliminate these traces and avoid possible sensitization. Similarly, the protective sheaths for the fibrolaryngoscopes should not be used to prevent further reactions because they can offer a false sense of security and are not effective in all cases, as demonstrated by one of our patients.

To avoid these reactions, at our center, we stopped using Cidex OPA and substituted it with peracetic acid. Since then, no hypersensitivity reactions have been described with this agent, although it is described as an irritant of the airways.⁷

In patients developing hypersensitivity reactions after endoscopic procedures, in addition to considering any drugs administered before or during the procedure, the disinfectant used for the endoscopic equipment should be considered, given that both Cidex OPA and, in other cases, chlorhexidine have demonstrated their sensitizing potential.^{8,9}

To conclude, should Cidex OPA be used to disinfect endoscopic equipment, the possibility of sensitization to same should be kept in mind, principally in patients requiring repeated endoscopic examination (not just cystoscopy), and any reactions developed should be observed. In the event of a hypersensitivity reaction, a different disinfectant should be used.

Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

No funding was received for this work.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication April 13, 2016; revised May 31, 2016; accepted for publication June 23, 2016.

Available online August 17, 2016.

Corresponding author: Blanca Andrés-López, MD, Division of Allergy, Hospital Universitari de Bellvitge, c/ Feixa Llarga sn, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: b.andres@bellvitgehospital.cat.

2213-2198

© 2016 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.06.023>

REFERENCES

- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P, ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21:442-53.
- Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde) high-level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:392-7.
- Joshi SN, Rosenfeld S. Two cases of ortho-phthalaldehyde induced allergic reactions in patients undergoing surveillance cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S311.
- Cooper DE, White AA, Werkema AN, Auge BK. Anaphylaxis following cystoscopy with equipment sterilized with Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde): a review of two cases. *J Endourol* 2008;22:2181-4.
- Suzukawa M, Komiya A, Koketsu R, Kawakami A, Kimura M, Nito T, et al. Three cases of ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis after laryngoscopy: detection of specific IgE in serum. *Allergol Int* 2007;56: 313-6.
- Pala G, Moscato G. Allergy to ortho-phthalaldehyde in the healthcare setting: advice for clinicians. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:227-34.
- Cristofari-Marquand E, Kacel M, Milhe F, Magnan A, Lehucher-Michel MP. Asthma caused by peracetic acid-hydrogen peroxide mixture. *J Occup Health* 2007;49:155-8.
- Lieberman P. Anaphylaxis after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:469-70.
- Sokol WN. Reply to post cystoscopy anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:189.

Severe adverse drug reactions induced by hydrochlorothiazide A persistent old problem



Hydrochlorothiazide has been used for years alone or in combination with other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension. Although severe adverse reactions with systemic

involvement may occur with its administration, in most cases, these reactions are not initially attributed to this drug.¹

We describe 4 women aged 63 to 76 years with a medical history of hypertension who were admitted to the emergency department with acute onset of fever, chills, dyspnea, and gastrointestinal symptoms of nausea, vomiting, and diarrhea. On

Disclosures: Authors have nothing to disclose.

Letters / *Ann Allergy Asthma Immunol* 117 (2016) 318–337

335

Table 1
Drug Prescribed and Hydrochlorothiazide Dose Intake

Patient No.	Drug	Drug dose, mg	Hydrochlorothiazide dose intake, mg	Dose No.	Onset of reaction, min	Diagnosis at discharge	No. of previous reactions
1	Lisinopril/hydrochlorothiazide	20/12.5	12.5	First	30	Iatrogenic hypotension	1
2	Hydrochlorothiazide	50	25	First	10	Hydrochlorothiazide allergy	1
3	Amiloridine/hydrochlorothiazide	5/50	25	First	60	Pneumonia	2
4	Lisinopril/hydrochlorothiazide	20/12.5	12.5	First	30	Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema	0

admission, hypotension and hypoxia were observed in all the patients, and endotracheal intubation was necessary in 1 of them. Initial chest radiography revealed diffuse interstitial lung infiltration suggestive of pulmonary edema. Common causes of shock and pulmonary edema were ruled out, and all patients had a fast recovery under supportive treatment. In all cases, the symptoms started within the first hour after taking the first dose of hydrochlorothiazide. This drug had been added to their usual antihypertensive treatment because of their uncontrolled blood pressure (Table 1). Three of the patients had already presented with severe reaction coinciding with the previous intake of a single dose of hydrochlorothiazide. The drug had not been used by patients between reactions. A hydrochlorothiazide adverse reaction was only suspected in 2 patients at discharge (patients 2 and 4). Patient 2 was diagnosed as having hydrochlorothiazide allergy because of her past clinical reaction, and patient 4 was diagnosed as having hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema after the case was discussed in a general clinical session. These 2 patients in whom hydrochlorothiazide was suspected as a cause of the reaction were referred to the allergy service, where severe adverse reactions to hydrochlorothiazide were confirmed. The other 2 patients were diagnosed with severe adverse reaction to hydrochlorothiazide in the allergy service while they were being evaluated for other reasons.

On the basis of the association between the intake of hydrochlorothiazide and the onset of characteristic symptoms,¹ the patients were diagnosed as having hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema. For ethical reasons, we did not consider performing a challenge with hydrochlorothiazide because 3 of the patients had presented with similar symptoms after a previous exposure to the same drug. The use of the Naranjo algorithm² yielded a score of 9 in 1 patient and 10 in the other 3 patients, indicating a definite adverse reaction to hydrochlorothiazide.

Severe adverse reactions related to hydrochlorothiazide are rarely described. In the last 50 years, there have been approximately 60 cases reported of noncardiogenic pulmonary edema induced by hydrochlorothiazide.^{3,4} We suspect that the number of severe reactions could in fact be higher than published because, as had occurred in our patients, the correct etiologic diagnosis is not often initially given.¹

The mechanism that induces these reactions is unknown. Some reports describe a significant percentage of neutrophils in the

bronchoalveolar lavage of patients with hydrochlorothiazide-induced pulmonary injury.^{5,6} Although allergic or other immunologic mechanisms have been proposed,^{3,7} they have not been demonstrated, so an idiosyncratic reaction has been suggested.^{8,9}

Although severe adverse reactions to hydrochlorothiazide are not initially preventable, clinicians should consider this potentially life-threatening adverse drug reaction early and withdraw administration of the drug in such an event. Clinicians must also inform the patients and amend the clinical history to prevent a new administration of the drug. The reporting of these events to epidemiologic surveillance services could contribute to their understanding and to determine their real prevalence.

Mercè Corominas, MD, PhD
Blanca Andrés-López, MD
Ramon Leonart, MD
Allergy-Internal Medicine
Hospital Universitari Bellvitge – IDIBELL
L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona, Spain
mcorominas@bellvitgehospital.cat

References

- [1] Knowles SR, Wong GA, Rahim SA, Binkley K, Phillips EJ, Shear NH. Hydrochlorothiazide-induced non cardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1258–1265.
- [2] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for stimulating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245.
- [3] Goetschalckx K, Ceuppens J, Van Mieghem W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary oedema and shock: a case report and review of the literature. *Acta Cardiol*. 2007;62:215–220.
- [4] Lee PY, Salinas M, Lora P, Reynolds E, Enciso G. Hydrochlorothiazide-induced acute pulmonary edema: a rare adverse reaction. *Rev Chil Enferm Respir*. 2015;31:105–108.
- [5] Darwish OS, Criley J. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: BAL fluid analysis. *Chest*. 2011;139:193–194.
- [6] Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *Can Med Assoc J*. 1991;145:28–34.
- [7] Manso I, Helli S, Fernandez-Nieto M, Sastre B, Sastre J. Basophil activation in two cases of hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Allergy*. 2009;65:135–136.
- [8] Gamboa PM, Achotegui V, Irigoyen J, Pérez-Asenjo J, Merino J, Sanz ML. Hydrochlorothiazide-induced acute non-cardiogenic pulmonary edema. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15:299–301.
- [9] Vereda A, Cárdbaba B, Quirce S, de las Heras M, Cuesta J, Sastre J. Immunological studies in a case of hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15:297–298.

VIII. Bibliografia

VIII. Bibliografía

1. Rawlins M, Thompson J. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, editor. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Fourth Edi. Oxford University Press; 1991. p. 18–45.
2. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S126-37.
3. Gurrola S, Guevara E, Ramírez H. Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM*. 2010;53:55–9.
4. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physicians*. 2003;68:1781–90.
5. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832–6.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
7. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2011;7:S10.
8. DeShazo RD, Kemp S. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA*. 1997;278:1985–6.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Jama*. 1998;279:1200–5.
10. Pichler WJ. Drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:285–6.
11. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683–93.
12. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://uptodate.com/contents/drug-allergy->

VIII. Bibliografia

classification-and-clinical-features

13. Pichler WJ. Pharmacological interactions of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:301–5.
14. Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the Sensitization of Animals With Simple Chemical Compounds. II. *J Exp Med*. 1936;64:643–57.
15. Lee D, Dewdney JM, Edwards RG. The Influence of Hapten Density on the Assay of Penicilloylated Proteins in Fluids. *J Immunol Methods*. 1985;84:235–43.
16. Kevin Park B, Coleman JW, Kitteringham NR. Drug disposition and drug hypersensitivity. *Biochem Pharmacol*. 1987;36:581–90.
17. Çelik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Brochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. 6th ed. 2003. p. 1205–26.
18. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991–1045.
19. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy*. *BioMed Central*; 2015;5:31.
20. Zanni MP, Von Greyerz S, Schnyder B, Brander KA, Frutig K, Hari Y, et al. HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human $\alpha\beta$ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 1998;102:1591–8.
21. Pichler WJ. Direct T-cell stimulations by drugs - Bypassing the innate immune system. *Toxicology*. 2005;209:95–100.
22. Depta JPH, Altnauer F, Gamerdinger K, Burkhart C, Weltzien HU, Pichler WJ. Drug interaction with T-cell receptors: T-cell receptor density determines degree of cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:519–27.

VIII. Bibliografia

23. Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: Consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012;67:1338–46.
24. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568–79.
25. Adam J, Eriksson KK, Schnyder B, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D. Avidity determines T-cell reactivity in abacavir hypersensitivity. *Eur J Immunol*. 2012;42:1706–16.
26. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. Nature Publishing Group; 2012;486:554–8.
27. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu Y a, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109:9959–64.
28. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:363–71.
29. Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, Blanca-Lopez N, Lobera T, Padial A, Rosado A TM. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:308–23.
30. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309–16.
31. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:684–700.

VIII. Bibliografía

32. Asero R. Single NSAID hypersensitivity is associated with atopic status. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47:48–53.
33. Su SC, Chung WH, Hung SI. Digging up the human genome: Current progress in deciphering adverse drug reactions. *Biomed Res Int.* 2014;2014:824343.
34. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med.* 1993;328:1670–4.
35. Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:461–71.
36. Levine BB. Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 1966;275:1115–25.
37. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Allan Bock S, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *Ann Emerg Med.* 2006;47:373–80.
38. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández rivas M, Gangoiti Goikoetxea I, et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: Galaxia 2016.
39. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:371–6.
40. Roujeau J. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005;209:123–9.
41. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:337–44.
42. García Avilés MC, Fernández Sánchez FJ, Prieto García A, Escudero Apesteguía R. Manifestaciones clínicas por órganos y sistemas de la alergia a los fármacos. Clasificación. In: *Tratado de Alergología Tomo II.* 2007. p.

VIII. Bibliografia

- 1325–47.
43. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier Inc; 2016;74:1029–40.
 44. Veien NK. Clinical Features. In: Johansen J, Frosch P, Lepoittevin J-P, editors. *Contact Dermatitis*. Fifth Edit. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 255–303.
 45. Frosch PJ, Kügler K. Occupational Contact Dermatitis. In: Johansen J, Frosch P, Lepoittevin J-P, editors. *Contact Dermatitis*. Fifth edit. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 831–40.
 46. Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol*. 1993;128:542–5.
 47. French LE, Prins C. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Schaffer J V, editors. *Dermatology*. Second Edi. Elsevier Ltd; 2008. p. 287–300.
 48. Weston WL. Herpes-associated erythema multiforme. *J Invest Dermatol*. Elsevier Masson SAS; 2005;124:xv–xvi.
 49. Schalock PC, Dinulos JG, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:546–55.
 50. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:262–71.
 51. Cohen JS, Fihn SD, Boyko EJ, Jonsen AR, Wood RW. Severe adverse cutaneous reactions to drug. *N Engl J Med*. 1994;331:1272–85.
 52. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:201–7.

VIII. Bibliografia

53. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:173.e1-173.e13.
54. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. Scorten: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:149–53.
55. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1197–204.
56. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: Mortality Rate Reduced with Early Referral to Regional Burn Center. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1018–22.
57. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck J, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35–44.
58. 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.* 2009;123:e297-304.
59. Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38:99–100.
60. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* Elsevier Inc; 2013;68:693.e1-693.e14.
61. Tas S, Simonart T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

VIII. Bibliografia

- (Dress syndrome). *Acta Clin Belg.* 1999;54:197–200.
62. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatology.* 2003;13:478–81.
 63. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med.* 2011;124:588–97.
 64. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology.* 1997;49:542–6.
 65. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: Risk benefit considerations in adults and children. *Epilepsia.* 1999;40:985–91.
 66. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R. Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:122–38.
 67. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250–7.
 68. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071–80.
 69. Perry MEO, Almaani N, Desai N, Larbalestier N, Fox J, Chilton D. Raltegravir-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome - implications for clinical practice and patient safety. *Int J STD AIDS.* 2013;24:639–42.
 70. Wenk KS, Pichard DC, Nasabzadeh T, Jang S, Venna SS. Vemurafenib-Induced

VIII. Bibliografía

- DRESS. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):1242–3.
71. Macías E, Muñoz-Bellido F, Velasco A, Moreno E, Dávila I. DRESS Syndrome Involving 2 Unrelated Substances: Imipenem and Iodinated Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:56–7.
72. Food and Drug Administration (FDA). Olanzapine: Drug Safety Communication - FDA Warns About Rare But Serious Skin Reactions [Internet]. Safety Alerts for Human Medical Products. 2016 [cited 2017 Jan 28]. p. 1. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm500123.htm>
73. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.* 2004;140:183–8.
74. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2006;155:301–6.
75. Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:863–8.
76. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Arch Dermatol.* 2010;146:1373–9.
77. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin North Am.* 2010;94:743–59.
78. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 2012;13:39–47.

VIII. Bibliografia

79. Sidoroff a, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28:113–9.
80. Roujeau J-C, Bioulac-Sage P, Bouseau C, Guillaume J-C, Bernard P, Lok C, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Arch Dermatol.* 1991;127:1333–8.
81. Zhang Z, Liu X. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *N Engl J Med.* 2015;372:161.
82. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:539–48.
83. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2009;7:142–62.
84. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy.* 1999;54:999–1003.
85. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy.* 2001;56:862–70.
86. Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy.* 1999;54:602–6.
87. Campos J, Ferech M, Lazaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:698–701.

VIII. Bibliografia

88. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:116–29.
89. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy Services: *Alergológica-2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:45–50.
90. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Carmona MJ, Miranda A, Perez-Estrada M, et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy.* 1994;49:317–22.
91. Blanca M, Torres MJ. Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en la infancia. *Allergol Immunopathol.* 2003;31:103–9.
92. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy.* 1994;49:108–13.
93. Comitè d'Al·lèrgia a Fàrmacs de la SCAIC. Antibiòtics betalactàmics. *Protocols d'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs.* In 2012. p. 1–44.
94. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Moscoso del Prado J, Carreira J, et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology.* 1995;97:225–34.
95. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, Terrados S, Moya M, Pérez E, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;108:74–81.
96. Brockow K, Garvey H, W. Aberer, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702–12.
97. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate betalactam allergy. *Allergy.* 2007;62:47–52.

VIII. Bibliografía

98. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, Rodríguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64:242–8.
99. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:277–86.
100. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernández T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-Garcia JA, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1768–75.
101. Uyttebroek AP, Sabato V, Bridts CH, Ebo DG. In vitro diagnosis of immediate IgE-mediated drug hypersensitivity: Warnings and (Unmet) Needs. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2014. p. 681–9.
102. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:185–90.
103. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56:850–6.
104. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:918–24.
105. Silva R, Cruz L, Botelho C, Cadinha S, Castro E, Rodrigues J, et al. Work up of patients with history of beta-lactam hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37:193–7.
106. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al.

VIII. Bibliografia

- Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64:183–93.
107. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:365–74.e1.
 108. Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR. Skin testing and drug challenge outcomes in antibiotic-allergic patients with immediate-type hypersensitivity. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology;* 2017;118(1):73–9.
 109. Fu J, Masferrer J, Seibert K, Raz A, Needleman P. The Induction and suppression of Prostaglandin H2 Synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem.* 1990;265:16737–40.
 110. Chandrasekharan N V, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:13926–31.
 111. Pairet M, van Ryn J. Measurement of differential of COX-1 and COX-2 and the pharmacology of selective inhibitors. *Drug Today.* 1999;35:251–65.
 112. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:86–95.
 113. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson, Busse, Bochner, Holgate, Simons, Lemanske, editors. *Middleton's Allergy Principles & Practice.* 7th ed. 2009. p. 227–43.
 114. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of

VIII. Bibliografía

- hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68:1219–32.
115. Gómez E, Blanca-López N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients *Clinical & Experimental Allergy. Clin Exp Allergy.* 2009;39:1217–24.
116. Macías E, Ruiz A, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol. *Allergy.* 2007;62:1462–4.
117. Torres MJ, Barrionuevo E. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:507–24.
118. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Doña I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy.* 2013;68:1203–6.
119. Prieto-García A, Tomás M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentes V, et al. Skin Test-Positive Immediate Hypersensitivity Reaction to Iodinated Contrast Media: The Role of Controlled Challenge Testing. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:183–9.
120. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Bonadonna P, Faria E, et al. Original article Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy.* 2009;64:234–41.
121. Rosado Ingelmo A, Diaz DI, Moreno CR, Quesada MM, Nuñez GI, Tadeo MJ, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:144–55.
122. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy.* 2001;56:250–1.

VIII. Bibliografía

123. Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012;67:929–35.
124. Gómez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:345–53.
125. Mertes PM, Laxenaire M-C, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. 2003;99:536–45.
126. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy*. 2006;61:1028–39.
127. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1738–45.
128. Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, Longo N, Navarro B, Muñoz D. Allergy to Quinolones: Low Cross-reactivity to Levofloxacin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:607–11.
129. Ditto A. Drug allergy. In: Grammer L, Greenberger PA, editors. *Patterson's allergic diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 295.
130. Jick H. Adverse drug reactions: The magnitude of the problem. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:555–7.
131. Confino-Cohen R, Leader A, Klein N, Pereg D, Khoury S, Perl L, et al. Drug allergy in hospitalized patients: The contribution of allergy consultation and a structured questionnaire. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:307–12.
132. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events - Implications for

VIII. Bibliografia

- Prevention. *Jama*. 1995;274:29–34.
133. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991;266:2847–51.
134. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandol C, Bonati M. 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.
135. Fattinger K, Roos M, Vergeres P. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of int. medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:158–67.
136. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38:437–53.
137. Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1636–46.
138. Rojas-Velandia C, Ruiz-Garzón J, Moscoso-Alcina J-C, Vallejos-Narvaéz Á, Castro-Canoa J, Bustos-Martínez Y, et al. Characterization of Adverse Drug Reactions Causing Admission to an Intensive Care Unit. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1134–40.
139. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2003;90:342–7.
140. Park CS, Kim T-B, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae Y-J, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Clin Neuropsychiatry*.

VIII. Bibliografia

- 2008;17:919–25.
141. Letriliart L, Hanslik T, Biour M, Fagot J-P, Guiguet M, Flahault A. Postdischarge Adverse Drug Reactions in Primary Care Originating from Hospital Care in France. *Drug Saf.* 2001;24:781–92.
 142. Jonville-Béra AP, Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Giraudeau B, Blanc P, Blanc P, et al. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:207–10.
 143. Knopf H, Du Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:409–17.
 144. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348:1556–64.
 145. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence and Perceived Preventability of Self-Reported Adverse Drug Events - A Population-Based Survey of 7099 Adults. *PLoS One.* 2013;8:e73166.
 146. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - A population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:170–83.
 147. Laq FS, La M. Drug Allergy Prevalence in the Adult Population. 2006.
 148. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2008;152:416–21.e2.
 149. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis.* 2008;47:735–43.
 150. England R, Ho T, Napoli D, Quinn J. Inpatient consultation of

VIII. Bibliografía

- allergy/immunology in a tertiary care setting. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*; 2003;90:393–7.
151. Dietrich JJ, Quinn JM, England RW. Reasons for outpatient consultation in allergy/immunology. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:69–74.
 152. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:305–10.
 153. Kanny G, Guenard L, Demoly P, Ponvert C, Grand J, Gallen C, et al. Severe Drug Allergy: The First 100 Cases Declared to Allergy Vigilance Network. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;115:S183.
 154. Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, Brown J, Sakaeda T, Okuno Y. Hypersensitivity reactions to anticancer agents: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:93.
 155. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: More drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):143–53.
 156. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: Analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013;68:929–37.
 157. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon K-Y. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J.* 2009;13:12–8.
 158. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58:961–72.
 159. Blanca M, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suañ R, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr*

VIII. Bibliografia

- Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4:261–6.
160. Basomba A, Villalmanzo IG, Campos A, Pelaez A, Berglund A. IgE antibodies against penicillin as determined by Phadebas RAST. *ClinAllergy*. 1979;9:515–25.
 161. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet PJ. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy*. 2009;64:249–53.
 162. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: Value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152:313–8.
 163. Depestel DD, Benninger MS, Danziger L, Laplante KL, May C, Luskin A, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc*. 2008;48:530–40.
 164. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2014;112:404–12.
 165. Solensky R. Allergy to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1442–1442.e5.
 166. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:685–91.e3.
 167. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69:806–9.
 168. Solensky R. Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:201–20.

VIII. Bibliografia

169. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:489–94.
170. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:115–9.
171. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy A and I, American College of Allergy A and I, Joint Council of Allergy A and I. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2010;105:259–73.
172. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:273–9.
173. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:13s–18s.
174. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with Immediate Hypersensitivity to Penicillins. *Ann Intern Med.* 2004;141:16–22.
175. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:404–10.
176. Gaeta F et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:972–6.
177. Cunha BA, Hamid NS, Krol V, Eisenstein L. Safety of Meropenem in Patients Reporting Penicillin Allergy: Lack of Allergic Cross Reactions. *J Chemother.* 2008;20:233–7.

VIII. Bibliografia

178. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Pettinato R, Guéant J-L. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med.* 2006;354:2835–7.
179. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Valluzzi RL, Guéant J-L. Tolerability of Meropenem in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. *Ann Intern Med.* 2006;146:266–9.
180. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. 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.
181. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy.* 2011;31:742–7.
182. Knezevic B, Sprigg D, Seet J, Trevenen M, Trubiano M, Smith W, et al. The revolving door: antibiotic allergy labelling in a tertiary care centre. *Intern Med J.* 2016;46:1276–83.
183. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with betalactam allergies. Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology;* 2016;117:67–71.
184. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol.* 1999;28:717–22.
185. 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.* 2004;34:1597–601.
186. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Papers implications for clinical practice. *Br Med J.* 2004;328:434.

VIII. Bibliografia

187. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U, et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy*. 2003;58:1064–6.
188. Schubert B, Perdekamp MTG, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol*. 2005;15:164–7.
189. Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Karasoy DS. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:411–5.
190. Szczeklik a, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432–6.
191. Van der Klauw M, Stricker B, Herings R, Cost W, Valkenburg H, Wilson J. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35:400–8.
192. Berkes E a. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:137–48.
193. Oude Elberink JNG. Significance and rationale of studies of health-related quality of life in anaphylactic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:298–302.
194. Baiardini I, Braido F, Fassio O, Calia R, Giorgio WC, Canonica GW, et al. Development and validation of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol*. *Ann. Allergy Asthma Immunol*; 2011;106:330–5.
195. Baiardini I, Gaeta F, Molinengo G, Braido F, Canonica GW, Romano & A. Quality-of-life issues in survivors to anaphylactic reactions to drugs. *Allergy*. 2015;70:877–9.

VIII. Bibliografia

196. Gastaminza G, Herdman M, Baiardini I, Braido F, Corominas M. Cross-Cultural Adaptation and Linguistic Validation of the Spanish Version of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:508–10.
197. Gastaminza G, Ruiz-Canela M, Baiardini I, Andrés-López B, Corominas M. Psychometric Validation of the Spanish Version of the DHRQoL Questionnaire. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26:322–3.
198. Ferré-Ybarz L, Salinas Argente R, Gómez Galán C, Duocastella Selvas P, Nevot Falcó S. Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:369–75.
199. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions : definitions , diagnosis , and management. *Lancet*. 2000;356:1255–9.
200. Comité de Alergia a medicamentos de la SEAIC. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Hipersensibilidad a los medicamentos. In: Chivato Pérez T, Antepará Ercoreca I, editors. Madrid; 2010. p. 15–22.
201. Comitè d'Al·lèrgia a Fàrmacs de la SCAIC. Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). Protocols d'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs. In 2011. p. 1–24.
202. Ortega Rodríguez NR, Doña Díaz I, Blanca-López N, López San Martín M, Muñoz Román C. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroïdales. In: Dávila I, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editors. Tratado de Alergología Tomo IV. 2a ed. Madrid; 2016. p. 1551–70.
203. Comitè d'Al·lèrgia a Fàrmacs de la SCAIC. Reaccions al·lèrgiques perianestèsiques. Protocols d'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs. In 2010. p. 1–20.
204. Gastaminza G, Fernández Sánchez FJ, Laguna Martínez JJ, Corominas M. Reacciones de hipersensibilidad durante la anestesia general y local. In: Dávila I, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editors. Tratado de Alergología Tomo IV. 2a ed. Madrid; 2016. p. 1571–88.

VIII. Bibliografía

205. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:442-53.
206. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:123-30.
207. Adkinson NF, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD, et al. Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S461-78.
208. Montesó-Curto P, Aguilar-Martín C. Depresión según la edad y el género: análisis en una comunidad. *Atención Primaria*. 2014;46(3):167-72.
209. Zambonino M a, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:151-9.
210. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2001;87:177-80.
211. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:913-21.
212. Blanca-Lopez N, Torres MJ, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:85-91.
213. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012;67:1316-8.

VIII. Bibliografía

214. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-García JA, Juárez C, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:270–6.
215. Kraft D, Brglund A, Rumpold H, Roth A, Ebner H. Radioallergosorbent test with conjugates specific for “minor” haptenic determinants in the diagnosis of IgE-mediated penicillin allergy in man. *Clin Allergy*. 1981;11:579–87.
216. De la Fuente J, Mayorga C, Carmona M, Torres MJ, Garcia JJ, Rodríguez J, et al. Identification of a group of subjects with a negative skin test and positive RAST to penicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:S136–7.
217. Macy E, Ngor EW. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:258–63.
218. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: Multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1111–5.
219. Bhole M V, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108:903–11.
220. Vervloet D, Magnan A, Birnbaum J, Pradal M. Allergic emergencies seen in surgical suites. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17:459–67.
221. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, De La Borbolla JM, Moncada R, et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg*. 2015;121:117–23.
222. Mertes PM, Malinovsky JM, Laxenaire MC. Epidemiology of anaphylactic reactions and perianesthetic anaphylactoid reactions. *Rev Fr d’Allergologie d’Immunologie Clin*. 2007;47:158–61.
223. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T,

VIII. Bibliografía

- et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:192–9.
224. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:361–8.
225. Ariza A, Mayorga C, Fernández TC, et al. Hypersensitivity Reactions to β -Lactams: Relevance of Hapten-Protein Conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:12–25.
226. Kounis N, Koniari I, Soufras G. Kounis Syndrome After Intake of Levofloxacin: Increasing Incidence of Hypersensitivity to Fluoroquinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:76–7.
227. Sánchez-Morillas L, Rojas Pére-Ezquerria P, Reaño-Martos M, Laguna-Martínez JJ, Gómez-Tembleque P. Systemic anaphylaxis caused by moxifloxacin. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;38:226–7.
228. Scherer K, Bircher AJ. Hypersensitivity Reactions to Fluoroquinolones. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:15–21.
229. Said B Ben, Berard F, Bienvenu J, Nicolas J-F, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. *Allergy.* 2010;65:535–6.
230. Rouzairre P, Nosbaum A, Denis L, Bienvenu F, Bérard F, Cozon G, et al. Negativity of the Basophil Activation Test in Quinolone Hypersensitivity: A Breakthrough for Provocation Test Decision-Making. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:299–302.
231. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Rosado A, Blanca-López N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy.* 2011;66:247–54.

VIII. Bibliografia

232. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005;60:150–8.
233. Caimmi S, Benyahia B, Suau D, Caimmi D, Bousquet P, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media *Clinical & Experimental Allergy. Clin Exp Allergy*. 2010;40:805–10.
234. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity- An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2016;71:1533–9.