

“Retirando falsas etiquetas de alergia a betalactámicos en población general”.

Lluís Marquès.

Hospitales Universitarios Arnau de Vilanova – Santa María. Lérida.

Resumen:

Los antibióticos betalactámicos (ABL) son los más usados y de primera elección en muchas infecciones. La prevalencia de alergia a ABL se sitúa entre el 0,7 y el 10% de la población, pero del 80 a más del 90% de las etiquetas de alergia a ABL son falsas. Ello se debe a etiquetar como alergia reacciones adversas no inmunológicas, pero también al paso del tiempo, que reduce la respuesta inmunológica.

El uso de antibióticos de segunda elección provoca el aumento de las resistencias bacterianas, mayores efectos adversos y costes. Una política de optimización en el uso de los antibióticos precisa que las falsas etiquetas de alergia a ABL sean retiradas.

En los últimos años se han desarrollado programas de desetiquetación tanto para pacientes ingresados como ambulatorios, proponiendo diferentes protocolos que incluyen un cribaje previo con algoritmos para no alergólogos, pruebas de exposición directa o pruebas cutáneas seguidas de pruebas de exposición.

El elevado volumen de etiquetas de alergia a ABL en la población general hace difícil que los servicios de alergia con sus capacidades actuales puedan asumir un desetiquetaje sistemático. Se presenta el proyecto iniciado conjuntamente con el programa de racionalización y optimización de antibióticos en Lérida. Es necesario validar programas multidisciplinarios de desetiquetaje, que son además una oportunidad de crecimiento y consolidación para la alergología.

Los antibióticos betalactámicos (ABL) son los más usados y de primera elección en muchas infecciones. En Europa triplican el consumo del siguiente grupo más utilizado (macrólidos). La amoxicilina (sola o combinada con ácido clavulánico) es el antibiótico de mayor consumo.

La prevalencia de alergia a ABL se sitúa entre el 0,7 y el 10% de la población¹. En un documento de consenso entre las academias europea y americana² se señala que la

existencia de falsas etiquetas de alergia a ABL es muy prevalente y que del 80 a más del 90% de personas etiquetadas como alérgicas toleran ABL³.

Existe un conocimiento popular de lo que puede suponer una reacción alérgica a la penicilina; tal vez históricamente fue el descubrimiento de lo que era una alergia para la mayoría de la gente. De ahí parte un miedo atávico a morir o sufrir una reacción grave si un alérgico toma erróneamente una penicilina, y por extensión, se le hacen pruebas de alergia donde hay que administrarle penicilina. Aunque la mejora de la educación sanitaria de la población ayuda a reducir estos prejuicios, retirar una etiqueta de supuesta alergia está condicionado por todo ello.

Los alergólogos conocemos bien esta situación y somos los más conscientes, porque la hemos vivido de primera mano cuando hacemos estudios alergológicos, de los riesgos clínicos y las repercusiones éticas y legales de administrar un fármaco al cual un paciente es supuestamente o probablemente alérgico. También conocemos las distintas caras de la hipersensibilidad alérgica en sus variadas manifestaciones tanto en intensidad y gravedad, como en su cronología y su historia natural.

Uno de los principales inconvenientes para hacer un correcto diagnóstico de alergia a fármacos, y por ende de poner o retirar una etiqueta de alergia, es el desconocimiento de distintos aspectos de la reacción clínica sufrida. Ello se debe al paso de los años y a la falta de información de primera mano. Por ello es importante actuar con prudencia y siguiendo un protocolo establecido.

La colocación de una etiqueta de alergia a ABL en la mayoría de los casos se hizo a partir de un cuadro clínico relacionado con la administración de un ABL sin realizar ningún estudio alergológico. Además, en muchos de ellos se etiquetó como alérgica una reacción adversa de tipo no inmunológico, o bien por desconocimiento, o por práctica de la medicina defensiva o porque el sistema informático no permite distinguir entre reacciones alérgicas y adversas no inmunológicas o de intolerancia simple.

La sensibilización alérgica a ABL se pierde progresivamente a lo largo del tiempo. La frecuencia de pruebas cutáneas positivas se reduce el 10% por año de evitación, de forma que algunos autores defienden que a los 10 años del 80% al 100% de pruebas serían negativas^{4,5}. De hecho un estudio realizado en población de edad avanzada muestra como hay diferencias entre el perfil de alergia de las personas mayores de 80 años a de las personas de menor edad. Una propuesta es que la inmunosenescencia reduciría la respuesta IgE en estos casos⁶.

Quitar falsas etiquetas de alergia a antibióticos betalactámicos

¿Porqué?

Estas etiquetas impactan negativamente en resultados de salud, en la adecuación del tratamiento antibiótico, en la prevalencia de resistencias bacterianas y en los costes sanitarios^{1,7}.

Una alergia a ABL conlleva el uso de antibióticos alternativos, que reducen la eficacia del tratamiento, prolongan su duración, aumentan su toxicidad y su coste. Múltiples estudios han comprobado que los pacientes etiquetados como alérgicos a ABL tienen estancias hospitalarias más prolongadas, reciben con mayor frecuencia quinolonas, clindamicina y vancomicina; y padecen con mayor frecuencia infecciones por *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o enterococo resistente a vancomicina⁸.

En la profilaxis preoperatoria, las alternativas al régimen estándar, como vancomicina, son menos eficaces (por ejemplo, en estafilococos sensibles a meticilina), requieren tiempos de infusión más prolongados que, o bien no se tienen presentes (reduciendo o anulando su eficacia) o interfieren con la agenda prevista de quirófano.^{9,10}

Diversos estudios demuestran un aumento del coste de tratamiento en pacientes con alergia a ABL, derivado tanto de los antibióticos alternativos, como de la mayor duración de tratamiento, de su menor eficacia y por tanto de la prolongación de las estancias hospitalarias^{8,11}.

Si a ello añadimos que en la gran mayoría de casos dicha etiqueta es falsa, el impacto de estos perjuicios parece ser mucho mayor, ya que podrían ser fácilmente evitados.

El uso de antibióticos de reserva provoca daños ecológicos a nivel de resistencias bacterianas que impactan directamente en la salud pública. Es decir, no solamente existen unos efectos negativos directamente en el paciente etiquetado como alérgico, sino que eso tiene una repercusión epidemiológica. Las resistencias bacterianas son actualmente un grave problema de salud que supone hasta 25.000 muertes/año en la UE¹².

En definitiva, un antecedente de alergia a ABL no es banal, sobre todo ante un ingreso hospitalario^{8,13}.

¿Quién y cómo?

El mejor método para reducir de forma significativa el uso de antibióticos de segunda línea es el hacer un estudio de alergia en los casos con etiquetas no confirmadas^{9,13}. El problema fundamental de este sistema es el elevado volumen de casos por evaluar, añadido a la elevada carga asistencial que ya tienen los servicios de alergia y a la falta de alergólogos en muchas zonas.

Es por ello que algunas publicaciones han propuesto que enfermeros o farmacéuticos especialmente formados para ello, realicen pruebas cutáneas¹⁶. Pero la desetiquetación no se puede reducir a la práctica de las mismas: los riesgos que se asumen parecen elevados y la calidad del estudio deficiente. Es necesario obtener toda la información posible en cada caso y proceder, según ello, a desetiquetar, confirmar la etiqueta o proceder a un estudio dirigido por un alergólogo.

El desetiquetaje directo se puede realizar en casos de reacciones adversas no inmunológicas o cuando el paciente haya tomado posteriormente penicilinas (no cuando haya tolerado únicamente cefalosporinas de 3a generación o carbapenems). Cuando existen dudas o miedos por parte del usuario se puede proceder a una prueba de exposición controlada de bajo riesgo.

La confirmación de una etiqueta se realiza sin estudios cuando el antecedente de reacción consiste en una reacción retardada grave (SCAR) o existe un estudio alergológico bien documentado.

En el resto de los casos habrá que proceder a realizar pruebas. Los protocolos actuales de estudio de alergia a ABL consumen mucho tiempo y recursos humanos y materiales. Es por ello por lo que, tanto por iniciativa de la alergología como del mundo de las enfermedades infecciosas, se han propuesto protocolos abreviados (provocación directa en reacciones cutáneas retardadas leves, por ejemplo)^{14,15}. Un posible camino es el cribaje previo por parte de facultativos no alergólogos y con ayuda de algoritmos y/o aplicaciones informáticas¹⁶. En los casos en los que existe un riesgo de reacción tanto por el antecedente como por la patología de base, se derivan al alergólogo. Este modelo requiere la multidisciplinariedad, un algoritmo que identifique a los pacientes con mayor probabilidad de no ser alérgicos y que estratifique los riesgos. Las barreras son la falta de información clínica directa y completa del episodio "índice" que originó la etiqueta de alergia; y una validación que confirme la calidad y seguridad de este tipo de procedimientos.

Los equipos PROA incorporan médicos de atención primaria, farmacéuticos y especialistas en enfermedades infecciosas. Los alergólogos podemos incorporarnos a los mismos para organizar un protocolo de desetiquetaje que reduzca la elevada carga de casos para estudiar¹⁷.

Otro punto de vista es el que propone realizar el desetiquetaje de forma proactiva, sin esperar a que el paciente requiera antibióticos^{1,18}. Con ello se intenta impactar significativamente en la reducción de resistencias bacterianas y en el uso de antibióticos de reserva.

No hay que olvidar los aspectos éticos y legales en estos procedimientos. El usuario o paciente tiene derecho a denegar un estudio: lo normal es que tras una información amplia acepte realizarlo, pero no siempre es así.

En los hospitales de la región sanitaria de Lleida, los alergólogos hemos sido invitados formar parte del grupo PROA. Nuestro papel inicial fue elaborar un protocolo de manejo y estudio del paciente ingresado con infección y con etiqueta de supuesta alergia a ABL. Posteriormente se planteó extender ese desetiquetaje a los casos ambulatorios para

terminar planteando un desetiquetaje poblacional proactivo y sistemático. Dicho proyecto fue presentado a las gerencias y al contratador público (CatSalut) que lo aprobaron dado su impacto como medida de salud pública y de reducción de costes. La ayuda de los farmacéuticos del grupo permitió disponer del listado de todos los casos con etiquetaje confirmado o sospechoso de dicha alergia. Se ha elaborado un algoritmo de identificación del tipo de reacción padecida y de estratificación del riesgo (tanto por la reacción índice como por la patología de base del afectado), pendiente de validación, que permitirá un cribaje previo a la derivación a alergología. Dicho cribaje lo realizará un farmacéutico especialmente formado y en coordinación con los médicos de AP. Inicialmente se ha decidido empezar por la franja de edad que más antibióticos consume y por un área sanitaria concreta, para ir avanzando posteriormente a todas ellas. Los primeros resultados han sido un aumento de la plantilla de la sección de alergia (un facultativo y una enfermera).

Dificultades

Hay estudios que demuestran que tras retirar una etiqueta de alergia a ABL, la misma reaparece en el historial del enfermo. Se han detectado casos en los que tras comprobar tolerancia a ABL, en tratamientos futuros, es el mismo usuario el que reclama de nuevo esa etiqueta “por si acaso”. La falta de comunicación entre profesionales y sistemas informáticos dificulta mantener un desetiquetaje real.

Conclusiones

Diversas investigaciones demuestran que los estudios de alergia permiten retirar falsas etiquetas de alergia a ABL y ello reduce el uso de antibióticos de segunda elección. Las consecuencias en la salud pública de la alergia a ABL son importantes y la implicación de la alergología es imprescindible para poder llevar a cabo una política de optimización en el uso de antibióticos¹⁹. Si los alergólogos no lideramos este campo otros lo harán por nosotros^{15,18}.

Bibliografía

1. AAAAI Statement. Penicillin Allergy in Antibiotic Resistance Workgroup. Penicillin Allergy Testing Should Be Performed Routinely in Patients with Self-Reported Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(2):333-4.
2. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L for the AAAAI/WAO_2018 Symposium Penicillin and Cephalosporin Allergy Testing Working Group. Controversies in Drug Allergy: Betalactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:40-5.
3. Drug and Therapeutics Bulletin. Penicillin allergy—getting the label right. *British Medical Journal* 2017; 358: j3402 doi: 10.1136/bmj.j3402.
4. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleveland Clinic J Med* 2015; 82:295-300.
5. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, Vega JM, Miranda A, Juarez C. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to b-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:918-24.
6. Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, Palazon-Bru A, Blanca M, Ramos-Rincon JM, Fernandez-Sanchez J. Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins. *J Asthma Allergy* 2019; 12:421-35.
7. Wu JH, Langford BJ, Schwartz KL, Zvonar R, Raybardhan S, Leung V, Garber G. Potential Negative Effects of Antimicrobial Allergy Labelling on Patient Care: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm.* 2018; 71(1):29-35.
8. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:790-6.
9. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin Skin Testing: Potential Implications for Antimicrobial Stewardship. *Pharmacotherapy* 2013; 33(8):856-67.
10. Dellinger EP, Jain R, Pottinger PS. The Influence of reported penicillin allergy. *CID* 2018;66(3):337-8.
11. Sastre J, Manso L, Sanchez-Garcia S, Fernandez-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:566-7.
12. European Commission. A European One Health Action Plan against antimicrobial resistance (AMR); 2017. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf . Accedido el 8/1/2020.
13. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72:1288-96.
14. Ramsey A, Staicu ML. Use of a Penicillin Allergy Screening Algorithm and Penicillin Skin Testing for Transitioning Hospitalized Patients to First-Line Antibiotic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1349-55.
15. Chen JR, Khan DA. Evaluation of Penicillin Allergy in the Hospitalized Patient: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 40.
16. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R et al. A retrospective critical analysis and risk stratification of penicillin allergy delabeling in a UK specialist regional allergy service. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:251-8.
17. <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa>. Accedido 10/1/2020.
18. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:686-93.
19. Solensky R. Penicillin allergy as public health measure. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:797-8.