

## **“Estudio farmacoeconómico prospectivo para evaluar el coste del estudio alergológico en la hipersensibilidad a los beta-lactámicos y a los antiinflamatorios no esteroideos”**

Miriam Sobrino García <sup>a</sup>, Francisco Javier Muñoz Bellido <sup>a,b,c</sup>, Ignacio Dávila González <sup>a,b,c,d</sup>.

*a. Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca, España.*

*b. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, IBSAL, Salamanca, España.*

*c. Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca, España.*

*d. Red de Asma, Reacciones Adversas a Fármacos y Alergia (ARADyAL). Instituto de Salud Carlos III, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.*

### **Introducción**

La alergia a los medicamentos puede afectar al 7-10 % de la población general y constituye un problema de salud pública<sup>1-3</sup>. Los antibióticos betalactámicos son los medicamentos que participan con mayor frecuencia en las reacciones adversas inmunológicas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que afirman tener alergia a los betalactámicos se determina que no son alérgicos después de una evaluación de alergia<sup>1-3</sup>. La alergia a la penicilina no verificada puede dar como resultado que los pacientes reciban antibióticos de espectro más amplio, que también pueden ser más tóxicos, menos efectivos y/o con un mayor coste. Además, el uso innecesario de antibióticos alternativos pone a los pacientes en riesgo de reacciones adversas, fracasos del tratamiento e infecciones asociadas a la atención médica<sup>4-11</sup>.

Por otro lado, el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una de las causas más comunes de reacciones de hipersensibilidad inducidas por medicamentos, que afectan al 1-3 % de la población general<sup>12</sup>. Sin embargo, el porcentaje puede aumentar hasta el 30 % en los pacientes con rinosinusitis crónica, poliposis nasal, asma o urticaria crónica<sup>13</sup>. De hecho, existen estudios en los cuales los AINE son los fármacos más frecuentemente involucrados en las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos<sup>14</sup>. Además, su estudio puede resultar complejo, ya que las reacciones de hipersensibilidad a los AINE pueden asociarse con múltiples síntomas que varían en su gravedad (desde un exantema cutáneo transitorio hasta anafilaxia grave), si bien con la mayoría de las reacciones limitadas a la piel<sup>15-20</sup>. También es necesario tener en cuenta el

momento, el patrón clínico de los síntomas y la presencia o ausencia de reactividad cruzada con otros AINE<sup>21-23</sup>. Un criterio adicional es la presencia de enfermedades crónicas subyacentes de la piel o del tracto respiratorio, lo cual es típico de algunas reacciones de intolerancia cruzada pero también se observan en casos de hipersensibilidad selectiva<sup>24</sup>.

La Farmacoeconomía es la disciplina que se ocupa de la aplicación de los métodos y principios de la economía a la terapia con fármacos y a los servicios relacionados con la distribución de atención farmacéutica<sup>25</sup>. Su objetivo es conocer la eficiencia de las nuevas alternativas terapéuticas con respecto a las ya existentes en el mercado, ayudar en la asignación de recursos destinados a financiar los nuevos medicamentos y aportar datos que permitan un mejor uso racional de los medicamentos: priorizar en las opciones terapéuticas a emplear de forma rutinaria<sup>26</sup>. Desde un punto de vista farmacoeconómico, los costes se clasifican en<sup>26</sup>.

### **Costes directos sanitarios**

Son costes relacionados con la prestación de los servicios sanitarios, e incluyen:

- Coste de adquisición, preparación, administración y monitorización de los medicamentos.
- Coste de hospitalización, visitas a consultas externas, al Servicio de Urgencias, etc.
- Salarios de los profesionales sanitarios.
- Pruebas complementarias efectuadas y analíticas realizadas.
- Cirugía y otros procedimientos (diálisis, trasplante, etc.).
- Coste de los efectos adversos debidos al tratamiento y recaídas/recidivas.

### **Costes directos no sanitarios**

Son los recursos consumidos por el paciente y su familia/amigos, los cuáles van a incidir directamente en su economía.

Incluyen:

- Gastos de desplazamiento al hospital o centro sanitario.
- Tiempo empleado por los familiares o amigos para cuidar al paciente.
- Contrato de cuidadores para los pacientes para ayudar en las tareas del hogar.
- Modificaciones efectuadas en el domicilio como consecuencia de la enfermedad o sus secuelas (instalación de rampas, etc.).
- Costes de recursos suministrados por organismos públicos o por ONG (Servicios Sociales, enfermera de ayuda en domicilio, etc).

### **Costes indirectos**

Costes debidos al absentismo o la pérdida de productividad laboral (presentismo).

Incluyen:

- Costes de morbilidad: incapacidad, pérdida o restricción de la capacidad laboral atribuible a la enfermedad.

- Costes de mortalidad: valor actual de la pérdida de productividad a causa de muerte prematura.

En el presente estudio nos propusimos evaluar el coste que supone la evaluación en la consulta externa de un hospital terciario de los pacientes con sospecha de alergia a las penicilinas o a los AINE.

## Material y métodos

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca. Se trata de un estudio descriptivo prospectivo, de un año de duración, realizado entre el 1 de junio de 2017 y el 31 de mayo de 2018, con el objeto de evaluar el coste del estudio de los pacientes que acudían con reacciones de hipersensibilidad a diferentes fármacos.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética (código PI4505/2017).

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes que acudieron al Servicio de Alergología por sospecha de hipersensibilidad a medicamentos en dicho periodo de tiempo fueron propuestos para ser incluidos en el estudio. Los pacientes que aceptaron participar (o los tutores legales en el caso de los menores de 16 años) firmaron un consentimiento informado. Este trabajo se centra en los pacientes que acudieron con sospecha de hipersensibilidad a los beta-lactámicos o a los AINE.

### Metodología del estudio

Los procedimientos diagnósticos se realizaron siguiendo los protocolos del *European Network of Drug Allergy/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ENDA/EAA-CI)*<sup>15,27-29</sup>. Tras la anamnesis y la exploración, al paciente se le realizaron los siguientes procedimientos: pruebas intraepidérmicas (*prick test*), pruebas intradérmicas y epicutáneas. Posteriormente, se realizaron las pruebas de exposición controlada simple ciego y controlada con placebo con el fármaco involucrado hasta alcanzar la dosis terapéutica. En el caso de los antibióticos betalactámicos, si el resultado de las pruebas fue negativo y habían pasado más de 6 meses desde la reacción, se repitieron las pruebas cutáneas y la prueba de exposición controlada. En aquellos pacientes con resultados positivos, se realizaron visitas adicionales para realizar pruebas de provocación con betalactámicos alternativos (es decir, cefalosporinas y/o carbapenémicos como meropenem en pacientes con reacciones selectivas a las aminopenicilinas).

La IgE total y la IgE específica frente a los beta-lactámicos se realizaron en algunos pacientes a criterio del alergólogo que los recibió (ImmunoCAP® Thermo Scientific™, Phadia Spain S.L., Barcelona, España).

En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, a los pacientes a los que se confirmó la intolerancia cruzada a AINE se realizaron pruebas de exposición controlada con los inhibidores de la COX-2 (por ejemplo, etoricoxib y/o inhibidores parciales como el meloxicam). Todas las visitas se registraron prospectivamente para cada paciente.

## Datos y variables recopilados

Para la recopilación de datos, se entregó un cuestionario estructurado a todos los pacientes. Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos disociada, por lo que se garantizó el anonimato de los pacientes.

## Valoración de los costes

Los datos relacionados con el personal, los materiales y los costes de infraestructura fueron proporcionados por la Oficina de Administración del Hospital Universitario de Salamanca.

Los datos sobre la medicación utilizada para el estudio (consumo y costes) se recopilaron de forma estructurada. Estos datos fueron proporcionados por el Servicio de Farmacia del Hospital.

Para evaluar los costes en términos monetarios, se consideraron los siguientes datos:

- Reactivos utilizados para pruebas cutáneas y fármacos utilizados para pruebas de provocación.
- Reactivos utilizados para pruebas de laboratorio.
- Honorarios de médicos, enfermeras, personal auxiliar de salud y personal administrativo.
- Gastos de mantenimiento del edificio (agua, electricidad, etc.).
- Transporte de los pacientes a la consulta.
- Pérdida de días laborables por los pacientes o tutores legales de los pacientes para realizar el estudio.

## Costes directos sanitarios

Los costes directos de salud se calcularon teniendo en cuenta el número de visitas, las pruebas complementarias y de diagnóstico realizados, los costes de personal y los costes de los materiales utilizados durante el estudio.

En este sentido, se tuvieron en cuenta todas las pruebas diagnósticas realizadas: pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas, pruebas epicutáneas y pruebas de exposición controlada a fármacos) y pruebas *in vitro* (IgE total y específica).

Para estimar los costes por paciente derivados de los honorarios del personal del Servicio, éstos se dividieron por el número global de pacientes atendidos de forma ambulatoria durante el 2017. Como la remuneración del personal en el Servicio Nacional de Salud español no depende de actos médicos, se consideró que el coste de cada paciente fue el mismo.

La cantidad total atribuida a los pacientes del estudio, incluidas las tarifas y los gastos de mantenimiento del edificio, se calculó proporcionalmente en función de la cantidad total atribuida al Servicio de Alergología y el número de visitas de forma ambulatoria durante este periodo. Este dato fue proporcionado por la Administración del Hospital.

## Costes directos no sanitarios

Los costes directos no relacionados con la salud se calcularon considerando el número de visitas y los kilómetros recorridos desde sus hogares hasta el Servicio de Alergología y vuelta, estimando un coste de 0.19 € por kilómetro. Esta es la cantidad que las autoridades españolas pagan a los funcionarios públicos por el uso de su automóvil privado y se ha considerado como gastos de locomoción<sup>30</sup>. Para atribuir este coste a un solo paciente, se estimó la distancia desde el lugar de residencia hasta el hospital. Se consideró que los pacientes que vivían en la ciudad de Salamanca, que es una localidad de 144.000 habitantes ubicada en el oeste de España, llegaron caminando (la mayoría de ellos). Se consideró que todos los demás pacientes habían acudido en automóvil.

## Costes indirectos

Los costes indirectos se basaron en la pérdida de horas de trabajo (absentismo).

El coste laboral promedio por hora en la Unión Europea (UE) en 2018 fue de 27,4 €. Sin embargo, este promedio oculta diferencias significativas entre los Estados Miembros de la UE, con costes laborales por hora que oscilan entre 5,4 € en Bulgaria y 43,5 € en Dinamarca<sup>31</sup>. España ocupó el puesto número 13 de los 28 países de la UE tanto en costes laborales por hora como en ingresos brutos medios por hora<sup>31</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa IBM® SPSS Statistics V25.0 (Armonk-IBM Corp., Nueva York, EE. UU.). Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando la *p* fue menor de 0,05. Las variables cuantitativas se describieron por medias y las variables cualitativas en términos de frecuencias relativas. La prueba no paramétrica (prueba de Mann-Whitney) y la prueba paramétrica (muestras independientes de la prueba *T*) se usaron para comparar medias de variables cuantitativas.

## Resultados

### Evaluación de las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos

Un total de 296 pacientes con sospecha de alergia a los betalactámicos acudió a consulta al Servicio de Alergología entre el 1 de junio de 2017 y el 31 de mayo de 2018. De estos 296 pacientes, 273 (92,23 %) completaron el estudio. La proporción de mujeres fue del 65,54 % y el rango de edad entre 14 y 91 años. La edad media fue de 52 años, la desviación estándar (DS) de 20,39, la mediana de edad de 55 años y el rango intercuartílico de 36-39.

En 46 de los 296 pacientes se demostró alergia a los betalactámicos, lo que representa el 15,54 % de los casos. La edad media y mediana de los pacientes que al final fueron diagnosticados de alergia a los betalactámicos fue de 53,22 y 57 años, respectivamente (valores simila-

res a los de todos los pacientes estudiados). De los 46 pacientes que resultaron ser alérgicos, 29 (63,04 %) habían presentado previamente una reacción inmediata, 16 habían tenido una reacción tardía (34,78 %) y en un paciente no se pudo establecer el período de latencia (2,17 %). De estos 46 pacientes alérgicos, 35 (76,09%) se diagnosticaron mediante pruebas cutáneas [las pruebas intraepidérmicas (SPT) fueron positivas en 5 pacientes, las pruebas intradérmicas en 29 pacientes y un paciente presentó pruebas epicutáneas positivas]. De éstos, 23 habían tenido reacciones inmediatas y 12 reacciones tardías. Los otros 6 pacientes (13,04 %) precisaron pruebas de provocación para el diagnóstico: 3 de ellos habían presentado reacciones tardías; 2 reacciones inmediatas, y, en el restante paciente, el periodo de latencia era desconocido.

En cuanto al tipo de reacción, 23 pacientes (50 %) habían presentado reacciones cutáneas (10 inmediatas y 13 tardías), 20 anafilaxia (43,48%) y los tres pacientes restantes (6,52 %) refirieron una reacción respiratoria, una reacción cardiovascular y otra desconocida.

En cuanto a los costes, en la [tabla 1](#) se presenta un resumen de su distribución.

Item	n	Coste (%)	Tipo de coste	Coste total (%)	Coste medio (DS)
Pruebas cutáneas y epicutáneas	267	6.271,99 € (11,30)	Costes directos sanitarios	28.176,70 € (50,77)	95,19 € (37,20)
Pruebas de exposición controlada	260	888,30 € (1,60)			
IgE específica	30	401,77 € (0,72)			
Materiales e infraestructuras	296	1.413,88 € (2,55)			
Honorarios del personal sanitario	296	19.200,76 € (34,60)			
Gastos de desplazamiento	296	6.551,73 € (11,81)	Costes directos no sanitarios	6.551,73 € (11,81)	22,13 € (40,44)
Pérdida de horas laborales	296	20.769,20 € (37,42)	Costes indirectos	20.769,20 € (37,42)	70,17 € (127,40)
<b>TOTAL</b>				<b>55.497,63 € (100)</b>	<b>187,49 € (148,14)</b>

**Tabla 1: Costes totales del estudio de betalactámicos y porcentajes desglosados por ítems y tipos de costes.**

Se incluyen los costes en relación a los reactivos utilizados para pruebas cutáneas y fármacos utilizados para pruebas de provocación, reactivos utilizados para pruebas de laboratorio, gastos de mantenimiento del edificio (agua, electricidad, etc.) incluidos en los gastos de materiales e infraestructuras, honorarios del personal sanitario y administrativo, gastos de desplazamiento y absentismo laboral como consecuencia de acudir al Servicio de Alergología para la realización del estudio.

## Evaluación de las reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos

Se evaluaron un total de 233 pacientes. De éstos, 212 (90,99 %) completaron el estudio. La edad media (DS) fue de 50,99 (17,56) años. La mediana de edad fue de 52 años y el rango intercuartílico de 38 a 64 años. Predominó el sexo femenino (67,38%).

En 43 de 233 pacientes (18,45%) se demostró hipersensibilidad a los AINE. Al evaluar el tipo de reacción, 29 pacientes (67,44%) habían presentado reacciones cutáneas (10 agudas, 16 tardías y 3 desconocidas), 8 anafilaxia (18,60%) y 6 síntomas respiratorios (13,95%). Un total de 25 pacientes refirieron reacciones con más de un AINE (58,14%) (tabla 2). La distribución de los costes se resume en la tabla 3.

		Total de pacientes N (%)	Pacientes con intolerancia cruzada N (%)	Pacientes con hipersensibilidad selectiva N (%)	p-valor
AINE	Ácido acetil salicílico	10 (23,26)	0 (0)	0 (0)	<b>0,002</b>
	Metamizol	11 (25,58)	8 (72,73)	11 (100)	<b>&lt;0,001</b>
	Ibuprofeno	11 (25,58)	1 (100)	3 (27,27)	0,227
	Dexibuprofeno	1 (2,33)	3 (75)	0 (0)	1
	Diclofenaco	4 (9,30)	2 (50)	1 (25)	0,625
	Dexketoprofeno	4 (9,30)	1 (100)	2 (50)	1
	Ketorolaco	1 (2,33)	1 (100)	0 (0)	1
	Naproxeno	1 (2,33)	11 (57,89)	0 (0)	1
Manifestaciones clínicas	Urticaria	19 (44,19)	8 (88,89)	8 (42,11)	0,648
	Angioedema	9 (20,93)	0 (0)	1 (11,11)	0,039
	Anafilaxia	8 (18,60)	5(100)	8 (100)	<b>0,008</b>
	Broncoespasmo	5 (11,63)	1 (100)	0 (0)	0,063
	Rinoconjuntivitis	1 (2,33)	0 (0)	0 (0)	1
	Exantema fijo medicamentoso	1 (2,33)	16 (80)	1 (100)	1
Diagnóstico	Historia clínica	20 (46,51)	0 (0)	4 (20)	<b>0,012</b>
	Pruebas cutáneas	10 (25,58)	10 (76,92)	10 (100)	<b>0,002</b>
	Pruebas de exposición controlada	13 (29,55)	1 (2,33)	3 (23,08)	0,092
<b>TOTAL</b>		<b>43 (100)</b>	<b>25 (58,14)</b>	<b>18 (41,86)</b>	<b>---</b>

Tabla 2. AINE involucrado, características clínicas y método diagnóstico en los pacientes con un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE. Se diferencia entre pacientes con intolerancia cruzada y con hipersensibilidad selectiva.

Item	N	Coste (%)	Tipo de coste	Coste total (%)	Coste medio (DS)
Pruebas cutáneas y epicutáneas	109	135,97 € (0,31)	Costes directos sanitarios	24.434,78 € (56,60)	104,87 € (54,20)
Pruebas de exposición controlada	193	1.295,08 € (3,00)			
IgE específica	33	332,31€ (0,77)			
Materiales e infraestructuras	233	727,70 € (1,69)			
Honorarios del personal sanitario	233	21.943,72 € (50,83)			
Gastos de desplazamiento	233	4.326,87 € (10,02)	Costes directos no sanitarios	4.326,87 € (10,02)	18,57 € (38,40)
Pérdida de horas laborales	233	14.412,40 € (33,38)	Costes indirectos	14.412,40 € (33,38)	61,86 € (103,91)
<b>TOTAL</b>				<b>43.174,05 € (100)</b>	<b>185,30 € (146,77)</b>

Tabla 3: Costes totales del estudio de AINE y porcentajes desglosados por ítems y tipos de costes.

## Discusión

En general, el coste medio de la evaluación de las reacciones por antibióticos beta-lactámicos fue de 187,49 € por paciente, lo que significa que la evaluación de alergia a la penicilina no es un estudio costoso. La cifra final fue el resultado de diferentes costes: por un lado, los costes directos sanitarios, que supusieron aproximadamente la mitad, los costes directos no sanitarios, que alcanzaron un poco más de una décima parte y los costes indirectos, que supusieron cerca del 40 % de los costes totales.

En el caso de los AINE, el coste medio fue de 185,30 €, muy similar al anterior, con una distribución también similar, si bien los costes directos fueron algo superiores y los indirectos fueron algo inferiores. En el estudio sobre farmacoeconomía de la rinitis alérgica realizado por Colas et al<sup>32</sup>, el coste total medio por paciente con rinitis alérgica fue de 2.326,70 €, de los cuales 553,80 € correspondieron a costes directos (24%) y 1.772,90 € a costes indirectos (76%), en los que desempeñó un papel importante el coste debido al presentismo. En nuestro estudio el porcentaje de costes indirectos es menor, debido a que la hipersensibilidad a medicamentos supone una afectación puntual, por lo que no supone presentismo laboral. (Tabla 4).

Estudio farmacoeconómico	Coste (%)	Costes indirectos (%)	Coste total medio (DS)
Betalactámicos	118,32 (62,58)	70,17 (37,42)	187,49 (148,14)
AINE	123,44 (66,62)	61,86 (33,38)	185,30 (146,77)
Rinitis alérgica (FERIN)	553,80 (24)	1.772,90 (76)	2.326,70 (3.013,93)

Tabla 4: Comparación en la relación de los costes entre nuestro estudio y el estudio FERIN<sup>32</sup>

Sólo se dispone un estudio prospectivo que aborda los costes de la evaluación de la alergia a la penicilina y ninguno sobre los AINE. Blumenthal et al<sup>4</sup>, estimaron prospectivamente el coste de la evaluación de la alergia a la penicilina en 30 pacientes ambulatorios, encontraron un coste de 220\$ para el caso base, que incluyó pruebas cutáneas con penicilina y una prueba de exposición controlada en 1 paso con amoxicilina, realizado por un alergólogo; incluso en los casos en los que se empleó un mayor número de recursos y de pruebas, la evaluación de la alergia a la penicilina sólo costó alrededor de 540\$. En nuestro caso, el máximo coste fue de 789,96 €.

### Factores que influyeron en el estudio de costes de la evaluación de antibióticos betalactámicos

Hubo dos factores principales que influyeron en el coste final del estudio. Por un lado, el tipo de reacción: encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el coste de la evaluación de los pacientes que habían presentado reacciones inmediatas, que fue de 152,64 € (DS: 106,73), y el de los que habían presentado reacciones tardías, que ascendió a 220,48 € (DS: 171,79),  $p < 0,001$ . Esta diferencia se relacionó principalmente con el número de visitas (una media de 1,95 y de 2,76, respectivamente). Por otro lado, también influyó el hecho de estar empleado o no: los costes del absentismo solo estaban presentes en pacientes que trabajaban a sueldo. Por lo tanto, las diferencias entre los pacientes que trabajan y los que no trabajan a sueldo también fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) que alcanzó una estimación de pérdida de ingresos media de 364,12 € (DS: 156,38) y 121,28 € (DS: 68,18), respectivamente. Finalmente, los costes medios no fueron significativamente diferentes en los pacientes que tuvieron un diagnóstico final de alergia a la penicilina: 184,79 € (DS: 138,50) que en aquellos pacientes en los que se excluyó la alergia a los betalactámicos: 187,99 € (DS: 150,40) ( $p = 0,893$ ).

### Factores que influyeron en el estudio de costes de la evaluación de antiinflamatorios no esteroideos

En este caso, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con o sin un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE, en los cuales los costes medios fueron de 239,53 € (DS: 140,59) y 173,02 € (DS: 145,71), respectivamente

( $p = 0,004$ ). Por otro lado, el hecho de estar empleado o no, aumentó significativamente el coste: 304,10 € (DS: 172,55) en los pacientes que trabajaban a sueldo con respecto a 114,93 € (DS: 62,55),  $p < 0,001$ .

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las reacciones en función del periodo de latencia. Aquellos que tuvieron reacciones agudas (84,55 %) tuvieron un coste total medio de 189,28 € (DS: 150,35), mientras que aquellos con reacciones tardías (3,43 %) fueron 189,45 € (DS: 142,01),  $p = 0,720$ ; en aquellos cuyo periodo de latencia de reacción era desconocido (12,02%) fue de 160,84 € (DS: 121,23).

La diferencia en el coste global medio entre el estudio de los betalactámicos (187,49 €) y los AINE (185,30 €) no fue estadísticamente significativa ( $p=0,865$ ).

### **Importancia del desetiquetado en pacientes con sospecha de alergia a antibióticos betalactámicos**

Las principales ventajas de realizar un estudio de la alergia a los betalactámicos son la eliminación del etiquetado de los pacientes falsamente alérgicos a la penicilina y el diagnóstico correcto de los pacientes con alergia real a los antibióticos betalactámicos. Además, el desetiquetado de estos medicamentos es especialmente importante, ya que son los principales fármacos que están más frecuentemente implicados en las reacciones inmunológicas<sup>33</sup> además de ser una de las principales causas de anafilaxia<sup>34</sup>.

Además, todos nuestros pacientes con reacciones selectivas de amoxicilina en las que se realizó una prueba de exposición controlada con cefalosporinas y carbapenémicos como el meropenem (82,76%), toleraron betalactámicos alternativos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes podrían beneficiarse de los tratamientos con otros betalactámicos, contribuyendo a reducir el grave problema de salud mundial de la resistencia antimicrobiana.

De esta manera, Picard et al<sup>7</sup> mostraron que los costes adicionales de antibióticos aumentaron en más de 15.000 \$ en 1.738 pacientes que recibieron antibióticos no betalactámicos durante un año, y Sade et al<sup>8</sup> identificaron un 38 % más de costes para el antimicrobiano prescrito en las pautas de tratamiento a seguir al alta. Además, MacLaughlin et al<sup>9</sup> mostraron que el coste medio de antibióticos para pacientes etiquetados con alergia a betalactámicos fue significativamente mayor en comparación con aquellos sin alergia a betalactámicos (26,81 \$ frente a 16,28 \$ respectivamente).

Además de las consecuencias económicas, el tratamiento con antibióticos no betalactámicos tiene múltiples implicaciones clínicas: mayor incidencia de infección por *Clostridium difficile*, *Enterococcus* resistente a la vancomicina e infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina junto con un mayor número de días de hospitalización en pacientes hospitalizados<sup>5</sup> y reingresos. Las terapias alternativas a menudo son inferiores a los betalactámicos, por ejemplo, el tratamiento con vancomicina para la bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina se asocia con una mayor frecuencia de empeoramiento de la enfermedad<sup>6,11</sup>.

## **Importancia del desetiquetado en pacientes con sospecha de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos**

Múltiples pacientes pueden necesitar tratamiento con AINE como terapia antiagregante, ya que la mortalidad por cardiopatía isquémica causa aproximadamente un tercio de todas las muertes de pacientes mayores de 35 años<sup>34</sup>. Existen algunos estudios que evalúan el coste asociado al uso de medicamentos alternativos y a la desensibilización. Así, Cubero et al<sup>35</sup> confirmaron que el aumento anual en el coste de medicamentos alternativos como clopidogrel o trifusal fue de 1.142,12% (218,13 frente a 17,64 €) y 662,76% (134,56 frente a 17,64 €), respectivamente, mucho mayor que el coste del AAS.

Estas diferencias podrían aumentar entre 1.408,05 y 3.778,23% en el caso del tratamiento durante los primeros 1-6 meses con prasugrel (coste entre 266,02 y 515,52 €) o ticagrelor (coste entre 294,12 y 684,12 €), seguido de clopidogrel<sup>36</sup>. Por su parte, Shaker et al<sup>37</sup> realizaron un análisis económico de la desensibilización a la aspirina en la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA) y concluyeron que la desensibilización ambulatoria es una intervención terapéutica rentable en pacientes con EREA moderada a grave y que sigue siendo una opción menos costosa para la profilaxis secundaria cardiovascular.

## Bibliografía:

1. 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.
2. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin skin testing in patients with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy* 2013;3:115-9.
3. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases beta-lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:57-62.
4. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1019-27.
5. 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.
6. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
7. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:252-7.
8. 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.
9. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies. *Arch Fam Med* 2000;9:722-6.
10. McDanel J, Perencevich E, Diekema D, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015;61:361-7.
11. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735-43.
12. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update. *Pharmaceutical (Basel)* 2010;3:10-18.
13. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity—recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int* 2018;27:114-121.
14. 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;22:363-371.
15. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) —classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-829.
16. 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 hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
17. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:312-320.
18. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414-420.
19. Park H-S, Kowalski ML, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. Middleton's allergy principles and practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. 1296-1309 pp.

20. Lipscomb J, Wong M, Birkel M. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hypersensitivity reactions. *US Pharm* 2019;44:22-26.
21. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-180.
22. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:135-145.
23. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-922.
24. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy* 2015;70:1461-1467.
25. Ortega A. Introducción a la farmacoeconomía. [Cited 2019 December]. Available from: [https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57congreso/martes\\_9\\_salaBterrazza\\_precong\\_nutricion\\_ana\\_ortega.pdf](https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57congreso/martes_9_salaBterrazza_precong_nutricion_ana_ortega.pdf).
26. Soto-Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía, principios y práctica. [Cited 2019 December]. Available from: <http://www.academia.cat/files/425-3261>.
27. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. For ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
28. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, Gracia MT, Macías E, Moreno A, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2016;71:1787-90.
29. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149-161.
30. Royal Decree 462/2002, of May 24, on compensation for service reasons. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State; 2002. [Cited 2019 January 15]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-10337>.
31. Wages and labour costs. Eurostat Statistics Explained. [Cited 2019 August]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Wages\\_and\\_labour\\_costs](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Wages_and_labour_costs).
32. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Rhinconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72:959-66.
33. Bedolla-Barajas M, Delgado-Figueroa N, Pérez-Molina JJ, Orozco-Alatorre LG, Bedolla-Pulido TI, Morales-Romero J, et al. Self-reported drug hypersensitivity amongst late adolescents in Mexico: a population based study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:281-82.
34. Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948-954.
35. Cubero JL, Simó Sánchez B, Millán P, Colás C. Aspirin desensitization in patients with coronary artery disease: Cost savings. *Med Intensiva* 2017;41:446-447.
36. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
37. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, et al. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:81-87.