

“Beneficios del estudio de alergia a fármacos en pacientes hospitalizados”.

Joaquín Sastre Domínguez.

*Fundación Jiménez Díaz. Servicio de Alergia. Departamento de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.*

E-mail: jsastre@fjd.es

Introducción

El diagnóstico de alergia a beta-lactámicos es un problema importante para los pacientes con enfermedades infecciosas. Estudios observacionales previos han demostrado que la sospecha de alergia a beta-lactámicos conlleva un aumento de la mortalidad intrahospitalaria [1] y más días de ingreso hospitalario [1, 2]. Una sospecha de alergia a penicilinas hace que los pacientes reciban tratamientos de segunda línea menos eficaces [3] y agentes antimicrobianos de amplio espectro que contribuyen al desarrollo y propagación de la resistencia antimicrobiana [2]. La utilización de otros antibióticos en pacientes con alergia a beta-lactámicos mostró resultados clínicos perjudiciales entre aquellos que recibieron agentes de segunda línea, incluyendo reacciones adversas a fármacos y reingresos hospitalarios por la misma infección [4]. Por el contrario, los que recibieron beta-lactámicos a pesar de su sospecha de alergia no presentaron mayor riesgo de eventos adversos que los pacientes sin esta etiqueta de alergia [4]. Dado que la mayoría de los pacientes con un antecedente personal de sospecha de alergia a la penicilina podría tolerarla con seguridad debe promoverse su uso cuando clínicamente esté indicado, como herramienta en la gestión antimicrobiana [5-7]. La prueba diagnóstica para confirmar o descartar una alergia a beta-lactámicos incluye unas pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas, las cuales son unas pruebas simples, baratas y fiables con un alto valor predictivo negativo (97% -99%) para excluir la presencia de hipersensibilidad de tipo inmediato [8,9].

En un estudio (10), llevado a cabo en tres hospitales de EE.UU y Canadá se demostró que la realización de pruebas cutáneas para descartar el diagnóstico de alergia a beta-lactámicos en pacientes ingresados que precisen terapia antimicrobiana, permite elevar al triple el uso de penicilinas mientras que se reduce a la mitad el uso de otras al-

ternativas terapéuticas como los carbapenémicos o las fluoroquinolonas. No obstante, no se ha podido asociar estas diferencias con la reducción de días de hospitalización ni en la reducción en el número de reingresos o un descenso en la mortalidad.

Son necesarios por tanto más estudios que permitan dilucidar con claridad este punto, dado que hay suficientes antecedentes que apoyan esta cuestión (2-9). Además, sería necesario aportar datos farmacoeconómicos en población española que justifiquen la realización de pruebas cutáneas en pacientes con sospecha de alergia a penicilinas que ingresen en un hospital terciario.

Con respecto al estudio de alergia a otros medicamentos y su repercusión hay muy pocos estudios. En uno publicado en 2011 (12) mostraron que la presencia de una etiqueta de alergia en el registro médico se asoció con una mayor duración del ingreso, una mayor tasa de ingreso en la UCI, el recibir de más de un antimicrobiano y una mayor tasa de mortalidad durante la hospitalización. En otro estudio realizado en España en 2012 (13) en una muestra de 505 pacientes ingresados en un hospital universitario se evidencia que el diagnóstico de alergia a medicamentos estaba notificado en la historia electrónica en un 16% de los pacientes, pero tras su estudio sólo se confirma en un 37% de éstos pacientes. El cambio de medicamentos por esa indicación tuvo un coste medio de 273 euros/día. En un 32% de los pacientes con la etiqueta de alergia eran contraindicaciones de medicamentos y un 7%, los pacientes negaron tener alergia y habían tolerado el medicamento.

En la tabla 1 se resume los estudios publicados relacionados con alergia a medicamentos en pacientes hospitalizados. Como se puede observar casi todos los estudios provienen de Norteamérica y a partir de 2014, cuando empieza la preocupación en ese país por un diagnóstico correcto de la alergia a beta-lactámicos.

Conclusiones:

Se ha demostrado que muchos pacientes hospitalizados están mal diagnosticados de alergia a medicamentos.

Sus consecuencias son:

- aumento del gasto.
- aumento de reacciones adversas a otros medicamentos utilizados.
- aumento de la mortalidad intrahospitalaria.
- más días de ingreso hospitalario.
- más reingresos hospitalarios.
- tratamientos de segunda línea menos eficaces.
- aumenta el desarrollo y propagación de la resistencia antimicrobiana.

Número Pacientes	Tipo de paciente	Resultados mas relevantes del estudio	Costos	Ref.	Año
11.872 USA	Hospitalizados no quirúrgicos	En pacientes con etiqueta de alergia: La duración del ingreso fue 1.16 días (ajustada por covariables) más. La probabilidad de ingreso en la UCI fue 1.4 veces (odds ratio ajustado [OR] 1.42, [IC] 95% 1.21-1.67) y 1.6 veces mayor riesgo de fallecer durante el ingreso (OR 1.56, 95% CI 1.20-2.04).	ND	12	2011
505 España	Hospitalizados por cualquier causa	Inicialmente un 16% estaban diagnosticados de AM, tras su estudio se confirma en un 37% de éstos.	273 euros/día	13	2012
51.582 USA	Pacientes ingresados con alergia a penicilina	Asociados mas larga estancia y un aumento de prevalencia de C. difficile, MRSA y VRE prevalencia.	ND	2	2014
860 USA	Hospitalizados por cáncer	23 % los pacientes tenían la etiqueta de alergia a antimicrobianos (n = 198)	ND	14	2015
507 USA	Hospitalizados	19% presentaban alergia a BL, de ellos un 72% los BL eran la terapia de elección. Presentaron mas reacciones adversas [OR], 3.1; 95% [CI], 1.28-7.89)	ND	4	2015
17.959 USA	Hospitalizados	5.6% tenían alergia a penicilina. Éstos presentaban mayor riesgo de recibir mas antibióticos (RR, 1.38; 95% CI, 1.22-1.56) y de ser rehospitalizados en las siguientes 12 semanas (RR, 1.28; 95% CI, 1.10-1.49).	ND	15	2016
50 USA	Hospitalizados y estudiados por posible alergia a penicilina	Tras el estudio solo 1 paciente fue diagnosticado de alergia a penicilina.	\$11,005 (\$297 por paciente al usar BL)	16	2016
1.718 Portugal	Niños hospitalizados	Con etiqueta de alergia a penicilina vs sin alergia. Mayor estancia (media 5 vs. 4 días, p = 0.03) y mayor índice de comorbilidad (media 0.11 vs. 0.09, p < 0.001)	Coste hospitalario (\$223 046 vs \$173 256, P < .001)	18	2018
4.671 USA	Pacientes hospitalizados con tumores hematológicos	35.1% notificaron alergia a antibióticos y 14.1% a BL (9.3% a penicilina solo y 3.3% solo a cefalosporina). Pacientes con alergia a BL tenían estancia mas larga (11.3 vs 7.6 días, P < .001), presentaron mayor mortalidad a los 30 días (7.6% vs 5.3%, P = 0.017) y 180 días (15.8% vs 12.2%, P = .013), 30-day, mayor rehospitalizaciones, mayor número de infecciones por Clostridium difficile y mayor duración del tratamiento antibiótico	Niños	Niños	2014
22.500 USA	Hospitalizados para cirugía	9,3% notificaron alergia documentada a penicilina. 551 recibieron una cefalosporina sin representar reacción inmediata, solo 1 rash tardío.	ND	19	2020

AM: alergia a medicamentos; MRSA, (Staphylococcus aureus resistente a meticilina) y VRE (enterococo vancomicina resistente); ND: no determinado; BL: beta-lactámicos

Bibliografía

1. 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.
 2. 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.
 3. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, 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.
 4. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63:904–10.
 5. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2013; 33:856–67.
 6. Leis JA, Evans GA, Ciccotelli W, et al. Choosing Wisely Canada—top five list in infectious diseases: an official position statement of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI) Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2016; 1:8–12.
 7. Centers for Disease Control and Prevention. Is it really a penicillin allergy? Get smart about antibiotics. 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/getsmart/week/downloads/getsmart-penicillin-factsheet.pdf>. Accessed 1 December 2016.
 8. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2338–2351.
 9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702–12.
 10. Leis JA, Palmay L, Ho G, Raybardhan S, Gill S et al. Point-of-care Beta lactam Allergy Skin Testing by Antimicrobial Stewardship Programs: A Pragmatic Multicenter Prospective Evaluation
 11. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1314–6.
 12. Charneski L1, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 2011 Aug;31(8):742–7.
 13. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129, 566–7.
 14. Trubiano JA, Leung VK, Chu MY, Worth LJ, Slavin MA, Thursky KA. The impact of antimicrobial allergy labels on antimicrobial usage in cancer patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4:23.
 15. Van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MW, Oosterheert JJ, de Groot MC, Rockmann H. The high impact of penicillin allergy registration in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4:926–31.
 16. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies: effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117:67–71.
 17. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L Hospitalizations in Children with a Penicillin Allergy Label: An Assessment of Healthcare Impact. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):234–238.
 18. Huang KG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun 18;67(1):27–33.
 19. Kuruvilla M, Sexton M, Wiley Z, Langfitt T, Lynde GC, Wolf F.
- A Streamlined Approach to Optimize Perioperative Antibiotic Prophylaxis in the Setting of Penicillin Allergy Labels. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Dec 28. pii: S2213-2198(19)31050-5.