

**UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**



TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO OBSERVACIONAL DE INCIDENCIA Y
FACTORES DE RIESGO DE REACCIONES DE
HIPERSENSIBILIDAD A FARMACOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
FUNDACION ALCORCON***

**TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Pilar Gajate Fernández

Director de tesis: **Miguel Ángel Tejedor Alonso**

**D. MIGUEL ANGEL TEJEDOR ALONSO,
PROFESOR DE MEDICINA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS**

CERTIFICA:

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “ *ESTUDIO OBSERVACIONAL DE INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FARMACOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN*”, ha sido realizado bajo mi dirección por Dña. Pilar Gajate Fernández , y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Alcorcon, a 30 de Marzo de 2015.

Fdo.: Dr. D. Miguel Angel Tejedor Alonso

Agradecimientos

Esta tesis es un esfuerzo personal y profesional en el cual directa o indirectamente han participado diferentes personas opinando, corrigiendo, teniendo paciencia, dándome ánimos y acompañándome en todo momento. Me ha permitido aprender de muchas personas que deseo agradecer de todo corazón.

En primer lugar, a mi director de tesis el **Dr Miguel Ángel Tejedor Alonso**, por la confianza que depositó en mí y la oportunidad que me ofreció realizando este trabajo. Por su paciencia, su valiosa dirección y apoyo para seguir con este proyecto y finalizarlo. Su experiencia y dedicación ha hecho posible poder presentar este trabajo. Gracias también por transmitirme la curiosidad y meticulosidad en el trabajo.

A la **Dra M^a Mar Moro Moro** por la ayuda en la búsqueda de casos y por su apoyo y amistad en todo momento

Al **Dr Enrique Farias Aquino** por la ayuda en la introducción de datos; a **Montserrat Pérez Encinas** por ceder los datos de la aplicación de Farmacia, Pharmatools y enseñar a comprenderlo; a **Raul Oveja Fernández** por el manejo informático de los datos de Pharmatools; y a **Elia Pérez Fernández** por la asesoría estadística.

A los **médicos del Hospital Universitario Fundación Alorcón** porque sin sus anotaciones clínicas detalladas no hubiese sido posible la realización de esta tesis

A la **Fundación de la Sociedad de Alergia e Inmunología Clínica** por la financiación del proyecto que ha permitido la gestión informática de los datos de la tesis

A **mis padres y hermanas** por el cariño y apoyo que me dan, estando a mi lado en todo momento.

A ti **Regino** gracias por confiar siempre en mí, darme ánimos, quererme tanto y estar a mi lado

Muy especialmente gracias a ti **Julia**, eres mi fuente de alegría cada día.

INDICE

ABREVIATURAS	11
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	17
PATOGENIA.....	19
FACTORES DE RIESGO.....	22
TIPOS DE REACCIONES INMUNOLÓGICAS.....	28
REACCIONES CUTÁNEAS	29
Erupción exantemática o morbiliforme:.....	29
Urticaria- angioedema:.....	30
Exantema fijo medicamentoso.....	32
Dermatitis exfoliativa generalizada o eritrodermia:.....	34
Eritema exudativo multiforme:	34
Fotodermatitis:	35
Síndrome de Steven-Johnson (SJS):.....	36
Necrolisis epidérmica tóxica (NET):.....	37
Pustulosis exantemática generalizada:	37
Lesiones purpúricas:	38
REACCIONES SISTÉMICAS:	39
Anafilaxia:	39
Vasculitis por hipersensibilidad.....	40
Enfermedad del suero	40
Síndrome de hipersensibilidad (Síndrome de Dress):	41
ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS REALIZADOS SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS:	42
Resumiendo, los datos más importantes de las series enunciadas serían los siguientes	51
DEBILIDADES O PREGUNTAS NO RESPONDIDAS EN LOS ESTUDIOS	52
OBJETIVOS	57
OBJETIVOS PRINCIPALES	59
OBJETIVOS SECUNDARIOS	59
MATERIAL Y METODOS	61
HIPOTESIS DE TRABAJO.....	63
HIPÓTESIS CONCEPTUALES	63
DISEÑO GLOBAL DEL ESTUDIO.....	63
DEFINICION Y CRITERIOS PARA ESTABLECER LOS CASOS DEL ESTUDIO	65
FILOSOFIA GLOBAL PARA ESTABLECER LOS CASOS	65
ALGORITMOS DEL ESTUDIO	68
PROCEDENCIAS O EXTRACCIÓN DE LOS CASOS DEL ESTUDIO.....	71
SELECCIÓN LOS CONTROLES.....	76
RECOGIDA DE DATOS	77
VARIABLES	79
TECNICAS ESTADISTICAS.....	80
ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO.....	82
ANEXO 1	84
ANEXO 2	
VARIABLES	89

RESULTADOS	95
INCIDENCIA DE LOS EPISODIOS.....	97
DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS	98
NÚMERO DE DOSIS PREVIAS A LA APARICIÓN DE LA REACCIÓN.....	98
NUMERO DE EPISODIOS POR PACIENTE	99
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS QUE PRODUJERON LA REACCIÓN	99
PERÍODO DE LATENCIA ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO Y LA APARICIÓN DE LA REACCIÓN	100
TIEMPO DE APARICIÓN DE LOS EPISODIOS CON RESPECTO AL MOMENTO EL INGRESO	101
DURACIÓN DE LOS EPISODIOS	102
SÍNDROMES SUFRIDOS POR LOS PACIENTES	103
DURACIÓN DE LOS EPISODIOS (POR SÍNDROMES).....	107
TIEMPO DE APARICIÓN DE LOS EPISODIOS CON RESPECTO AL MOMENTO EL INGRESO.....	108
Tiempo de aparición de los episodios con respecto al momento el ingreso	109
ATENCIÓN MÉDICA RECIBIDA DURANTE Y POSTERIOR AL EPISODIO.....	110
ATENCIÓN DURANTE EL INGRESO.....	110
ATENCIÓN TRAS EL INGRESO EN LA UNIDAD DE ALERGIA.....	113
MEDICAMENTOS IMPLICADOS (RESPONSABLES) EN LAS REACCIONES DE LOS PACIENTES.....	118
DIFERENCIAS EN EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS EN LA DIFERENTE AGRUPACIÓN DE SÍNDROMES	121
RESULTADOS Y COMPORTAMIENTO DE LOS ALGORITMOS.....	122
Correlaciones entre observadores en los algoritmos utilizados.....	122
Diferencias en comportamientos del algoritmo aps entre pacientes de la serie y una muestra de pacientes desestimados como casos	123
Valoraciones o respuestas a cada una de las preguntas del algoritmo aps a los medicamentos implicados o sospechados en las reacciones de los pacientes,	123
Valoraciones globales del algoritmo aps a los medicamentos implicados o sospechados en las reacciones de los pacientes.....	124
Valoraciones globales del algoritmo de karch a los medicamentos implicados o sospechados en las reacciones de los pacientes	125
Correlación entre los algoritmos del APS y Karch	125
Comportamientos globales de los algoritmos de Karch según los diferentes síndromes	127
Comportamientos globales de los algoritmos de APS con puntuaciones 6,7,8 según los diferentes síndromes.....	128
Rentabilidad de la valoración por la U. De Alergia para disminuir el número de medicamentos sospechosos implicados en cada episodio.....	130
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.....	132
COMORBILIDADES	132
MEDICAMENTOS PRESCRITOS EN CASOS Y CONTROLES	136
Todos los medicamentos implicados en todas las reacciones en casos antes de la reacción y controles	136
Todos los medicamentos implicados en las reacciones inmediatas en casos antes de la reacción y controles	139
Todos los medicamentos implicados en los exantemas morbiliformes en casos antes de la reacción y controles.....	141
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	143
Para las reacciones inmediatas	143
Para exantemas morbiliformes.....	144

DISCUSIÓN.....	147
HALLAZGOS MÁS RELEVANTES.....	149
METODOLOGIA DEL ESTUDIO.....	151
ALGORITMOS UTILIZADOS	151
Comportamiento de los algoritmos APS y de Karchs en nuestro estudio	153
RENTABILIDAD DEL DISEÑO DEL ESTUDIOS CASOS-CONTROLES ANIDADO EN UNA COHORTE EN NUESTRO ESTUDIO.....	156
INCIDENCIA.....	157
SINDROMES.....	160
MEDICAMENTOS IMPLICADOS	164
MEDICAMENTOS IMPLICADOS SEGÚN EL ESTUDIO CLÍNICO	165
MEDICAMENTOS SEGÚN EL ESTUDIO DE CASOS CONTROLES	169
COMORBILIDADES	176
CUIDADOS RECIBIDOS POR LOS CASOS (DURANTE Y DESPUES DEL ALTA HOSPITALARIA)	180
DEBILIDADES DEL ESTUDIO	182
CONCLUSIONES.....	185
CONCLUSIONES PRINCIPALES	187
CONCLUSIONES SECUNDARIAS	188
BIBLIOGRAFÍA.....	189

ABREVIATURAS

- **AAS:** Ácido acetil salicílico
- **AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **CXCL8:** Interleucina 8
- **DDD** Dosis diarias definidas
- **DRESS:** Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
- **GED:** Dermatitis exfoliativa generalizada
- **GM-CSF:** Factor estimulante de colonias granulocito-monocito
- **HIV:** Virus de inmunodeficiencia humana
- **HLA:** Antígenos leucocitarios humanos
- **IECAs:** Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
- **IFN γ :** Interferón γ
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **IL:** Interleucina
- **NET:** Necrosis epidérmica tóxica
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **OR:** Odds ratio
- **RAM:** Reacción adversa medicamentosa
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- **SJS:** Síndrome de Steven-Johnson
- **TCM:** Medicina tradicional China
- **TNF α :** Factor de necrosis tumoral α

RESUMEN

ANTECEDENTES

Existen estudios epidemiológicos sobre reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados, pero la mayoría tienen un tiempo de reclutamiento corto, los diagnósticos son solamente probables, no se tienen en cuenta enfermedades concomitantes, tampoco criterios para asumir cual es el agente responsable, interacciones de fármacos o si es una recurrencia de otra reacción similar

OBJETIVOS

- Determinar la incidencia global y de los grandes síndromes de hipersensibilidad a fármacos en Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) durante los años 1999-2007
- Determinar los factores de riesgo que condicionan las reacciones alérgicas a fármacos

METODOLOGIA

Se realizaron dos estudios epidemiológicos, el primero fue un estudio de incidencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en el HUFA; El segundo es un estudio observacional de casos y controles anidado en una cohorte y de carácter retrospectivo.

RESULTADOS

- En nuestro estudio hemos objetivado una incidencia acumulada de reacciones alérgicas a fármacos del 0,25% en general y del 0,1% tanto para reacciones inmediatas como exantemas

- En reacciones inmediatas se detectaron como factores de riesgo un mayor peso del ingreso, tener una enfermedad infecciosa, genitourinaria o respiratoria
- En los exantemas el riesgo de reacción es mayor según aumenta la complejidad de los pacientes, sufrir una enfermedad infecciosa o circulatoria
- Los fármacos implicados en las reacciones inmediatas fueron el metamizol, antibióticos (cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico y quinolonas) derivados hemáticos y contrastes iodados
- Los fármacos implicados en las reacciones tardías fueron los contrastes iodados, antibióticos (cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico, vancomicina, clindamicina) y metamizol

CONCLUSIONES

En nuestro hospital para que haya un caso de reacción inmunológica a medicamentos se necesitan 400 ingresos y a mayor complejidad en el ingreso mayor probabilidad de reacción inmunológica

INTRODUCCIÓN

PATOGENIA

LA OMS define las reacciones adversas a fármacos como respuestas nocivas e indeseables de un fármaco que suceden con dosis apropiadas para diagnóstico, profilaxis o tratamiento.

Las reacciones adversas a fármacos son un problema común e importante para la salud y deberían siempre estar incluidas en el diagnóstico diferencial cuando los pacientes sufren eventos nosológicos y al mismo tiempo están recibiendo fármacos.

Según la **clasificación** de Rawlins y Thompson las reacciones adversas a fármacos se dividen en dos grandes grupos:

- Tipo A: Reacciones previsibles, comunes, dependientes de las dosis administradas y derivadas de la propia acción farmacológica
- Tipo B: Reacciones impredecibles, raras, independientes de las dosis administradas y no derivadas de la propia acción del fármaco.

Recientemente se ha puesto en duda esta última definición ya que aunque las reacciones tipo B suceden normalmente con bajas dosis de fármacos, la posibilidad de desensibilización con fármacos ha demostrado una clara dependencia de las reacciones B con las dosis. Además el concepto de impredecible tampoco está tan claro ya que algunas reacciones adversas mediadas

por un mecanismo inmunológico se pueden predecir por marcadores genéticos (ej: relación entre abacavir y HLA-B5701) ¹⁻⁶

Aproximadamente el 80% de las reacciones adversas a fármacos están incluidas en el grupo A, como por ejemplo la toxicidad por fármacos, el sangrado gastrointestinal secundaria a tratamiento con AINEs, la bradicardia por β -bloqueantes etc...Las reacciones tipo B abarcan entre un 10-15% de las reacciones adversas a fármacos y en este grupo entrarían la intolerancia a fármacos, reacciones idiosincrásicas (Ej: Enzimopatías) y las reacciones alérgicas-inmunológicas

Se define una reacción alérgica o de hipersensibilidad cuando existe un mecanismo inmunológico implicado. Según la clasificación de Gell y Coombs las reacciones alérgicas se clasifican en cuatro grupos:

- Tipo I: Reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE
- Tipo II: Reacción citotóxica
- Tipo III: Reacción mediada por inmunocomplejos
- Tipo IV: Reacción de hipersensibilidad tardía mediada por células T

Las reacciones mediadas por anticuerpos IgE y células T son las más frecuentes.

En el tipo I o reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE es necesaria una primera sensibilización, donde las células B forman anticuerpos IgE que a su vez se unen a receptores de alta afinidad en la superficie de mastocitos y basófilos para en un segundo contacto producirse la unión antígeno-anticuerpo y

degranularse estas células liberando histamina, leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas, produciéndose vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, producción de moco, broncoconstricción y reclutamiento de eosinófilos. La clínica presentada habitualmente es de urticaria y/o angioedema pero puede incluir clínica gastrointestinal, respiratoria y como manifestación más grave la anafilaxia.

En el tipo II o reacción citotóxica los anticuerpos implicados son del tipo IgG, los cuales producen ataques contra eritrocitos, leucocitos, plaquetas y probablemente precursores hematopoyéticos. Enfermedades en las que se ha evidenciado este tipo de reacción son la anemia hemolítica o la trombocitopenia.

En las reacciones mediadas por inmunocomplejos o tipo III, los complejos inmunes formados activan células endoteliales y complemento en pequeños vasos. Ejemplos de estas reacciones son la enfermedad del suero, el lupus eritematoso inducido por fármacos y la vasculitis.

En las reacciones tipo IV o reacciones de hipersensibilidad tardía, las células T son las implicadas. Las células T pueden producir diferentes formas de inflamación. Por ello, según las manifestaciones clínicas y la inmunohistoquímica, las reacciones de hipersensibilidad tardía se han subdividido en cuatro subgrupos

7:

IVa: Las células Th1 producen activación de monocitos y macrófagos gracias a la producción de IFN γ y TNF α . Este tipo de reacción ocurre en la prueba cutánea de la tuberculina, y participa en la dermatitis de contacto y el exantema bulloso

IVb: Las células Th2 secretan IL 4, 5 y 13 promoviendo a las células B a la producción de IgE e IgG4 y favoreciendo la producción de inflamación eosinofílica. Ejemplos de este tipo son el exantema maculopapular y bulloso, infecciones por helmintos o la inflamación bronquial/nasal

IVc: Células T citotóxicas emigran a tejidos produciendo la apoptosis de células tisulares (hepatocitos, keratinocitos) gracias a perforina/grancyma B Fas ligando. Las células T citotóxicas juegan un papel en la dermatitis de contacto, exantema maculopapular, bulloso (Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) y pustular

IVd: Las células T conducen el reclutamiento y activación de neutrófilos en la piel gracias a CXCL8 y GM-CSF. Este tipo de inflamación ocurre en el exantema pustuloso

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diferentes factores de riesgo en las reacciones alérgicas por fármacos:

Edad: Algunos autores ⁸, afirman que la población pediátrica presenta menos reacciones a fármacos que la población adulta, aunque otros autores ^{9,10} afirman lo contrario.

En los últimos años se ha visto un aumento en la frecuencia de exantemas en niños siendo los antibióticos (sobre todo β -Lactámicos), los fármacos implicados con mayor frecuencia.

Para algunos autores la población adulta mayor de 65 años no tiene mayor riesgo de desarrollar alergia a fármacos que los menores de 65 años, ni que aumente la severidad de la reacción ¹¹

Sexo: Algunos estudios ¹²⁻¹⁴ muestran que las mujeres (65-70%) son a menudo más afectadas que los hombres (30-35%). Estas diferencias pueden depender del grupo de edad considerado y del tipo de reacción. Otros autores explican que las mujeres desarrollan con mayor frecuencia alergia a fármacos aunque no hay diferencias significativas con respecto a los hombres en las manifestaciones clínicas y la mortalidad

Etnias: Existen pocos datos sobre la influencia de la raza en el desarrollo de alergia a fármacos. En un estudio ¹⁵ se observó como factor de riesgo para desarrollar alergia a avacabir la raza caucásica. En otros estudios ^{16,17} se afirma que los afroamericanos tienen mayor riesgo de desarrollar alergia a IECAS. Otros estudios ¹⁸ afirman que son los africanos y asiáticos los que tienen mayor riesgo a desarrollar tos por IECAS

Atopia: Algunos autores ¹³, si la consideran como factor de riesgo en la hipersensibilidad a AINEs, sobre todo cuando existen manifestaciones cutáneas. Otros autores no la consideran factor de riesgo

Fármacos: La dosis del fármaco y la vía de administración influyen en la frecuencia de las reacciones. Algunos autores ¹⁹ afirman que la administración intermitente y repetida del fármaco es más sensibilizante que el tratamiento ininterrumpido.

En relación con la vía de administración, la vía parenteral se considera la más inmunógena, aunque la vía tópica también es una vía frecuente de sensibilización ^{20,21}. El propio fármaco también es un factor de riesgo ²², observando que los antibióticos son los que con más frecuencia producen reacciones alérgicas (probablemente al ser los fármacos más utilizados), y dentro de ellos, los β -Lactámicos son los fármacos que con mayor frecuencia las producen

Genética: Diferentes polimorfismos genéticos pueden alterar el metabolismo del fármaco y la respuesta inmune produciendo un aumento de la susceptibilidad de reacciones adversas a fármacos ²³. Los más estudiados son:

Relación HLA-B*5701 con hipersensibilidad a Abacavir

El abacavir es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa utilizado junto con otros antiretrovirales para tratamiento en HIV. Aproximadamente del 5-7% de los pacientes con abacavir desarrollan una reacción de hipersensibilidad. La

reacción es mediada por células T (CD8) demostrado por biopsias cutáneas de pacientes con test epicutáneos positivos para abacavir ^{1-6,24}.

Relación HLA-B*1502 o HLA-A*3101 con Síndrome Steven-Johnson y Necrolisis epidérmica toxica y Carbamacepina

La Carbamacepina es un anticonvulsivo ampliamente utilizado para la epilepsia, neuralgia del trigémino y trastornos bipolares y causa diferentes tipos de reacciones alérgicas desde las más leves como el exantema maculopapular, reacciones de hipersensibilidad con afectación cutánea y sistémica, donde el órgano más comúnmente implicado es el hígado o las reacciones graves cutáneas como el síndrome de Steven-Johnson o la necrolisis epidérmica tóxica. Estas 2 últimas entidades arrojan una mortalidad entre el 10-30% y están relacionados fuertemente con HLA-B*1502 en población asiática e india.

También se ha asociado polimorfismo genético HLA-A*3101 con síndrome de hipersensibilidad por carbamacepina en pacientes caucásicos ²⁵⁻³¹

Relación HLA-B*5801 con Síndrome de hipersensibilidad y Síndrome de Steven-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica por Alopurinol

El Alopurinol, fármaco utilizado para el tratamiento de la gota, ha sido descrito como causante de reacciones alérgicas a fármacos desde el Síndrome de hipersensibilidad hasta el Síndrome de Steven-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (SJS/NET). Dicha asociación está descrita en pacientes caucásicos, japoneses y coreanos del Sur ³²⁻³⁴

Otras relaciones descritas:

Pacientes con genotipo II de la enzima convertidora de la angiotensina tiene mayor riesgo de tener tos por IECAS¹⁸, y pacientes con anomalía en la degradación de algún metabolito de la bradiquinina tienen más riesgo de desarrollar angioedema³⁵

Enfermedades concomitantes:

Las reacciones asmáticas por AINEs son más frecuentes en población que padece asma³⁶. Algunos autores³⁷ describen las reacciones a AAS como un factor de riesgo para desarrollar reacciones inmediatas a corticoides en mujeres atópicas

En algunos estudios^{38,39} se demuestra que pacientes con SIDA sufren entre 10-100 veces más reacciones cutáneas a fármacos, especialmente a cotrimoxazol y antirretrovirales.

Existen muchos factores, que unidos pueden favorecer el desarrollo de reacciones alérgicas: Fármacos, infecciones, ejercicio y alergia alimentaria pueden unirse y favorecer las reacciones de hipersensibilidad y/o aumentar su severidad

En la tabla 1 se hace un resumen de los factores de riesgo comentados en este apartado.

<i>FACTORES DE RIESGO</i>	<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE RIESGO</i>
Edad	<ul style="list-style-type: none"> • Población pediátrica menor riesgo. • Adultos mayores de 65 años no mayor riesgo ni mayor severidad.
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Más frecuente en mujeres.
Etnias	<ul style="list-style-type: none"> • Caucásicos: Abacavir. • Afroamericanos, africanos, asiáticos: IECAs.
Atopia	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad AINEs.
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Administración intermitente y repetida. • Vía parenteral/tópica. • B-Lactámicos más frecuentes.
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-B*5701: hipersensibilidad a Abacavir. • HLA-B*1502/ HLA-A*3101: SJS y NET por Carbamacepina. • HLA-B*5801: Síndrome de hipersensibilidad, SJS y NET por Alopurinol.
Enfermedades concomitantes	<ul style="list-style-type: none"> • Asmáticos: hipersensibilidad a AINEs. • SIDA: cotrimoxazol y antiretrovirales. • Suma factores: Fármacos, alimentos, infecciones, ejercicio físico.

Tabla 1. Factores de riesgo implicados en las reacciones adversas inmunológicas a medicamentos

Aproximadamente un 3-6 % de los **ingresos hospitalarios** son por reacciones adversas a fármacos y en algunas series entre el 10-15 % de los pacientes ingresados desarrollan una reacción alérgica farmacológica⁴⁰. Se estima que 1/3 de las reacciones adversas a fármacos son de causa alérgica

Múltiples fármacos han estado implicados en reacciones alérgicas por fármacos como β -lactámicos, sulfamidas, quinolonas, anticonvulsivantes, AINEs, quimioterápicos, anticoagulantes, antidiabéticos orales, antihipertensivos y contrastes yodados entre otros.

En las reacciones alérgicas por fármacos las **manifestaciones cutáneas** son frecuentes, y dentro de estas el exantema maculopapular y la urticaria son las más habituales.

Sin embargo, existen otro tipo de manifestaciones cutáneas como son el exantema pustuloso, bulloso, reacción liquenoide, síndrome de Dress y reacciones graves como el síndrome de Steven Johnson (SJS) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), menos habituales pero con una mortalidad aproximadamente del 30% ⁴¹⁻⁴³

La presencia de lesiones cutáneas en un paciente que está tomando medicamentos, es sugerente de reacciones medicamentosas inmunológicas. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia en las reacciones adversas por fármacos.

TIPOS DE REACCIONES INMUNOLÓGICAS

A continuación hacemos una referencia de las reacciones inmunológicas más habituales, que están resumidas en la tabla 2

REACCIONES INMUNOLOGICAS MEDICAMENTOSAS	
Reacciones cutáneas	Reacciones sistémicas
<ul style="list-style-type: none"> • Erupción exantemática o morbiliforme • Urticaria-Angioedema • Exantema fijo medicamentoso • Dermatitis exfoliativa generalizada • Eritema exudativo multiforme • Fotodermatitis • Síndrome Steven Johnson • Necrolisis epidérmica tóxica • Pustulosis exantemática generalizada • Lesiones purpúricas 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Vasculitis por hipersensibilidad • Enfermedad del suero • Síndrome de hipersensibilidad (Sd Dress)

Tabla 2. Tipos de reacciones alérgicas medicamentosas

REACCIONES CUTÁNEAS

Erupción exantemática o morbiliforme:

En las reacciones alérgicas a fármacos la piel es el órgano más afectado, pudiendo ser la única manifestación ⁴⁴. El exantema morbiliforme es la manifestación cutánea más frecuente (31-90%) en las reacciones de hipersensibilidad tardía producida por fármacos ^{7,45-47}

La erupción puede ser de predominio eritematoso, maculopapular o morbiliforme. El comienzo suele ser en zonas de presión y se extiende de forma simétrica a las extremidades haciéndose confluyente progresivamente. Puede encontrarse lesiones urticariales en extremidades dándole un aspecto polimorfo. El aspecto polimorfo, la confluencia de las lesiones y la eosinofilia periférica apoyan el diagnóstico de una reacción medicamentosa. Normalmente no aparece descamación ni lesiones residuales. La reacción suele aparecer a los 4-14 días

desde el inicio del tratamiento, e incluso 1-2 días después de haberlo suspendido. Puede aparecer antes, en el caso de re-exposición, desaparece en 1-2 semanas después de la suspensión del agente causal y no deja lesiones residuales ⁴⁸

Cualquier fármaco puede producir este tipo de reacciones. Algunos fármacos como anticonvulsivantes, alopurinol y sulfamidas pueden desarrollar tras un exantema morbiliforme, reacciones graves como SJS y NET.

Diversos estudios inmunohistoquímicos sugieren que estas reacciones cutáneas están mediadas por células T. La anatomía patológica muestra una dermatitis de interfase leve con alteración vacuolar de queratinocitos. Pueden existir pequeños focos de espongirosis en la epidermis profunda. De forma característica pueden aislarse queratinocitos necróticos en la capa basal (Cuerpos de Civatte). La dermis papilar suele mostrar edema y un escaso infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario. En ocasiones aparecen macrófagos, mastocitos y eosinófilos ⁴⁹⁻⁵³

Todos estos datos pueden encontrarse en los exantemas infecciosos, por tanto la biopsia cutánea no permite diferenciar ambas causas

Normalmente la erupción exantemática no es grave, pero en ocasiones pueden ser el inicio de reacciones graves (SJS, NET, dermatitis exfoliativa generalizada)

Urticaria- angioedema:

La urticaria y angioedema pueden responder a varios mecanismos patogénicos. Normalmente se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE

siendo los β -Lactámicos los fármacos que con mayor frecuencia están implicados en este mecanismo de hipersensibilidad, aunque también otros fármacos pueden producirlas como medios de contraste yodados, pirazolonas, quinolonas y relajantes musculares⁵⁴

También pueden ser manifestación de una liberación directa e inespecífica de histamina, y otros mediadores inflamatorios, por mastocitos y basófilos (reacciones anafilactoides). Esta liberación directa se ha relacionado con las reacciones a contrastes yodados, expansores de plasma, opiáceos o relajantes musculares curarizantes.

Otro posible mecanismo es la interferencia con el metabolismo del ácido araquidónico, como en el caso de los AINEs (Antinflamatorios no esteroideos). Así pacientes con urticaria/AE crónico pueden manifestar una exacerbación de su enfermedad tras la ingesta de diferentes AINEs⁵⁵, o pacientes asmáticos presentar una agudización.

En último lugar, la alteración en el metabolismo de la bradiquinina produce episodios de angioedema en pacientes en tratamiento con IECAs. La incidencia de este tipo de reacciones varía entre un 0,1-1% siendo más frecuentes en pacientes de raza negra⁵⁶⁻⁶¹

La urticaria y angioedema es la segunda erupción cutánea por fármacos más frecuente. El angioedema producido por fármacos se asocia en un 50% a lesiones de urticaria, pudiendo complicarse y desarrollar un cuadro de anafilaxia. Estas

enfermedades se caracterizan por lesiones habonosas, eritematosas y edematosas a menudo confluentes en placas, evanescentes y muy pruriginosas. Si afecta a la dermis y al tejido subcutáneo se manifiesta como angioedema. La localización del mismo es preferentemente en región facial (labios, párpados, pabellones auditivos), genitales, manos, pies o la vía aérea, produciendo en este último caso edema de lengua, orofaringe y laringe. La clínica aparece de forma inmediata (menos de 1 hora de la administración del fármaco), aunque puede hacerlo días o semanas después. Las lesiones desaparecen en menos de 24 horas tras la administración, pero pueden seguir apareciendo lesiones nuevas durante 1-2 semanas.

Desde el punto de vista anatomopatológico la biopsia de las lesiones habonosas muestra un marcado edema en la dermis y un infiltrado perivascular tenue de linfocitos y eosinófilos. En el angioedema, el edema y el infiltrado inflamatorio son más profundos, extendiéndose al tejido graso subcutáneo.

Los fármacos que con mayor frecuencia están implicados en este tipo de reacciones son los antibióticos, especialmente β -lactámicos, AINES, IECAS, anestésicos generales o pirazolonas.

Exantema fijo medicamentoso

Enfermedad cutáneo mucosa patognomónica producida por fármacos, de base inmunológica y mecanismo patogénico incierto. La incidencia abarca de un 2,5-22% siendo más frecuente en varones adultos en la 2ª-3ª década de la vida. El

mecanismo de hipersensibilidad que con mayor frecuencia se ha visto es el tipo IV ⁶².

Tras un periodo de incubación de 1-2 semanas con una latencia de 30 minutos-8 horas tras la ingesta del fármaco se producen lesiones únicas o múltiples en forma de placas eritematosas, inflamatorias a veces ampollosas ovaladas con bordes circunscritos. La localización más frecuente son el dorso y dedos de manos y pies, tronco y cara. Normalmente estas lesiones pasan a tener un color violáceo dejando pigmentación residual. La característica fundamental es que siempre se reproducen en la misma localización.

Los fármacos que se han visto implicados en este tipo de reacción son las sulfamidas, barbitúricos, tetraciclinas y pirazolonas ⁶³⁻⁶⁵.

En la histología se objetiva un patrón liquenoide con afectación dérmica, epidérmica o mixta. En la fase aguda en epidermis aparece una degeneración de células basales, y apoptosis-necrosis de queratinocitos con presencia de células disqueratóticas en capa basal y en unión dermoepidérmica. Además aparece adelgazamiento de membrana basal y exocitosis de linfocitos. En dermis superior existe edema y vasodilatación e infiltrado perivascular de linfocitos, histiocitos, polimorfonucleares y macrófagos con melanina. En dermis papilar aparecen ampollas subepidérmicas ⁶⁶⁻⁷¹.

Dermatitis exfoliativa generalizada o eritrodermia:

Dermatosis grave caracterizada por eritema y marcada descamación que afecta a toda la superficie cutánea. En los pliegues y en la espalda la piel se encuentra engrosada debido al edema y a la liquenificación secundaria al prurito. Pueden aparecer vesículas y posteriormente exudación. En ocasiones puede afectarse las mucosas. Además presenta síntomas sistémicos como picos de fiebre alternando con hipotermia por una termorregulación cutánea alterada, malestar general y escalofríos. El período de latencia puede ser inmediato o seguir a una reacción exantemática benigna, durando el cuadro semanas o meses tras la suspensión del fármaco. Los fármacos que con mayor frecuencia producen esta clínica son B-Lactámicos, sulfamidas, barbitúricos, anticonvulsivantes como carbamazepina y fenitoína, fenilbutazona, alopurinol y sales de oro ⁷²⁻⁷⁵.

Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos en el 80-90 % de los casos. La biopsia cutánea sólo es útil para descartar otras etiologías como psoriasis o el linfoma cutáneo ^{76,77}. Los datos más frecuentes son la hiperqueratosis, acantosis y espongirosis con un infiltrado inflamatorio linfocitario. La presencia de queratinocitos necróticos, la vacuolización de la capa basal y la presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio, pueden orientar hacia una etiología medicamentosa.

Eritema exudativo multiforme:

Enfermedad inflamatoria autolimitada con lesiones cutáneas características asociada con mucha frecuencia a cuadros infecciosos. Afecta a 1-6 casos/ millón

personas al año siendo más frecuente en varones jóvenes. El mecanismo de hipersensibilidad inmunológica implicado es el mediado por células o tipo IV.

Se caracteriza por lesiones cutáneas de varias morfologías (maculares, papulosas, edematosas o vesiculosas), simétricas localizadas en dorso de manos y pies y superficie extensora de extremidades. Es frecuente que aparezca en región palmoplantar siendo rara en el tronco y suele respetar cuero cabelludo y cara. Las lesiones no suelen ser muy pruriginosas y pueden desarrollar zonas concéntricas de diferente coloración produciendo las típicas lesiones en “diana”. Las lesiones desaparecen en 2-4 semanas sin dejar atrofia ni descamación dejando ligera hiperpigmentación postinflamatoria residual.

La biopsia cutánea muestra una dermatitis de interfase de tipo liquenoide con degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis, queratinocitos necróticos aislados o en pequeños grupos en la parte inferior de la epidermis y un infiltrado tenue linfocitario oscureciendo la unión dermoepidérmica ⁷⁸.

La etiología de este cuadro es normalmente infecciosa (Virus herpes simple y mycoplasma) ^{79,80} aunque también lo pueden producir fármacos ^{81,82}.

Fotodermatitis:

Respuesta cutánea anormal producida, desencadenada o agravada por exposición a la luz. ⁸³⁻⁸⁷. Este tipo de reacciones se pueden dividir en:

- Reacciones fototóxicas: Respuesta no inmunológica producida por un agente fototóxico y la radiación. Puede aparecer con la primera

exposición en todos los individuos expuestos a dosis altas y con radiación apropiada.

- Reacciones fotoalérgicas: Respuesta inmunológica (Tipo IV) en respuesta a un fotoalergeno, requiriendo sensibilización previa a la sustancia y mínima concentración de fotoalergeno.

La histología de las reacciones fotoalérgicas son similares a las dermatitis de contacto presentando en las primeras horas linfocitos perivasculares en dermis, posteriormente espongiosis y aumento de infiltrado de linfocitos en dermis y algunos en epidermis. Puede existir eosinófilos en dermis y epidermis y a las 24 horas basófilos. A las 24-48 horas de la reacción se evidencia un aumento de permeabilidad vascular con fibrina en dermis y a las 48-72 horas disminución de inflamación y macrófagos que limpian la zona.

Los fármacos que con mayor frecuencia producen este tipo de reacciones son los diuréticos tiazídicos, AINEs y fluorquinolonas⁸⁸⁻⁹⁰

Síndrome de Steven-Johnson (SJS):

Cuadro grave con una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes al año. El cuadro clínico comienza después de 1-3 semanas de la introducción del fármaco y se manifiesta con fiebre, cefalea, náuseas y artromialgias y a los 2-3 días aparece la afectación cutánea de forma rápida y muy extensa. Predomina en tronco y cara. Son máculas purpúricas sobre las que aparecen vesículas. Las zonas más oscuras son áreas de necrosis epidérmica. La confluencia de las vesículas produce un despegamiento cutáneo que afecta a menos de un 10% de la superficie corporal.

La afectación de mucosas es casi constante (90%) con lesiones erosivas costrosas y dolorosas en cualquier superficie mucosa. La mortalidad es del 10%⁹¹⁻⁹³.

Los fármacos asociados con mayor frecuencia son anticonvulsivantes, sulfamidas, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, alopurinol, aminopenicilinas y nevirapina⁹⁴⁻⁹⁷.

La biopsia cutánea demuestra una dermatitis de interfase de tipo degeneración vacuolar, con escaso infiltrado inflamatorio en la dermis superficial. En la hilera basal de la epidermis hay muchos queratinocitos necróticos y sin núcleo⁹⁸.

Necrolisis epidérmica tóxica (NET):

Cuadro infrecuente, fulminante y mortal. Se caracteriza por lesiones ampollosas flácidas que se extienden con la presión y confluyen provocando un despegamiento de la epidermis en sábana, dejando al descubierto una dermis eritematosa escaldada. También se afectan las mucosas. Tiene una mortalidad del 30%. La biopsia cutánea muestra necrosis de epidermis en todo su espesor con células con un citoplasma vacuolizado y sin núcleo. Se produce un despegamiento dermoepidérmico, mostrando una ampolla subepidérmica. Es característico la escasez o ausencia de infiltrado inflamatorio en dermis papilar. Los fármacos que con más frecuencia están implicados son los mismos que en el SJS.

Pustulosis exantemática generalizada:

Cuadro caracterizado por fiebre y exantema generalizado eritematoedematoso con múltiples pústulas estériles de pequeño tamaño. Pueden asociarse otras lesiones

cutáneas como púrpura, petequias, vesículas o ampollas. El cuadro es autolimitado y cede en menos de 15 días con descamación. El período de latencia es corto (1-2 días).

Los fármacos más frecuentes implicados son los antibióticos (B-Lactámicos, macrólidos, cotrimoxazol), diltiazem, carbamazepina, hidrocloroquina y antagonistas del calcio⁹⁹⁻¹⁰².

En la muestra anatomopatológica se observan pústulas subcorneales de asiento no folicular. Puede aparecer edema en dermis papilar y vasculitis leucocitoclástica en pequeños vasos de la dermis superficial¹⁰³.

Lesiones purpúricas:

Tipo de manifestación cutánea producida por extravasación sanguínea en la dermis como resultado de una trombocitopenia o de una lesión vascular.

La trombocitopenia inmunológica se produce por unión del fármaco a las plaquetas y puede estar mediada por inmunocomplejos y activación del complemento o con mayor frecuencia por citotoxicidad. Los fármacos más implicados son las heparinas, AINEs, quinina, clorotiazida, y cotrimoxazol.

Otro mecanismo es la lesión vascular por vasculitis leucocitoclástica produciendo la típica “púrpura palpable” de predominio en miembros inferiores. El cuadro desaparece en varias semanas dejando lesiones residuales.

Los fármacos más implicados son propiltiouracilo, hidralazina, alopurinol, cefaclor, minociclina, fenitoína y metotrexate.

La biopsia cutánea de la vasculitis leucocitoclástica muestra necrosis fibrinoide en la pared de capilares, vénulas y arteriolas y un infiltrado perivascular de neutrófilos que muestran leucocitoclasia.

REACCIONES SISTÉMICAS:

Anafilaxia:

Es una reacción alérgica sistémica de hipersensibilidad inmediata, mediada por anticuerpos IgE y producida por la liberación de mediadores proinflamatorios por los mastocitos y basófilos actuando sobre uno o más órganos dianas ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Los síntomas pueden oscilar desde un cuadro cutáneo hasta la obstrucción de la vía aérea superior e inferior con o sin colapso vascular. Se definen reacciones anafilactoides aquellas reacciones con clínica similar a la anafilaxia sin ser mediada por IgE.

Entre los desencadenantes más comunes están los fármacos, pudiendo ser también causantes alimentos, látex, anisakis simples, picaduras de himenópteros o ejercicio físico. En ocasiones no se pueden determinar ningún agente causal. Los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones anafilácticas son los antibióticos betaláctamicos ¹⁰⁷, antiinflamatorios no esteroideos, otros agentes ntnfecciosos no betalactámicos y medios de contraste radiológicos ¹⁰⁸.

Vasculitis por hipersensibilidad

Las manifestaciones clínicas consistente en fiebre, exantema generalizado, eosinofilia y síntomas propios de la afectación de cada órgano.

Pueden presentar exantema cutáneo maculopapuloso en extremidades (púrpura palpable) sin otra manifestación sistémica que desaparece tras la retirada del fármaco rápidamente. Puede existir también afectación de múltiples órganos siendo los más frecuentes la piel, el corazón, el hígado y el riñón ^{109,110}.

Los fármacos con los que se han descrito este tipo de reacción son el alopurinol, captopril, penicilina, fenitoína, sulfonamidas y tiazidas; aunque también están descritos otros fármacos ¹¹¹ con menor frecuencia.

La biopsia cutánea muestra necrosis fibrinoide en la pared de capilares, vénulas y arteriolas y un infiltrado perivascular de neutrófilos que muestran leucocitoclasia.

Enfermedad del suero

Enfermedad mediada por complejos inmunes (Tipo III según clasificación de Gell y Coombs), muy poco frecuente. Se caracteriza por fiebre, malestar general, erupción cutánea, edema de predominio facial, linfadenopatías y menos frecuentes artralgias, artritis, nefritis, neuropatías o vasculitis. El período de latencia es de 1-3 semanas de la introducción del fármaco, aunque puede aparecer antes en individuos previamente sensibilizados.

Los fármacos son la causa más frecuente de producción de este tipo de reacción. Se asocia a la administración de penicilinas y con menor frecuencia a sulfonamidas, hidantoínas, fenilbutazonas y tiazidas ^{112,113}.

No existen datos analíticos que apoyen el diagnóstico aunque se han descrito en algunos casos niveles bajos de complemento.

Síndrome de hipersensibilidad (Síndrome de Dress):

Enfermedad con una incidencia de 1/1.000-1/10.000 tratamientos ^{114,115}. Se caracteriza por fiebre, mialgias, artralgias, linfadenopatías, hepatitis, exantema y eosinofilia. Pueden afectarse otros órganos produciendo nefritis intersticial o infiltrados pulmonares. El período de latencia tras la introducción del fármaco es de 2-6 semanas y la resolución es lenta. Presenta una tasa de mortalidad del 10%.

Los fármacos más frecuentes implicados son anticonvulsivantes, sulfamidas, alopurinol ¹¹⁶ y sales de oro. Este cuadro clínico se ha asociado a tratamiento prolongados y continuos de fármacos y a la reactivación de distintos virus ¹¹⁷⁻¹²⁰ (Herpes humano tipo 6, Citomegalovirus y Ebstein-Barr).

En sangre periférica es característica la presencia de linfocitosis atípica. La biopsia de las lesiones muestra un infiltrado linfocitario denso, en dermis superficial y perivascular asociado a eosinófilos y edema en dermis. En ocasiones el infiltrado linfocitario contiene células atípicas ¹²¹.

Se tendrán en cuenta para su diagnóstico los fármacos utilizados hasta 1 mes antes, las comorbilidades, la historia personal y familiar de alergia a fármacos y atopia

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS REALIZADOS SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS:

Allain ¹²² en el año 1983 realiza un estudio prospectivo sobre reacciones adversas cutáneas a fármacos durante 12 meses en 550 pacientes hospitalizados. Obtiene una incidencia acumulada de 5,6% (30 reacciones). Los tipos de reacciones que observa las describe como eritrodermia o erupción alérgica. Existe un caso de fallecimiento y los fármacos implicados (se desconoce porcentaje) son AINEs, fármacos cardiovasculares y antibióticos

Bigby ²² en el año 1986 realiza un estudio utilizando datos recogidos en el “**Boston Collaborative Drug Surveillance Program**” del cual recoge información sobre reacciones adversas cutáneas a fármacos durante 44 meses en 15.438 pacientes hospitalizados. Obtiene una incidencia acumulada del 2,2 % (347 reacciones). En un 95% de los casos el tipo de reacción que presentan los pacientes es un exantema morbiliforme y en un 5% urticaria generalizada. Los fármacos implicados en las reacciones son: Amoxicilina 5,1%, ampicilina 4,5%, penicilina 4,5%, cefalosporinas 1,5%, cotrimoxazol 3,7%, y gentamicina en un 1%.

Classen¹²³ en el año 1991 realiza un estudio prospectivo sobre reacciones adversas a fármacos durante 18 meses en un total de 36.653 pacientes hospitalizados. La incidencia obtenida es de un 1,8% (731 reacciones). En un 32,7% la reacción adversa que presentaron los pacientes fue de causa alérgica. No se informa sobre los fármacos implicados

Rademaker¹²⁴ en el año 1995 realiza un estudio prospectivo sobre reacciones adversas cutáneas a fármacos durante 6 meses. Evaluó un total de 60 pacientes que durante ese tiempo habían presentado una reacción adversa a fármacos. Se obtuvieron 31 reacciones tipo B alérgicas-inmunológicas (27 reacciones alérgicas sistémicas y 4 casos de dermatitis de contacto). Los fármacos implicados (se desconoce porcentajes de distribución) fueron penicilina, furosemida, prednisona, alopurinol y carbamazepina.

Hunziker¹²⁵ en el año 1997 realiza un estudio prospectivo multicéntrico durante 19 años (1974-1993) sobre reacciones adversas cutáneas a fármacos en un total de 48.005 pacientes hospitalizados. Las reacciones cutáneas se identificaban en un primer momento por el médico responsable de cada paciente y posteriormente por el equipo hospitalario de monitorización de fármacos. Se excluyeron las reacciones a transfusiones sanguíneas y las reacciones donde había más de un fármaco implicado

Se observaron un total de 1.308 reacciones alérgicas. En un 91,2% el tipo de reacción fue exantema maculopapular, un 5,9 % presentaron urticaria generalizada, 1,4 % desarrollaron vasculitis, 0,38% presentaron eritema

multiforme, y un 0,45% presentó varios tipos de reacciones. Los fármacos que con mayor frecuencia estuvieron implicados en estas reacciones fueron penicilina en un 8%, cotrimoxazol en un 2,8% y cefalosporinas en un 1,9% y la mayoría de las reacciones se produjeron de forma inmediata, es decir en menos de 1 hora desde la última administración del fármaco.

Sharma¹²⁶ en el año 2001 realiza un estudio prospectivo durante 6 años sobre reacciones adversas cutáneas a fármacos. El 59,6% eran varones y el 40,4% mujeres. El rango de edad en el que mayor número de reacciones se observó fue entre 21-40 años (50,4%). Se objetivaron 500 reacciones y 10 de ellas evolucionaron a la muerte por TEN. Un 34,6% desarrollaron exantema maculopapular, un 14% presentó urticaria generalizada y un 30% presentó varios tipos de reacciones. Los fármacos que con mayor frecuencia estuvieron implicados fueron antibióticos en un 42,6% (siendo los más frecuentes las penicilinas y sulfamidas) y anticonvulsivantes en un 22,2% (siendo el más frecuente la fenitoína).

Thong⁴⁰ en el año 2002 realiza un estudio prospectivo obteniendo los datos a través de un sistema de registro electrónico. Se creó una base de datos electrónica donde se iban añadiendo todos los casos de reacciones adversas a fármacos. En esta base de datos se iban incluyendo tanto las reacciones adversas a fármacos que ocasionaban el ingreso como las reacciones adversas producidas durante el ingreso. Dicho autor evaluó durante 2 años reacciones alérgicas a fármacos, cutáneas y sistémicas en un total de 90.910 ingresos. Obtuvo un total de 210

reacciones alérgicas, de las cuales un 5,2 % fueron reacciones graves (SJS 3,3%, TEN 1,4% y dermatitis exfoliativa generalizada (GED) 0,5%) y cuatro de estas reacciones evolucionaron a la muerte. En un 95,7% los pacientes presentaron reacciones cutáneas (62,7% exantema maculopapular y 17,9% urticaria). En un 30% presentaron reacciones sistémicas (52,4% alteración hepática, 44,4% fiebre y en un 27% alteraciones hematológicas).

La media de edad fue de $54,2 \pm 18,9$ años. Predominaron las mujeres 56,7% frente a los hombres 43,3%. Los fármacos implicados más frecuentes fueron los antibióticos (β -Lactámicos) y los antiepilépticos. Ambos grupos formaron el 75% de todas las reacciones alérgicas. La incidencia de reacciones alérgicas a fármacos en pacientes hospitalizados es de 4,20 por 1000 y la mortalidad atribuible a alergia a fármacos de 0,09 por 1000 hospitalizaciones

Fiszenson-Albala¹²⁷ en el año 2003 realiza un estudio prospectivo durante 6 meses. De 13.294 hospitalizaciones, obtuvo 48 casos de reacciones alérgicas a fármacos (3,6 por 1000). Dichas reacciones fueron más frecuentes en hombres (52%). El tipo de reacción que presentaron fue en un 57% de los casos exantema, 16% urticaria, 8% vasculitis y en un 20% desarrollaron una reacción grave (10% Síndrome de Hipersensibilidad, 8% eritrodermia y en un 2% TEN y SJS). Los fármacos que con mayor frecuencia produjeron una reacción alérgica fueron los antibióticos en un 55% y dentro de ellos los β -Lactámicos fueron los más frecuentes (23%.)

Hernández-Salazar¹²⁸ en el año 2006 realiza un estudio prospectivo de cohortes durante 10 meses. De un total de 4785 pacientes ingresados, 35 pacientes presentaron una reacción cutánea adversa a fármacos (0,7%). El tipo de reacción adversa que presentaron fue: Exantema morbiliforme (51,2%), urticaria generalizada (12,2%), eritema multiforme (4,9%) y en 8,5% presentaron pustulosis exantemática, mientras que 6 pacientes presentaron reacciones graves. Las reacciones cutáneas fueron más frecuentes en mujeres. El 80,5% no tenían historia previa de alergia a fármacos. Los fármacos que con más frecuencia presentaron reacciones alérgicas fueron antibióticos (Amoxicilina-clavulánico, Anfotericina B) y metamizol

Danza¹²⁹ en el año 2010 realiza un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo durante 1 año. Se incluyeron pacientes hospitalizados con sospecha de reacción adversa a fármacos durante la hospitalización o constituyendo el motivo de ingreso hospitalario. De un total de 7876 pacientes hospitalizados se identificaron 17 casos de RAM (11 pacientes presentaron la reacción durante el ingreso, los 6 restantes fue el motivo de ingreso); Por tanto se estimó una incidencia de RAM de 2,2/1000 pacientes hospitalizados. Los medicamentos implicados fueron anti infecciosos de uso sistémico en 9 pacientes, hipouricemiantes en 4 pacientes, anticonvulsivantes en 3 pacientes y 1 paciente presentó reacción con insulina aspártica. El medicamento más frecuentemente involucrado fue ampicilina-sulbactam (n=5) seguido de alopurinol (n=4). En cuanto a las RAM cutáneas presentadas, 12 pacientes presentaron exantema morbiliforme, 4 pacientes síndrome de DRESS y 1 paciente presentó SJS.

Wang Fang¹³⁰ en el año 2012 realiza un estudio retrospectivo de 8 años de duración. De un total de 364.636 pacientes ingresados obtiene 524 casos lo que supone 1,4/1000 pacientes. Los fármacos implicados fueron cefalosporinas 14,8%, penicilinas 6,9%, fluorquinolonas 3%, macrolidos 3%, sulfonamidas 2,5%, alopurinol 16,3%, carbamacepina 9,4%, medicina tradicional china (TCM) 12,8% y AINEs 9,4%. Las reacciones presentadas fueron eritema multiforme en un 27,4%, erupción exantemática en un 25%, urticaria 10%, exantema fijo medicamentoso 2,4%, SJS 20,2%, TEN 10,6%, dermatitis exfoliativa 3,4%, DRESS 1%.

Turk¹³¹ en el año 2013 realiza un estudio retrospectivo de 5 años de duración. De 2801 pacientes ingresados observa 94 pacientes (3,3%) con reacciones adversas a fármacos. Los fármacos implicados fueron antibióticos en un 24,5%, AINEs 22,4%, anticonvulsivantes en un 13,8%, antihipertensivos en un 8,5%, paracetamol con o sin pseudoefedrina o fenilefrina en un 6,4%, contrastes intravenosos 3,2%, terbinafina 2,1%, agentes biológicos 2,1% y otros fármacos en un 17%. El tipo de reacción más frecuente fue el exantema morbiliforme 59,6%, seguido de eritrodermia 6,4%, sd DRESS 6,4%, reacción liquenoide 5,3%, urticaria-angioedema 4,3%, exantema pustuloso 4,3%, vasculitis inducida por fármacos 3,2%, psoriasis por fármacos 2,1%, SJS-NET 2,1%, reacción psoriasiforme 2,1%, y en 1% cada una de otras manifestaciones (exantema fijo, eritema multiforme, reacción bullosa, paniculitis) En la tabla 3 se resumen las características más importantes de los estudios comentados.

Autores	Año	Estudio	Duración	Nº pacientes	Incidencia acumulada	Reacciones	Fármacos implicados
Allain ¹²²	1983	Prospectivo	12 meses	550	5,6%	Erupción alérgica Eritrodermia	AINEs Antibióticos Fármacos cardiovasculares
Bigby ²²	1986	Prospectivo	44 meses	15.438	2,2%	Exantema 95% Urticaria 5%	Amoxicilina 5,1% Ampicilina 4,5% Penicilina 4,5% Cefalosporinas 1,5% Cotrimoxazol 3,7% Gentamicina 1%
Classen ¹²³	1991	Prospectivo	18 meses	36.653	1,8%	Reacciones alérgicas 32,7%	No descritos
Rademaker ¹²⁴	1995	Prospectivo	6 meses	60	--	Sistémicas 27 D. Contacto 4	Penicilina furosemida, prednisona alopurinol carbamacepina
Hunziker ¹²⁵	1997	Prospectivo	19 años	48.005	2,7%	Exantema 91,2% Urticaria 5,9% Vasculitis 1,4% Eritema multiforme 0,38% Varios 0,45%	Penicilina 8% Cefalosporinas 1,9% Cotrimoxazol 2,8%
Sharma ¹²⁶	2001	Prospectivo	6 años	500	--	Exantema 34,6% Urticaria 14% Varios 30%	Antibióticos 42,6% (penicilina y sulfamidas) Anticonvulsivantes 22,2% (Fenitoina)

Autores	Año	Estudio	Duración	Nº pacientes	Incidencia acumulada	Reacciones	Fármacos implicados
Thong⁴⁰	2002	Prospectivo	2 años	90910	0,42%	- R graves 5,2% (SJS 3,3%, NET 1,4%, GED 0,5%) - R cutáneas 95,7% (Exantema 62,7% Urticaria 17,9%) - R sistémicas 30% (Alt hepática 52,4% fiebre 44,4% alt hematológica 27%)	Antibióticos β-Lactámicos Anticonvulsivantes
Fizzenon-Albala¹²⁷	2003	Prospectivo	6 meses	13.294	0,36%	Exantema 57% Urticaria 16% Vasculitis 8% R graves 20% (Sd Dress 10% Eritrodermia 8% SJS/NET 2%)	Antibióticos 55% (β-Lactámicos 23%)
Hernández-Salazar	2006	Prospectivo	10 meses	4785	0,7%	Exantema 51% Urticaria 12,2% Eritema multiforme 4,9% Pustulosis 8,5%	Amoxicilina-clav Anfotericina B Metamizol
Danza¹²⁹	2010	Prospectivo	12 meses	7876	0,22%	Exantema 70% SD Dress 23% SJS 5%	Anti infecciosos 52% Hipouricemiantes 23% Anticonvulsivantes 17% Insulina aspártica 5%

Autores	Año	Estudio	Duración	Nº pacientes	Incidencia acumulada	Reacciones	Fármacos implicados
Wang Fang ¹³⁰	2012	Retrospectivo	8 años	364.636	0,14%	Eritema multiforme 27% Exantema 25% Urticaria 10,1% Exantema fijo 2,4% SJS 20,2% NET 10,6% Dermatitis exfoliativa 3,4% Sd Dress 1%	Cefalosporinas 14,8% Penicilinas 6,9% Fuorquinolonas 3% Macrolidos 3% Sulfamidas 2,5% Alopurinol 16,3% Carbamacepina 9,4% TCM 12,8% AINES 9,4%
Turk ¹³¹	2013	Retrospectivo	5 años	2801	3,3%	Exantema morbiliforme 59,6% Eritrodermia 6,4% Sd Dress 6,4% Reacción liquenoide 5,3% Urticaria-AE 4,3% Pustulosis 4,3% Vasculitis 3,2% Psoriasis 2,1% SJS-NET 2,1% Reacción psoriasiforme 2,1 % Exantema fijo 1% Eritema multiforme 1% Reacción bullosa 1% Paniculitis 1%	Antibióticos 24,5% AINES 22,4% Anticonvulsivantes 13,8% Antihipertensivos 8,5% Paracetamol+/- pseudo 6,4% Contrastes 3,2% Terbinafina 2,1% Agentes biológicos 2,1% Otros 17%

Tabla 3. Características más importantes de los estudios sobre las reacciones inmunológicas a medicamentos en pacientes hospitalizados

Resumiendo, los datos más importantes de las series enunciadas serían los siguientes

- La mayoría de los estudios aportan una incidencia acumulada de reacciones adversas a fármacos similar, en torno al 2-5%, aunque hay también incidencias acumuladas de 0,14-0,7%.
- En las series de los últimos 10 años, parece observarse una menor incidencia acumulada que las series de hace 10-20 años excepto en el último estudio de Turk¹³¹ donde obtienen una incidencia del 3,3%
- Los diseños de los estudios seleccionados son todos prospectivos excepto los más recientes que son retrospectivos
- En todos los estudios los fármacos que con mayor frecuencia producen las reacciones alérgicas son los antibióticos, y dentro de ellos los β -Lactámicos son los más frecuentes. También los anticonvulsivantes ocasionan gran número de reacciones alérgicas, siendo los responsables en muchas ocasiones de reacciones graves como la TEN y SJS con una elevada mortalidad
- Dentro de las manifestaciones clínicas las reacciones cutáneas son las más frecuentes. El exantema maculopapular es la entidad que aparece siempre como la causa más frecuente, aunque también es frecuente la urticaria, angioedema, vasculitis y exantemas especiales como el eritema multiforme, reacción de fotosensibilidad y erupción acneiforme. Existen también manifestaciones sistémicas, como fiebre, hepatitis y alteraciones hematológicas que hay que tener en cuenta. Los anticonvulsivantes son los

fármacos que con mayor frecuencia producen estas manifestaciones sistémicas.

DEBILIDADES O PREGUNTAS NO RESPONDIDAS EN LOS ESTUDIOS

- El tiempo de reclutamiento de pacientes en todos los trabajos es menor de 6 años, excepto el estudio multicéntrico de Hunziker de 19 años y el estudio de Fang Wang de 8 años
- Las características de los pacientes estudiados que pueden comportarse como factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones no se estudia en la mayoría de los estudios. Sólo en algunos estudios ⁴⁰ evalúan antecedentes personales y familiares de enfermedades atópicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. En otros estudios ¹²⁷ se tienen en cuenta otras características de los pacientes como VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana), enfermedades del tejido conectivo y hepatitis viral/autoinmune
- No existe un algoritmo/criterios diagnóstico/s uniformes para todas las reacciones, resultando en muchas ocasiones el diagnóstico solamente probable o posible. Se echa a faltar en las series además de la valoración de las reacciones por un especialista otros tipos de exploraciones, como biopsia cutánea, pruebas epicutaneas, fotoparches , estudios in vitro... para confirmar el diagnóstico

- Sólo en algunos estudios ^{124,125} los autores describen la dinámica de la reacción, es decir, el momento durante el ingreso en que aparece la clínica, el número de dosis recibida de los fármacos antes de aparecer la reacción, el período de latencia entre la última dosis administrada y el comienzo del cuadro, la duración de la clínica, el manejo de la reacción y el número de días que supone la estancia.
- Ninguno de los estudios informan sobre la recurrencia de estos episodios en el mismo paciente
- En todos los estudios los autores describen un número bajo de reacciones, entre 300-500 y solamente en unos de ellos¹²⁵ hablan de 1300 reacciones. Quizás el problema más importante del número bajo de reacciones es que para reacciones no frecuentes es posible no hallar casos, y que las incidencias tengan una amplia variación debido a un pequeño tamaño de muestra que parece estar siempre alrededor de los 10.000-20.000 ingresos
- En la mayoría de los estudios el primer cribaje de las reacciones adversas no las hacía ningún especialista, y sólo en algunos de ellos eran supervisadas por alergólogos/dermatólogos para confirmar el diagnóstico
- No se informa sobre otros medicamentos implicados que podrían estar actuando como factores de confusión o como interacción necesaria para la producción de reacciones.

- No hemos encontrado estudios españoles que traten sobre reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Muchas conclusiones que sacan estos estudios no deben aplicarse de manera mecánica a nuestro país, ya que la frecuencia de fármacos utilizados puede ser diferente y dependiendo de las características de los pacientes (nivel socioeconómico, enfermedades concomitantes, inmunodeficiencias...) es posible que la presentación de las reacciones pueda ser distinta

En **resumen** se puede concluir que aunque haya estudios epidemiológicos sobre reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados, muchos de ellos tienen un tiempo de reclutamiento corto, los diagnósticos son muchas veces solamente probables o no claramente expresados los criterios de su definición, y no se tienen en cuenta enfermedades concomitantes como atopia, inmunodeficiencias, historia previa de alergia a fármacos, enfermedades oncológicas, infecciosas o reumatológicas, ni los criterios para asumir cual es el agente responsable, ni las interacciones de la toma de varios medicamentos, o si es una recurrencia de otra reacción similar

Por todo ello, **nos planteamos un estudio** de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos

- sea suficientemente grande para poder obtener incidencias con intervalos de confianza pequeños

- que explore la presencia de posibles factores de riesgo, edad, sexo, enfermedades asociadas y servicios clínicos donde suceden.
- que podamos explorar la recurrencia de estos episodios en un mismo paciente.
- que explore la dinámica de la reacción y la relación con los múltiples medicamentos utilizados en un paciente hospitalizado (situación habitual durante el ingreso) .
- en donde se utilice algoritmos/criterios claros sobre como asumir el diagnóstico de un determinado síndrome, que esté basado en los criterios internacionales más rigurosos sobre diagnóstico de la enfermedad.
- con algoritmos también claros sobre como establecer claramente la relación entre un determinado síndrome y su causa más probable
- un estudio que recoja la valoración hecha por alergólogos/dermatólogos realizada sobre dicha reacción.

Finalmente, informar que el estudio que sustenta esta tesis fue financiado por la Fundación de la Sociedad de Alergia e Inmunología Clínica (convocatoria 2011)

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

- Determinar la **incidencia global, la incidencia de los grandes síndromes** de hipersensibilidad medicamentosa de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón durante los años 1999-2007
- Determinar los **factores de riesgo** que condicionan las reacciones alérgicas a fármacos (edad, sexo, antecedentes de atopia, fármacos utilizados y regímenes terapéuticos múltiples, enfermedades concomitantes agrupadas por grandes sistemas u órgano) que podrían aumentar la frecuencia de las reacciones

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar cuáles son los tipos de reacción alérgica/inmunológica más frecuentes que presentan los pacientes y el grado de severidad.
- Describir los momentos críticos en el tiempo de aparición de estos episodios según los días de ingreso.
- Determinar cual es la recurrencia de estos episodios en el mismo paciente

MATERIAL Y METODOS

HIPOTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS CONCEPTUALES

Hipótesis principales

- Los fármacos tienen diferentes riesgos de producir reacciones de hipersensibilidad, lo que condiciona diferentes incidencias.

Hipótesis secundarias

- Diversos factores como la edad, sexo, duración o días de ingreso, enfermedades y medicación concomitante pueden influir en la aparición de reacciones alérgicas a fármacos, así como en el tipo de reacción y grado de severidad

Hipótesis nula

No hay diferencia en la incidencia de reacciones alérgicas a fármacos según el fármaco utilizado

DISEÑO GLOBAL DEL ESTUDIO

Se trata de un **estudio epidemiológico observacional de casos-contróles anidado en un cohorte y de carácter retrospectivo** que analiza la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón durante los años 1999 a 2007.

Se investigó en el estudio la **incidencia global y la incidencia de cada subtipo** de hipersensibilidad medicamentosa. Además se analizó, así mismo, los factores de riesgo que condicionan la aparición de estas reacciones, así como el grado de severidad de estas.

El estudio de casos-contróles anidado en una cohorte se define¹³² como un estudio de casos y controles dentro de una cohorte definida. Este tipo de estudios también son conocidos como diseños híbridos o ambidireccionales al influir en ellos algunos de los rasgos presentes en los diseños de cohorte y en los de casos y controles. La selección de los pacientes se lleva a cabo con un enfoque propio de los estudios de casos y controles, aunque se verifica dentro de una cohorte bien definida (Figura 1).

El grupo de casos del estudio se obtuvo de los pacientes en los que se produjo las reacciones de hipersensibilidad a fármacos tal como se definió en el estudio (mirar en la sección definiciones del estudio y selección de casos) en la cohorte definida por los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón durante los años 1999-2007. Para la selección de **contróles** se tomó una muestra aleatoria de la cohorte total. Este tipo de selección de controles trae como consecuencia que algunos casos que surgen durante el seguimiento ocurren entre los miembros seleccionados para integrar las muestras de ambos grupos, los casos y los controles, lo que se controla con el análisis estadístico realizando la técnica multivariante correspondiente

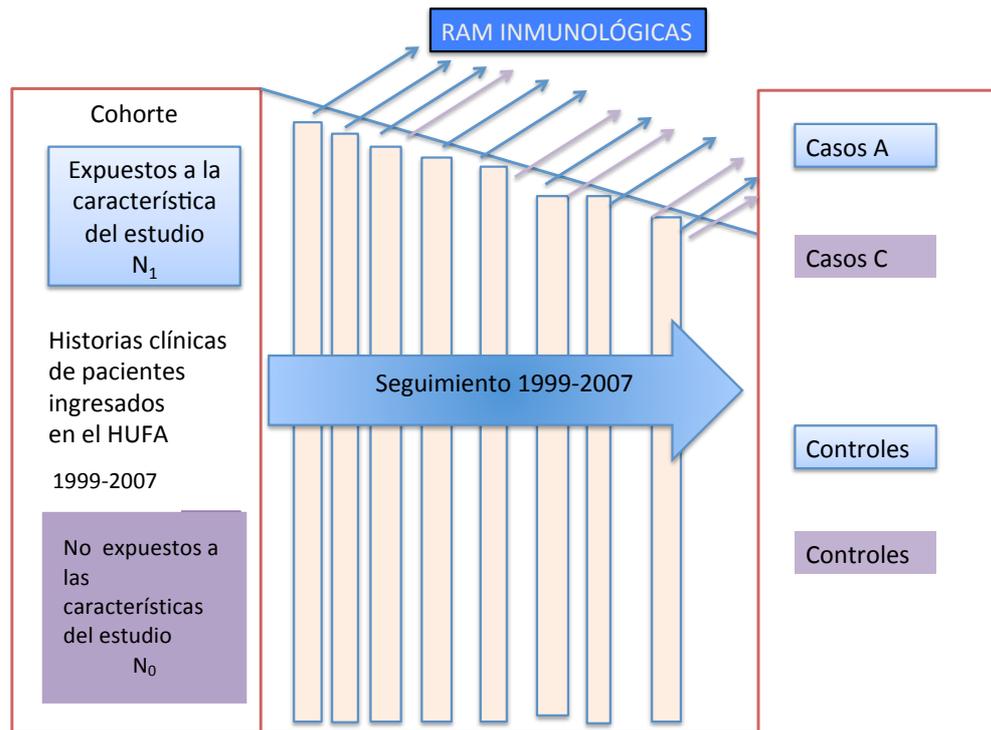


Figura 1. Diseño del estudio, según las características de un estudio de casos-controles anidado en la cohorte de pacientes ingresados del HUFA 1999-2007

DEFINICION Y CRITERIOS PARA ESTABLECER LOS CASOS DEL ESTUDIO

FILOSOFIA GLOBAL PARA ESTABLECER LOS CASOS

Se define una reacción de hipersensibilidad cuando existe un mecanismo inmunológico implicado. La presencia de lesiones cutáneas en un paciente que está tomando medicamentos, es sugerente de reacciones medicamentosas inmunológicas. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia en las reacciones adversas por fármacos.

Así para nuestro estudio **se establecieron** como reacciones alérgicas o inmunológicas a fármacos cuando había una historia clínica sugerente (secuencia temporal razonable tras administración del fármaco, patrón conocido de respuesta con un fármaco sospechoso, mejoría clínica tras la suspensión del fármaco o reaparición de la clínica tras la reexposición) y una exploración física compatible, siempre y cuando fueron confirmadas por un alergólogo/dermatólogo.

También sirvió para establecer casos, aquellos episodios con una historia clínica sugerente que se reprodujeron mediante exposición controlada. Apoyó también el diagnóstico la existencia de pruebas complementarias positivas como pruebas cutáneas, tests positivos in vitro, aunque su negatividad no descartó el diagnóstico si la valoración clínica era suficiente

Los tipos de reacciones alérgicas se agruparon según la clasificación de la tabla 2 y sus criterios, están incluidos en el anexo 1. Los Síndromes hematológicos, Síndromes hepáticos, Síndromes renales, Síndromes de tejido linfoide, Síndromes cardiacos y síndromes neurológicos, producidos por medicamentos por causas inmunológicas, no fueron parte de este estudio, fundamentalmente por 2 razones: todas esas enfermedades no suelen formar parte del acervo de conocimiento y metodológico de la especialidad de Alergia y para hacer no inabarcable el estudio añadiendo más códigos del CIE-9 a la búsqueda y su consiguiente infinidad de casos posibles.

Los criterios de inclusión de los casos de hipersensibilidad fueron si se cumplía alguno de los siguientes criterios:

- Reacción alérgica a fármacos producida durante el ingreso.
- Cuadros pseudoalérgicos en donde se evidencian cuadros clínicos idénticos a aquellos descritos como reacciones de hipersensibilidad, pero la causa no es inmunológica, no se han demostrado anticuerpos ni células que sean específicos contra una molécula, pero si intervienen células efectoras también implicadas en las reacciones inmunológicas: por ejemplo urticaria por AINES, anafilaxia por contraste iodados.
- Reproducción de la reacción alérgica o pseudoalérgica con exposición controlada

Criterios de exclusión, a su vez fueron:

- Efectos secundarios y colaterales de fármacos que producen reacciones adversas de causa no inmunológica. La relación es imposible de detallar en este proyecto, pero a título de ejemplo (reacciones de tipo A): Prurito crónico, reacción adversa a fármacos no sugerente de reacción alérgica como alopecia en relación con quimioterápicos, lipodistrofia relacionada con antirretrovirales, atrofia relacionada con administración de corticoides...
- Exantemas de causas no medicamentosas: Ninguna reacción es específica de un fármaco determinado y se pueden confundir con reacciones cutáneas de otras etiologías, especialmente infecciosas. En general si hubo un

medicamento previo a la aparición del exantema se consideró a aquel como responsable.

- Casos de reacciones de hipersensibilidad medicamentosa sucedidas fuera del hospital y que han precisado ingreso hospitalario por su severidad

ALGORITMOS DEL ESTUDIO

Todos estos puntos o aspectos de la sección anterior están recogidos en varios cuestionarios ó algoritmos. En nuestro estudio **utilizamos 2 algoritmos** para poder establecer una escala semicuantitativa que ayude a establecer el nivel de certidumbre que un determinado paciente tuvo una reacción adversa inmunológica. El primero fue el de **Karsch** y cols ^{133,134} los cuales han determinado diferentes categorías de relación causa efecto entre el fármaco y la reacción, utilizando los siguientes criterios:

- **Relación definitiva** se considera cuando presentan una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco, el fármaco se puede determinar en sangre o tejidos y mejoran al suspender el fármaco y reaparece la clínica al introducirlo de nuevo.
- **Relación probable** se considera cuando siguen una secuencia temporal razonable, siguen un patrón de respuesta conocido, mejora la clínica al suspender el fármaco y no se puede explicar por la situación clínica del paciente
- **Relación posible** se considera cuando siguen una secuencia temporal razonable, siguen una patrón de respuesta conocido pero puede

haberse producido por la enfermedad del paciente o por otros tratamientos administrados

- **Relación condicional** se considera cuando siguen una secuencia temporal razonable, no siguen un patrón de respuesta conocido pero no puede explicarse por la enfermedad del paciente.
- **Relación dudosa** se considera cuando la reacción no cumple cualquiera de los criterios anteriormente citados

El otro algoritmo utilizado fue el proporcionado por un **score de probabilidades de reacciones adversas a fármacos (APS)** (Tabla 4) basado en un cuestionario de 10 preguntas que analiza varios componentes relacionados con la clínica y diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, para ayudar a establecer una relación causal entre un fármaco y una reacción adversa ¹³⁴. Este algoritmo muestra una correlación modesta por el test de Spearman de $r_{ho}=0,45$, $p<0,0001$ y una concordancia $\kappa=0,48$ con métodos bayesianos para establecer que un medicamento ha causado una reacción adversa (BARDI), cuando se eligió un punto de corte de al menos el 50% para el BARDI y de 5 para el APS. También este algoritmo tiene una correlación entre observadores para el propio APS de $r=0,79$ ($p <0,0001$). Para establecer un episodio como evento o caso se estableció que se tenía que llegar a un resultado de 5 o superior.

CUESTIONARIO	
1- ¿Existen informes previos de esta reacción?	Si +1 No 0 No se sabe 0
2- ¿La reacción adversa apareció después de la administración del fármaco sospechoso?	Si +2 No -1 No se sabe 0
3- ¿La reacción adversa mejoró al quitar el fármaco sospechoso o al administrar el antagonista específico?	Si +1 No 0 No se sabe 0
4- ¿La reacción adversa apareció de nuevo al reintroducir el fármaco?	Si +2 No -1 No se sabe 0
5- ¿Existen causas alternativas (diferentes a fármacos) responsables de la reacción?	Si -1 No +2 No se sabe 0
6- ¿La reacción reaparece al administrar placebo?	Si -1 No +1 No se sabe 0
7- ¿El fármaco determinado en sangre o en otros fluidos fue detectado a concentraciones tóxicas?	Si +1 No 0 No se sabe 0
8- ¿La reacción era más severa al aumentar la dosis del fármaco o menos al disminuir la dosis?	Si +1 No 0 No se sabe 0
9- ¿Los pacientes han tenido alguna reacción similar al mismo fármaco o similares en exposiciones previas?	Si +1 No 0 No se sabe 0
10- ¿La reacción adversa ha sido confirmada de forma objetiva?	Si +1 No 0 No se sabe 0

Tabla 4. Score de probabilidades de reacciones adversas a fármacos (APS) basado en un cuestionario de 10 preguntas que analiza varios componentes para ayudar a establecer una relación causal entre un fármaco y una reacción adversa

PROCEDENCIAS O EXTRACCIÓN DE LOS CASOS DEL ESTUDIO

Los casos del estudio son pacientes que han presentado una reacción alérgica o inmunológica a fármacos entre los pacientes hospitalizados durante los años 1999 a 2007 en el HUFA, Estos pacientes se seleccionaron del **CMBD** (conjunto mínimo básico de datos) del hospital, que como es sabido recoge todos los diagnósticos al alta, codificados según el CIE-9-MC (Código Internacional de Enfermedades de la OMS, Modificación Clínica; Edición 9).

En un **estudio previo** ¹³⁵ nuestro grupo ha demostrado, en el caso de la anafilaxia por medicamentos, que eligiendo una selección de códigos de manera amplia, que recojan conceptos como hipersensibilidad, reacciones adversas a medicamentos, síntomas de la enfermedad en cuestión, y códigos específicos de la enfermedad que se está investigando, esta estrategia obtuvo una sensibilidad del 89% para detectar los casos de anafilaxia en un estudio piloto hecho sobre 2800 pacientes.

Por ello a la hora de determinar la **sensibilidad de la estrategia** utilizada se seleccionaron una serie de códigos relacionados con reacciones alérgicas o inmunológicas a fármacos según el CIE-9-MC (Código Internacional de Enfermedades de la OMS; Edición 9) . Estos códigos son presentados en la tabla 5.

Se realizó un estudio piloto donde se compararon el número de pacientes que presentaron una reacción alérgica o inmunológica a fármacos encontrados a través

de los códigos seleccionados según el CIE-9 durante los meses de Agosto 2003 y Marzo 2004 (elegidos de forma aleatoria) con el Gold Standard de búsqueda exhaustiva de casos de reacciones alérgicas-inmunológicas, entre todos los pacientes hospitalizados durante los mismos meses.

De un total de 2869 ingresos, que se produjeron en estos meses, por la búsqueda exhaustiva se encontraron 13 casos, mientras que con los códigos del CMBD se encontraron 11 casos, lo que arroja una sensibilidad de la estrategia del 84,62% (IC 95% 54,55-98,07% según una distribución binomial)

Aplicando los códigos referidos del CIE-9-MC a la muestra total de altas sucedidas en el HUFA entre 1999 a 2007 encontramos 29.262 ingresos con dichos códigos entre los 143.577 ingresos producidos durante esos años. Estos 29262 ingresos pudieron agruparse en 3 grupos según la presencia de unos códigos u otros : Reacciones adversas inmunológicas (1888 ingresos), historia personal de alergia a medicamentos (16094 ingresos) y reacciones adversas medicamentosas (13168 ingresos) (Tabla 5). En otro estudio piloto, se estudió la rentabilidad de los códigos usados basándose en estas 3 agrupaciones, en 3000 ingresos elegidos aleatoriamente. Como consecuencia del estudio observamos que (Figura 2):

- En el grupo de **RAM inmunológicas** se necesitaba aproximadamente 3 ingresos codificados como reacciones inmunológicas medicamentosas para conseguir 1 verdadero caso, por lo que se decidió comprobar la existencia de casos en todos los ingresos de este grupo. De este grupo de ingresos se extrajeron 276 casos. En la muestra total de 143.577 ingresos

el valor predictivo positivo para este grupo de códigos fue de 14,62% (IC 95% 13,05%-16,29%)

- En el caso de las **reacciones adversas a medicamentos** comprobamos que de los 3000 ingresos estudiados, un 0,56% con estos códigos eran casos; por lo que estimamos que 1300 ingresos de los aproximadamente 13168 ingresos con estos códigos diagnósticos en la serie total (aproximadamente un 10%), conseguirían una precisión del 0,38% con un 95% de intervalo de confianza. Por ello se seleccionaron 1300 ingresos con estos códigos de forma aleatoria en la muestra total con los códigos de reacciones adversas inmunológicas, lo que detectó la presencia de 8 casos más, que extrapolados a la muestra total aportó 81 casos al estudio de incidencias.

El valor predictivo positivo para este grupo de códigos calculado en estos 1300 ingresos fue de 1,37% (IC 95% 0,6%-2,72%)

- En el caso de los ingresos con **historias personales de alergia a medicamentos** en esos 3000 ingresos no conseguimos ningún caso. En estos 3000 ingresos había 350 pacientes con estos códigos. Si con estos datos estimábamos encontrar 0,001% de casos entre la muestra total de 150.000 ingresos la fiabilidad es de 0,033% con un 95% de intervalo de confianza. Incluso si la fiabilidad fuese menor (2,5%) solo encontraríamos 1 caso en la muestra total. Por ello no se utilizaron estos códigos para buscar casos.

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
	CODIGOS RELACIONADOS CON REACCIONES ADVERSAS INMUNOLOGICAS
287.0	Púrpura alérgica
373.32	Dermatitis alérgica y por contacto del párpado
374.82	Edema de párpado
478.81	Reacción de hipersensibilidad tracto respiratorio superior no específica
692.3	Dermatitis por fármacos tópicos
693.0	Dermatitis por fármacos y medicinas
695.1	Eritema multiforme
695.89	Otras enfermedades eritematosas específica NCOC
695.9	Enfermedad eritematosa no especificada
698.8	Otras enfermedades pruriginosas especificadas
698.9	Enfermedad pruriginosa no especificada
708.0	Urticaria alérgica
708.8	Otra urticaria especificada
708.9	Urticaria no especificada
782.1	Exantema y otra erupción cutánea neom
782.3	Edema
782.62	Rubor
785.50	Shock no especificado
785.59	Otro shock sin traumatismo
995.0	Otro shock anafiláctico
995.1	Edema angioneurótico
995.2	Efecto adverso neom de fármaco/sust medicamentosa/sust biológica
995.3	Alergia sin especificar
995.4	Shock debido a anestesia
995.7	Otros efectos adversos especificados no clasificados bajo otros conceptos
995.89	Otro efecto adverso especificado
998	Shock postoperatorio por complicación de procedimiento
999.4	Shock anafiláctico debido a sueros
999.5	Otra reacción a sueros
999.8	Otra reacción a transfusión

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
	CODIGOS RELACIONADOS CON REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE CUALQUIER NATURALEZA
E 879*	Reacción anormal a procedimiento
E 93*.*	Efecto adverso de fármaco
E 94*.*	Efecto adverso de fármaco
	HISTORIA PERSONAL DE ALERGIA A MEDICAMENTOS
V 14*	Historia personal de alergia a fármacos específicos
V 15.08	Alergia a contrastes radiográficos

Tabla 5. Códigos CIE-9-MC utilizados en el estudio

AGOSTO 2003	
CASOS ENCONTRADOS CON LOS CODIGOS DE LA TABLA 5	CODIGOS
SI	693.0: Dermatitis por fármacos y medicinas
SI	999.8: Otra reacción a transfusión 695.9: Enfermedad eritematosa no especificada
SI	995.2: Efecto adverso neom de fármaco/ sustancia medicamentosa/ sustancia biológica
SI	E 944 : Fármacos para el metabolismo de agua, minerales y ácido úrico, a dosis terapéuticas.
MARZO 2004	
CASOS ENCONTRADOS CON LOS CODIGOS DE LA TABLA 5	CODIGOS
SI	E94*: Efecto adverso medicamentoso a dosis terapéuticas.
SI	V14.1: Historia personal de alergia a otro agente antibiótico
SI	E 935.5: Efecto adverso de derivados de pirazolonas
SI	693.0: Dermatitis por fármacos y medicinas
SI	V14: Historia personal de alergia a fármacos específicos
SI	698.9: Enfermedad pruriginosa no especificada
SI	V14.1: Historia personal de alergia a otro agente antibiótico

Tabla 6. Estudio piloto

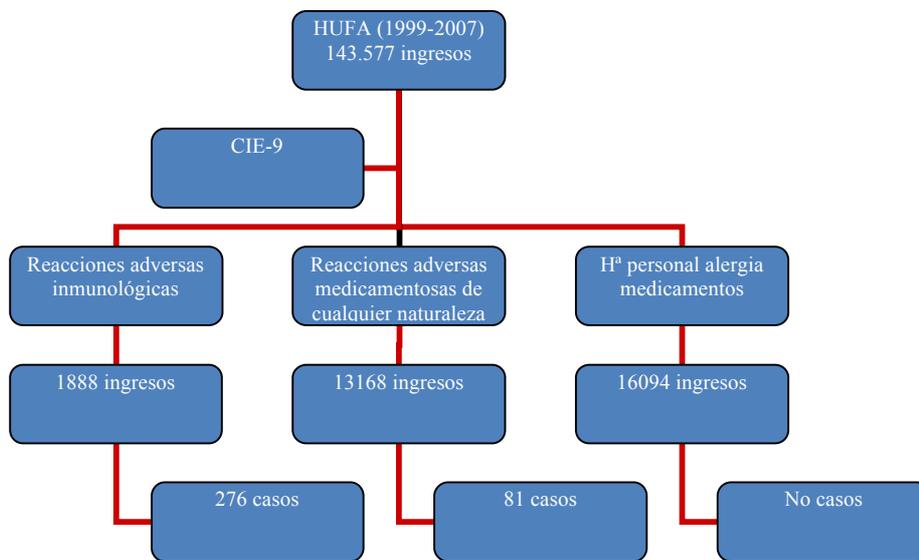


Figura 2. Extracción de casos de la cohorte de ingresados del HUFA, 1999-2007

La metodología explicada para conseguir los pacientes de los estudios, en los párrafos anteriores, **justificaba la modalidad de estudio** que se realizó (un estudio de casos-controles anidado en una cohorte emparejados por el año en que sucedió las reacciones de los casos), frente a otros diseños como el caso-cohorte, al no disponer de todos los casos de la cohorte.

SELECCIÓN LOS CONTROLES

Los controles se seleccionaron de manera **aleatoria** entre los ingresos, con el comando SAMPLE del programa estadístico STATA13 (StataCorp, College Station, TX, USA)

Se eligieron de manera aleatoria 305 controles, emparejados por año de ingreso, para estudiar los factores de riesgo y para establecer una relación aproximada 1:1 entre casos y controles.

Al ser la relación de casos controles 1:1, se calculó que con un escenario de un 1% de reacciones inmunológicas con medicamentos entre los ingresos del HUFA entre 1999 a 2007 significaría tener 1000 casos. Disponer de 1000 a 2000 pacientes para controles puede suponer un 1-2% de los ingresos hospitalarios sucedidos en nuestro hospital entre 1999 a 2007.

Los controles se eligieron estratificados por año, lo cual sirvió de emparejamiento para las técnicas multivariantes (Figura 1)

RECOGIDA DE DATOS

Los datos de los pacientes seleccionados en el CMBD y tras ser etiquetados como casos, se recogieron de **la historia clínica informatizada** existente en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (SELENE), lo que permitió un acceso rápido e instantáneo a los registros de notas de los pacientes, sin los retrasos de una historia de papel (no acceso inmediato, no disponibilidad total, almacenamiento a kilómetros del centro de trabajo...) que haría imposible manejar gran número de historias (alrededor de 600).

Los **datos de consumo de medicamentos** en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, salvo los contrastes iodados, se obtuvieron de la aplicación informática Farmatools[®] (versión 2.4), disponible en el Servicio de Farmacia del hospital, aplicación que permite gestionar la actividad de sus principales áreas o secciones: Gestión Económica (Suministros y Contabilidad), Dispensación a Pacientes

Hospitalizados (Unidosis), Dispensación a Pacientes Externos, Dispensación a Pacientes Ambulatorios y Oncológicos y Gestión de Estupefacientes.

El **módulo de Dispensación de Medicamentos** en unidosis permite disponer del perfil farmacoterapéutico del paciente ingresado, y conocer la medicación prescrita, así como las dosis de medicación administradas durante el periodo de hospitalización. En dicha aplicación cada registro es una dosis de cada uno de los medicamentos que el paciente recibe, y por tanto se puede considerar una estimación fiable de las dosis tomadas de cada uno de los medicamentos que está recibiendo un paciente durante el ingreso. En un porcentaje elevado, superior al 95% el consumo de farmacia está imputado e individualizado para cada paciente, quedando el 5% restante sin asignar a pacientes debido a la ausencia de cobertura farmacéutica en determinadas franjas horarias. No obstante existe un control exhaustivo de los botiquines de las Unidades de Hospitalización, y por ello se asume que la medicación no imputada al paciente es igualmente consumida por éste.

A partir de Farmatools[®] se extrajeron 12892 filas que correspondían a los medicamentos prescritos en los casos y controles del estudio. En la tabla 7 se especifican las filas correspondientes a los casos y controles. Un medicamento en un mismo episodio podía tener 2 ó más filas si se prescribieron en momentos diferentes del ingreso, con alguna interrupción entre las mismas o por otras razones.

	Casos	Controles	Total
Antes o el mismo día de la reacción	4861		
Después del día de la reacción	4485		
Totales	9346	3546	12892

Tabla 7. Filas de prescripción en los pacientes del estudio

Los **contrastes iodados** y los **contrastes para Resonancia Magnética Nuclear** para diagnósticos por imagen no se controlan o gestionan con la aplicación Farmatools[®] en el HUFA. Por ello para cada caso y control se hizo una búsqueda activa en la historia clínica electrónica de cada ingreso si hubo una exploración radiológica con contraste radiológico por el Area de Diagnóstico por Imagen o una prueba hemodinámica con cateterismo por la Unidad de Cardiología del hospital. Tanto en Diagnóstico por imagen como en los cateterismos cardiacos se buscó también el contraste específico usado.

Los datos extraídos de la aplicación Farmatools[®] y los datos de contrastes iodados fueron exportados o transferidos a una hoja de cálculo de la aplicación informática Microsoft EXCELL2011[®] (Redmon, WA, USA), para su posterior manipulación y transformación para el análisis estadístico con el programa STATA13[®] (College Station, TX, USA)

VARIABLES

Las variables dependientes e independientes más importantes fueron:

Variables dependientes:

Reacción adversa medicamentosa inmunológica y tipo de reacciones alérgicas agrupadas (Reacción inmediata, Exantemas morbiliformes, otros síndromes cutáneos y reacciones sistémicas)

Variables independientes:

Se consideran en general el resto de variables. A manera de ejemplo los siguientes: Edad, sexo, fármaco implicado, fecha de la reacción, enfermedades concomitantes codificadas por el CIE-9-MC (capítulo de enfermedades respiratorias, circulatorias....)

El resto de variables se incluyen en el anexo 2

TECNICAS ESTADISTICAS

- **Incidencia acumulada** durante el período de estudio (1999-2007): Se determinó la incidencia acumulada de casos de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados, con sus intervalos de confianza según la distribución de Poisson, en relación con el número total de ingresos en un determinado período temporal, utilizando la siguiente fórmula

Ecuación 1: Incidencia acumulada de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados

(Número de casos de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados/ Número total de ingresos durante el período temporal del análisis) * 1000 ingresos

-Tasa de incidencia. Se calculó la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados, con sus intervalos de confianza según la distribución de Poisson, en un período de observación determinado, usando la siguiente fórmula

Ecuación 2: Tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados

(Número de casos de hipersensibilidad a fármacos en pacientes hospitalizados/ personas-año)*
10.000 ingresos

-Odds ratio de cada medicamento entre casos y controles

Ecuación 3: Odds ratio de cada medicamento

(Odds de cada medicamento en estudio en los casos / Odds de cada medicamento en estudio en los controles)

Ecuación 4: Odds ratio de cada medicamento en relación con la infusión de salino

(Odds de cada medicamento en estudio en los casos / Odds de cada medicamento en estudio en los controles)

-Intervalos de confianza según una distribución de Poisson

- El estudio de las diferencias en las variables cuantitativas en los grupos estudiados fueron hechos con la prueba de U de Mann-Whitney, o prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, dado que las distribuciones no fueron normales o

parámétricas. Se utilizó la correlación de Spearman para estudiar las correlaciones entre las variables.

- **Se acuñarán varios modelos multivariantes**, para predecir los factores de riesgo del global de las reacciones inmunológicas y de los síndromes de alergia a medicamentos más frecuentes en nuestra serie, utilizando modelos de regresión logística donde los casos y los controles fueron ajustados por el año de ingreso³³.

- **Tamaño de la muestra:** en un estudio previo sobre anafilaxia medicamentosa ¹³⁵ obtuvimos diferencias significativas en un modelo de regresión de Cox en la aparición de anafilaxia por medicamentos con diferentes factores de riesgo (servicio de Alta, edad de los pacientes y género) en una cohorte de 130.000 pacientes acumulados desde 1999 a 2005 y donde aparecieron 34 casos de anafilaxia (incidencia de 1,5 casos por 5000 ingresos). La prevalencia de exantemas por medicamentos se estimó al menos 4-5 veces mayor que la encontrada con anafilaxia por medicamentos, por lo que creíamos que íbamos a disponer de suficiente muestra para obtener diferencias significativas. La proporción de casos/control fue por tanto de 1:1 .

ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO

Se siguieron las disposiciones generales de la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de Diciembre , y las normas del Reglamento de desarrollo de la misma Ley sobre

Protección de Datos de Carácter Personal; que tiene por objeto garantizar y proteger en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas y especialmente de su honor, e intimidad personal y familiar. Los datos fueron manejados por facultativos única y exclusivamente con fines epidemiológicos y de investigación. Por tanto se omitió cualquier información numérica, alfabética, gráfica, fotográfica, acústica o de cualquier otro tipo concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Los datos se recogieron de la historia clínica por el equipo médico que atiende al paciente y una vez extracida la información necesaria e incorporada al cuaderno electrónico de recogida de datos se codificó y anonimizó adecuadamente para evitar una quiebra en la confidencialidad.

En todo caso, la investigación y el procedimiento de obtención de la información fueron **evaluados y aprobados** por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (11.04).

ANEXO 1

Reacciones sistémicas:

- Anafilaxia:

- Es una reacción alérgica sistémica de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE producida por la liberación de mediadores proinflamatorios por los mastocitos y basófilos sobre uno o más órganos dianas. Los síntomas pueden oscilar desde un cuadro cutáneo hasta la obstrucción de la vía aérea superior e inferior con o sin colapso vascular.
- Se definen reacciones anafilactoides aquellas reacciones con clínica similar a la anafilaxia sin ser mediada por IgE.
- Entre los desencadenantes más comunes están los fármacos, pudiendo ser también causantes alimentos, látex, anisakis simples, picaduras de himenópteros o ejercicio físico. En ocasiones no se pueden determinar ningún agente causal.
- Se utilizará la definición de anafilaxia de la NIAID-FAAN, definición consensuada recientemente por un amplio grupo de expertos internacionales sobre anafilaxia.

- Vasculitis por hipersensibilidad:

- Las manifestaciones clínicas consistente en fiebre, exantema generalizado, eosinofilia y síntomas propios de la afectación de cada órgano.
- En el primer grupo aparece un exantema cutáneo maculopapuloso en extremidades (púrpura palpable) sin otra manifestación sistémica que desaparece tras la retirada del fármaco rápidamente.
- En el segundo grupo se afectan múltiples órganos siendo los más frecuentes la piel, el corazón, el hígado y el riñón.

La biopsia cutánea muestra necrosis fibrinoide en la pared de capilares, vénulas y arteriolas y un infiltrado perivascular de neutrófilos que muestran leucocitoclasia.

- Enfermedad del suero:

- Enfermedad mediada por complejos inmunes (Tipo III según clasificación de Gell y Coombs), muy poco frecuente. Se caracteriza por fiebre, mal estar general, erupción cutánea, edema de predominio facial, lifadenopatías y menos frecuentes artralgias, artritis, nefritis, neuropatías o vasculitis. El período de latencia es de 1-3 semanas de la introducción del fármaco, aunque puede aparecer antes en individuos previamente sensibilizados.
- Los fármacos son la causa más frecuente de producción de este tipo de reacción. Se asocia a la administración de penicilinas y con menor frecuencia a sulfonamidas, hidantoínas, fenilbutazonas y tiazidas.
- No existen datos analíticos que apoyen el diagnóstico aunque se han descrito en algunos casos niveles bajos de complemento.

- Síndrome de hipersensibilidad (Síndrome de Dress):

- Se caracteriza por fiebre, mialgias, artralgias, linfadenopatías, hepatitis, exantema y eosinofilia. Pueden afectarse otros órganos produciendo nefritis intersticial o infiltrados pulmonares. El período de latencia tras la introducción del fármaco es de 2-6 semanas y la resolución es lenta. Presenta una tasa de mortalidad del 10%
- Los fármacos más frecuentes implicados son anticonvulsivantes, sulfamidas, alopurinol y sales de oro. Este cuadro clínico se ha asociado a tratamiento prolongados y continuos de fármacos y a la reactivación de distintos virus (Herpes humano tipo 6, Citomegalovirus y Epstein-Barr)
- En sangre periférica es característico la presencia de linfocitosis atípica. La biopsia de las lesiones muestra un infiltrado linfocitario denso, en dermis superficial y perivascular asociado a eosinófilos y edema en dermis. En ocasiones el infiltrado linfocitario contiene células atípicas.

Reacciones cutáneas

- Erupción exantemática o morbiliforme:

- Es la manifestación cutánea más frecuente en las reacciones por fármacos. La erupción puede ser de predominio eritematoso, maculopapular o morbiliforme. El comienzo suele ser en zonas de presión y se extiende de forma simétrica a las extremidades haciéndose confluyente progresivamente. Puede encontrarse lesiones urticariales en extremidades dándole un aspecto polimorfo. El aspecto polimorfo, la confluencia de las lesiones y la eosinofilia periférica apoyan el diagnóstico de una reacción medicamentosa. Normalmente no aparece descamación ni lesiones residuales. La reacción suele aparecer a los 4-14 días desde el inicio del tratamiento, e incluso 1-2 días después de haberlo suspendido. Puede aparecer antes, en el caso de re exposición. Desaparece en 1-2 semanas después de la suspensión del agente causal y no deja lesiones residuales
- Cualquier fármaco puede producir este tipo de reacciones. Algunos fármacos como anticonvulsivantes, alopurinol y sulfamidas pueden desarrollar tras un exantema morbiliforme, reacciones graves como SJS y NET.
- Diversos estudios inmunohistoquímicos sugieren que estas reacciones cutáneas están mediadas por células T. La anatomía patológica muestra una dermatitis de interfase leve con alteración vacuolar de queratinocitos. Pueden existir pequeños focos de espongirosis en la epidermis profunda. De forma característica pueden aislarse queratinocitos necróticos en la capa basal (Cuerpos de Civatte). La dermis papilar suele mostrar edema y un escaso infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario. En ocasiones aparecen macrófagos, mastocitos y eosinófilos. Todos estos datos pueden encontrarse en los exantemas infecciosos, por tanto la biopsia cutánea no permite diferenciarlos.
- Normalmente la erupción exantemática no es grave, pero en ocasiones pueden ser el inicio de reacciones graves (SJS, NET, dermatitis exfoliativa generalizada)

- Urticaria- angioedema:

- La urticaria y angioedema pueden responder a varios mecanismos patogénicos. Normalmente se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I, mediado por IgE. También pueden ser manifestación de una liberación directa e inespecífica de histamina, y otros mediadores inflamatorios, por mastocitos y basófilos (reacciones anafilactoides), responsable de reacciones a contrastes yodados, opiáceos o relajantes musculares curarizantes. Otro posible mecanismo es la interferencia con el metabolismo del ácido araquidónico en el caso de los AINEs (Antinflamatorios no esteroideos)
- Es la segunda erupción cutánea por fármacos más frecuente. Se caracteriza por lesiones habonosas, eritematosas y edematosas a menudo confluentes en placas, evanescentes y muy pruriginosas. Si afecta a la dermis y al tejido subcutáneo se manifiesta como angioedema. La localización de este es preferentemente en región facial (labios, párpados, pabellones auditivos), genitales, manos, pies y puede comprometer la vía aérea produciendo edema de lengua, orofaringe y laringe. La clínica aparece de forma inmediata (menos de 1 hora de la administración del fármaco), aunque puede hacerlo días o semanas después. Las lesiones desaparecen en menos de 24 horas tras la administración, pero pueden seguir apareciendo lesiones nuevas durante 1-2 semanas.
- Los fármacos que con mayor frecuencia están implicados en este tipo de reacciones son los antibióticos, especialmente β -lactámicos, anestésicos generales o pirazolonas
- Desde el punto de vista anatomopatológico la biopsia de las lesiones habonosas muestra un marcado edema en la dermis y un infiltrado perivascular tenue de linfocitos y eosinófilos. En el angioedema, el edema y el infiltrado inflamatorio son más profundos, extendiéndose al tejido graso subcutáneo.

- Dermatitis exfoliativa generalizada o eritrodermia:

- Dermatitis grave caracterizada por eritema y marcada descamación que afecta a toda la superficie cutánea. En los pliegues y en la espalda la piel se encuentra engrosada debido al edema y a la liquenificación secundaria al prurito. Pueden aparecer vesículas y posteriormente exudación. En ocasiones puede afectarse las mucosas. Además presenta síntomas sistémicos como picos de fiebre alternando con hipotermia por una termorregulación cutánea alterada, mal estar general y escalofríos.
- El período de latencia puede ser inmediato o seguir a una reacción exantemática benigna, Dura semanas o meses tras la suspensión del fármaco. Los fármacos que con mayor frecuencia producen esta clínica son B-Lactámicos, sulfamidas, barbitúricos, anticonvulsivantes como carbamazepina y fenitoína, fenilbutazona, alopurinol y sales de oro.
- Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos en el 80-90 % de los casos. La biopsia cutánea sólo es útil para descartar otras etiologías como psoriasis o el linfoma cutáneo.

Los datos más frecuentes son la hiperqueratosis, acantosis y espongiosis con un infiltrado inflamatorio linfocitario. La presencia de queratinocitos

necróticos, la vacuolización de la capa basal y la presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio, pueden orientar hacia una etiología medicamentosa.

- Eritema multiforme:

- Se caracteriza por lesiones cutáneas de varias morfologías (maculares, papulosas, edematosas o vesiculosas), simétricas localizadas en dorso de manos y pies y superficie extensora de extremidades. Es frecuente que aparezca en región palmoplantar siendo rara en el tronco y suele respetar cuero cabelludo y cara. Las lesiones no suelen ser muy pruriginosas y pueden desarrollar zonas concéntricas de diferente coloración produciendo las típicas lesiones en “diana”. Las lesiones desaparecen en 2-4 semanas sin dejar atrofia ni descamación dejando ligera hiperpigmentación postinflamatoria residual.
- La etiología de este cuadro es normalmente infecciosa (Virus herpes simple y mycoplasma)
- La biopsia cutánea muestra una dermatitis de interfase de tipo liquenoide con degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis, queratinocitos necróticos aislados o en pequeños grupos en la parte inferior de la epidermis y un infiltrado tenue linfocitario oscureciendo la unión dermoepidérmica.

- Síndrome de Steven-Johnson (SJS):

- Cuadro grave con una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes al año. El cuadro clínico comienza después de 1-3 semanas de la introducción del fármaco y se manifiesta con fiebre, cefalea, náuseas y artromialgias y a los 2-3 días aparece la afectación cutánea de forma rápida y muy extensa. Predomina en tronco y cara. Son máculas purpúricas sobre las que aparecen vesículas. Las zonas más oscuras son áreas de necrosis epidérmica. La confluencia de las vesículas produce un despegamiento cutáneo que afecta a menos de un 10% de la superficie corporal. La afectación de mucosas es casi constante (90%) con lesiones erosivas con costras y dolorosas en cualquier superficie mucosa. La mortalidad es del 10%.
- Los fármacos asociados con mayor frecuencia son anticonvulsivantes, sulfamidas, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, alopurinol, aminopenicilinas y nevirapina
- La biopsia cutánea demuestra una dermatitis de interfase de tipo degeneración vacuolar, con escaso infiltrado inflamatorio en la dermis superficial. En la hilera basal de la epidermis hay muchos queratinocitos necróticos y sin núcleo.

- Necrolisis epidérmica tóxica (NET):

- Cuadro infrecuente, fulminante y mortal. Se caracteriza por lesiones ampollosas flácidas que se extienden con la presión y confluyen provocando un despegamiento de la epidermis en sábana, dejando al

descubierto una dermis eritematosa tipo escaldada. También se afectan las mucosas. Tiene una mortalidad del 30%.

- La biopsia cutánea muestra necrosis de epidermis en todo su espesor con células con un citoplasma vacuolizado y sin núcleo. Se produce un despegamiento dermoepidérmico, mostrando una ampolla subepidérmica. Es característico la escasez o ausencia de infiltrado inflamatorio en dermis papilar. Los fármacos que con más frecuencia están implicados son los mismos que en el SJS.

- Pustulosis exantemática generalizada:

- Cuadro caracterizado por fiebre y exantema generalizado eritemato-edematoso con múltiples pústulas estériles de pequeño tamaño. Pueden asociarse otras lesiones cutáneas como púrpura, petequias, vesículas o ampollas. El cuadro es autolimitado y cede en menos de 15 días con descamación. El período de latencia es corto (1-2 días).
- Los fármacos más frecuentes implicados son los antibióticos (B-Lactámicos, macrólidos, cotrimoxazol), diltiazem, carbamazepina, hidrocloroquina y antagonistas del calcio.
- En la muestra anatomopatológica se observan pústulas subcorneales de asiento no folicular. Puede aparecer edema en dermis papilar y vasculitis leucocitoclástica en pequeños vasos de la dermis superficial

- Lesiones purpúricas:

- Tipo de manifestación cutánea producida por extravasación sanguínea en la dermis como resultado de una trombocitopenia o de una lesión vascular.
- La trombocitopenia inmunológica se produce por unión del fármaco a las plaquetas y puede estar mediada por inmunocomplejos y activación del complemento o por citotoxicidad. Los fármacos más implicados son las heparinas, AINEs, quinina, clorotiazida, y cotrimoxazol.
- Otro mecanismo es la lesión vascular por vasculitis leucocitoclástica produciendo la típica “púrpura palpable” de predominio en miembros inferiores. El cuadro desaparece en varias semanas dejando lesiones residuales.
- Los fármacos más implicados son propiltiouracilo, hidralazina, alopurinol, cefaclor, minociclina, fenitoína y metotrexate.
- La biopsia cutánea muestra necrosis fibrinoide en la pared de capilares, vénulas y arteriolas y un infiltrado perivascular de neutrófilos que muestran leucocitoclasia.

ANEXO 2

VARIABLES

Variables relacionadas con los pacientes

Variables clínicas

- Sexo: varón -1-, mujer -2-.
- Fecha nacimiento, nombre y apellidos.
- Antecedentes personales de enfermedades atópicas:
 - Rinitis (alérgica -1-, no alérgica -2-, o ausente -3-).
 - Asma (alérgica -1-, no alérgica -2-, o ausente -3-).
 - Urticaria (aguda -1-, crónica -2-, o ausente -3-).
 - Signos de urticaria -1-, angioedema -2-, U/AE -3-).
 - Dermatitis (atópica si -1-, atópica no -2-).
 - Alergia medicamentosa (especificando el agente).
 - Alergia alimentaria (especificando el agente).
- Antecedentes personales de otras enfermedades
 - Respiratoria
 - Dermatológica
 - Digestiva
 - Oncológica
 - Reumatológica
 - Infecciosa, sobre todo HIV
 -hasta completar todas las posibles

Nivel asistencial donde se ve al paciente

- Ingreso en Planta de Hospitalización (si-1-, no -2-).
- Ingreso en UCI (si-1-, no -2-).
- Unidad Clínica donde sucede los episodios: Cirugía vascular, Cirugía General, Medicina Interna, Cardiología....Se elegirán como Servicios donde suceden eventos los Centros de Costes que en el CMBD están establecidos como centros de altas hospitalarias

Variables relacionadas con cada uno de las reacciones inmunológicas

Variables clínicas

- Fecha del episodio
- Fecha de ingreso
- Fecha de alta
- Enfermedad principal de ingreso
 - Respiratoria
 - Dermatológica
 - Digestiva
 - Oncológica
 - Reumatológica
 - Infecciosa, sobre todo HIV

-hasta completar todas las posibles
- Medicamentos implicados previos a la fecha en que sucedió la reacción.
- Momento durante el ingreso en que aparece la reacción (1º día -1-, 2º-4º día -2-, 5º-7º día -3-, 8º-10º día -4-, 11º-20º día-5-, >20 día -6-)
- Número de dosis recibidas durante el ingreso antes de aparecer la reacción (1ª dosis -1-, 2ª-4ª dosis -2-, 5ª-7ª dosis -3-, 8ª -10ª dosis -4-, 11ª-20ª dosis, -5-, 21-40ª dosis, -6-)
- Periodo de latencia entre la última dosis administrada y el comienzo del cuadro (0-60 minutos -1-, 60-120 minutos -2-, 2-24 horas -3-, >24 horas y < de 72 horas -4-, >72 horas y < 96 horas -5-, 5 a 8 días -6-, 9 a 15 días -7-, >15 días -8-)
- Duración de la clínica (0-60 minutos -1-, 60-120 minutos -2-, 2-24 horas -3-, >24 horas y < de 72 horas -4-, >72 horas y < 96 horas -5-, 5 a 8 días -6-, 9 a 15 días -7-, >15 días -8-)
- Síntomas y signos
 - Síntomas generales: (Fiebre -1-, linfadenopatías -2-, artralgias -3-, mialgias-4-, cefalea -5-, ictericia -6-)
 - Síntomas mucocutáneos: (Eritema cutáneo -1- si, -2- no, prurito cutáneo -1- si, -2- no, lesiones maculopapulares -1- si, -2- no, lesiones habonosas -1- si, -2- no, lesiones edematosas -1- si, -2- no, lesiones urticariales -1- si, -2- no, lesiones vesiculares -1- si, -2- no, lesiones purpúricas -1- si, -2- no, lesiones ampollosas -1- si, -2- no, lesiones pustulosas-1-si, -2- no, lesiones eccematosas -1- si, -2- no, exudación cutánea -1- si, -2- no, afectación mucosa -1- si, -2- no, despegamiento cutáneo -1- si, -2- no, atrofia cutánea -1- si, -2- no, lesiones dolorosas -1- si, -2- no, hiperpigmentación residual -1- si, -2- no, descamación posterior -1- si, -2- no)
 - Síndromes cutáneos: (exantema morbiliforme-1-, urticaria-angioedema -2-, eritrodermia -3-, eritema multiforme -4-, SJS -5-, NET -6-, pustulosis exantemática -7-, púrpura -8-)
 - Síndromes sistémicos (anafilaxia -1-, vasculitis por hipersensibilidad -2-, enfermedad del suero-3-, Síndrome de hipersensibilidad (Síndrome de Dress) -4-:
 - Síntomas de vía respiratoria alta: (ronquera -1 si, 2 no -, estridor laríngeo -1 si, 2 no -, edema laríngeo -1 si, 2 no -, edema de úvula-1 si, 2 no -).
 - Síntomas de vía respiratoria baja: (tos -1 si, 2 no -, disnea -1 si, 2 no -, sibilantes -1 si, 2 no -, opresión torácica -1 si, 2 no -).
 - Síntomas digestivos: (dolor abdominal -1 si, 2 no -, vómitos -1 si, 2 no -, diarrea -1 si, 2 no -).
 - Síntomas cardiovasculares: (tensión arterial sistólica – en mm de Hg -, tensión arterial diastólica – en mm de Hg -, síncope -1 si, 2 no -, dolor precordial -1 si, 2 no -, arritmias -1 si, 2 no -).
 - Alteraciones EKG (isquemia -1 si, 2 no -, necrosis -1 si, 2 no -, arritmias -1 si, 2 no -)

- Causa de muerte: (causa cardiológica -1 si, 2 no -, shock -1 si, 2 no -, obstrucción vía respiratoria alta -1 si, 2 no -, broncoespasmo -1 si, 2 no -).
- Afectación de órganos y sistemas:
 - Hepática: A través de los parámetros analíticos
 - Renal: A través de los parámetros analíticos

Tratamiento de urgencia realizado

- Adrenalina (subcutánea -1 si, 2 no -, intramuscular -1 si, 2 no -, intravenosa -1 si, 2 no -, perfusión -1 si, 2 no -).
- Dosis acumulada de adrenalina en mg.
- Corticoides (intravenosos -1 si, 2 no -, intramusculares -1 si, 2 no -, orales -1 si, 2 no -, tópicos -1- si -2- no).
- Corticoide usado
- Dosis acumulada de los corticoides usados en mg equivalentes de prednisona.
- Días de uso de esteroides orales
- Antihistamínicos (intravenosos -1 si, 2 no -, intramusculares -1 si, 2 no -, orales -1 si, 2 no -).
- Antihistamínico usado
- Dosis acumulada del antihistamínico usado en mg.
- Otros fármacos utilizados (oxigenoterapia si -1- no-2-, β -2 agonista si-1- no-2-)

Variables relacionadas con pruebas complementarias

- Determinación de leucocitos, eosinófilos y basófilos, en nº absoluto.
 - Determinación de triptasa basal en mcg/L si se ha realizado.
 - Estudio de complemento (C3, C4 y C1 inhibidor en mg/ml).
 - Saturación de O₂, pO₂ en mm Hg, pCO₂ en mm Hg, pH, CO₃H en mm Hg
 - Determinación de función hepática (bilirrubina total, directa e indirecta, amilasa, LDH, GOT, GGT, GPT, fosfatasa alcalina)
 - Determinación de función renal (urea, creatinina, eosinófilos en orina)
 - Determinación daño miocárdico (CPK-MB, mioglobina)
 - Coagulación (AP, INR, TTPA, fibrinógeno)
- Número de días que supone la estancia hospitalaria (1 día-1-, 2-4 días -2-, 5-8 días -3-, 9-15 días -4-, 16-30 días -5-, 31-60 días -6-, > 60 días -7-)
- Reacciones de hipersensibilidad vistas por especialistas (alergólogo si -1-, no-2-, dermatólogo si -1-, no -2-, alergólogo y dermatólogo si -1-, no-2-, internista si-1- no-2-, reumatólogo si-1- no-2- otro especialista si -1- no-2-)

Variables relacionadas con la valoración del paciente en la Unidad de Alergia o Dermatología

Fármacos sospechosos

- Antibióticos: (se detallarán de forma individual y se asignarán posteriormente a cada gran familia): B-Lactámicos, quinolonas, macrólidos, sulfamidas, aminoglucósidos, glucopéptidos.
- Antinflamatorios: (se detallarán de forma individual y se asignarán posteriormente a cada gran familia): Salicilatos, aril-acéticos, aril-propiónico, pirazolonas, antranílicos.
- Anticonvulsivantes
- Anticoagulantes
- Antidiabéticos orales
- Protectores gástricos
- Anestésicos locales
- Anestésicos generales
- Quimioterápicos
- Antihipertensivos
- Contrastes yodados
- otros medicamentos en texto libre

Fármacos acompañantes

- Antihipertensivos
- Antinflamatorios
- Protectores gástricos
- Antidiabéticos orales
- Anticoagulantes
- Otros medicamentos en texto libre

Grado de certeza (definitiva -1-, probable -2-, posible -3-, condicional -4-, dudosa -5)

Definitiva: Cuando existe una secuencia temporal razonable. Se pueden determinar niveles del fármaco en sangre o en tejidos, la clínica mejora al suspender el tratamiento y se reproduce con la nueva exposición.

Probable: Existe una secuencia temporal razonable. Su patrón de respuesta es conocido que sea producida por el fármaco. Se confirma con la mejoría clínica al suspender el tratamiento.

Posible: Secuencia temporal razonable. El patrón de respuesta es conocido pero puede haberse producido por el fármaco o por otros tratamientos.

Condicional: Secuencia temporal rara. El patrón de respuesta es desconocido pero no puede explicarse por la enfermedad del paciente o por otros tratamientos.

Dudosa: Aquellas que no cumplen ninguno de los criterios anteriormente referidos.

Variables relacionadas con pruebas complementarias

- Determinación de leucocitos, eosinófilos y basófilos, en nº absoluto.
- Determinación de triptasa basal en mcg/L y durante los episodios si se ha realizado.
- Inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM en mg/ml) IgE (en U/microL)
- Estudio de complemento (C3, C4 y C1 inhibidor en mg/ml).
- Saturación de O₂ , pO₂ en mm Hg, pCO₂ en mm Hg, pH, CO₃H en mm Hg
- Determinación de función hepática (bilirrubina total, directa e indirecta, amilasa, LDH, GOT, GGT, GPT, fosfatasa alcalina)
- Determinación de función renal (urea, creatinina, eosinófilos en orina)
- Determinación daño miocárdico (CPK-MB, mioglobina)
- Coagulación (AP, INR, TTPA, fibrinógeno)
- Biopsia cutánea (compatible con erupción exantemática -1-, urticaria-AE -2-, eritrodermia -3-, eritema multiforme -4-, SJS -5-, NET -6-, pustulosis exantemática -7-, púrpura -8- vasculitis -9-)
- Pruebas usadas para determinar el diagnóstico causal, para cada medicamento estudiado:
 - Técnicas empleadas en las pruebas cutáneas (solo prick -1-, prick y/o ID -2-, sólo pruebas epicutáneas -3-, epicutáneas y prick y/o ID -4-).
 - Tiempo en aparición de la reacción en las pruebas cutáneas: (< 30 minutos -1-, 30 minutos-1 hora -2-, 1 hora-24 horas -3-, 24-48 horas -4-, 48-96 horas -5-, > 96 horas -6-)
 - Tamaño del diámetro mayor de la pápula de las pruebas cutáneas para prick e ID
 - Presencia de lesiones en prueba epicutánea (eritema -1-, edema -2-, vesiculación -3- necrosis -4-)
 - Hallazgos encontrados en las pruebas cutáneas de lectura inmediata, medido en diámetro mayor de pápula (pápula si-1-, no-2-, edema si -1-, no-2-, eritema si -1- no-2-)
 - Hallazgos encontrados en las pruebas cutáneas de lectura inmediata y tardías, medido en diámetro mayor de pápula (pápula si-1-, no-2-, edema si -1-, no-2-, eritema si -1- no-2-)
 - Hallazgos encontrados en las pruebas cutáneas de lectura tardía (pápula si-1-, no-2-, edema si -1-, no-2-, eritema si -1- no-2-)
 - IgE específica del agente responsable en KU/L.
 - Provocación del agente sospechoso
 - Positividad -1- o negatividad -2-.
 - Dosis máxima alcanzada.
 - Dosis periódica alcanzada
 - Días de administración
 - Unidades (mg/ml -1-, ml -2-, gramos -3-) .
 - Tiempo en aparición de la reacción en la : (< 30 minutos -1-, 30 minutos-1 hora -2-, 1 hora-24 horas -3-, 25-48 horas -4-, 2-4 días-5-, 5-8 días -6-, 9-15 días)

- Cuadro clínico producido (cuadro cutáneo - si 1, no 2-, respiratorio alto - si 1, no 2-, respiratorio bajo - si 1, no 2-, digestivo - si 1, no 2-, cardiológico - si 1, no 2-, muerte - si 1, no 2-).
- Síntomas mucocutáneos: (Eritema cutáneo -1- si, -2- no, prurito cutáneo -1- si, -2- no, lesiones maculopapulares -1- si, -2- no, lesiones habonosas -1- si, -2- no, lesiones edematosas -1- si, -2- no, lesiones urticariales -1- si, -2- no, lesiones vesiculares -1- si, -2- no, lesiones purpúricas -1- si, -2- no, lesiones ampollosas -1- si, -2- no, lesiones pustulosas-1-si, -2- no, lesiones eccematosas -1- si, -2- no, exudación cutánea -1- si, -2- no, afectación mucosa -1- si, -2- no, despegamiento cutáneo -1- si, -2- no, atrofia cutánea -1- si, -2- no, lesiones dolorosas -1- si, -2- no, hiperpigmentación residual -1- si, -2- no, descamación posterior -1- si, -2- no)
- Síndromes cutáneos: (exantema morbiliforme-1-, urticaria-angioedema -2-, eritrodermia -3-, eritema multiforme -4-, SJS -5-, NET -6-, pustulosis exantemática -7-, púrpura -8-)
- Síndromes sistémicos (anafilaxia -1-, vasculitis por hipersensibilidad -2-, enfermedad del suero-3-, Síndrome de hipersensibilidad (Síndrome de Dress) -4-

RESULTADOS

INCIDENCIA DE LOS EPISODIOS

En nuestro estudio de un total de 143.577 pacientes ingresados, durante el período del estudio se objetivaron, siguiendo la estrategia explicada en Métodos, 284 reacciones adversas inmunológicas a fármacos, de las cuales 103 fueron reacciones inmediatas y 132 reacciones tardías. Por tanto la **incidencia acumulada** global, tras la extrapolación al grupo total, fue de 0,25 % y del 0,1% en las Reacciones inmediatas y tardías. Todo ello supone que para que haya 1 caso de reacción inmunológica, reacción inmunológica inmediata o tardía se necesite sobre 400, 975 y 950 ingresos respectivamente (Tabla 8)

Grupo	Nº RAM inmunológicas	nº de RAM inmunológicas en muestra de 1300 pacientes de reacciones adversas a medicamentos	extrapolación de nº de RAM inmunológicas en muestra de 1300 pacientes de reacciones adversas a medicamentos	N total	N ingresados
R. inmediatas	98	5	50	148	143577
Exantemas	130	2	20	150	143577
total	276	8	81	357	143577

Grupo	incidencia acumulada *1000	Intervalo inferior al 95% de incidencia acumulada	Intervalo superior al 95% de incidencia acumulada	1 caso por cada ? Ingresos	por mes	Incidencia (por año y 10.000 ingresos)	ii 95% tasa	Is 95% tasa
total	2,49	2,24	2,76	402	3,72	2,76	2,51	3,04
R. inmediatas	1,03	0,87	1,21	970	1,54	1,15	0,93	1,42
Exantemas	1,04	0,88	1,23	957	1,56	1,16	0,98	1,36

Tabla 8. Tablas de incidencias de ingresos con reacciones inmunológicas en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS

NÚMERO DE DOSIS PREVIAS A LA APARICIÓN DE LA REACCIÓN

En el grupo de pacientes donde estaban recogidos estos datos, casi en el 90% de las ocasiones las reacciones se produjeron tras la 1ª o 2ª dosis (Tabla 9, Figura 3)

Orden de la dosis que produjo la reacción	N	%
1º	116	82,27%
2º	10	7,09%
10º A 20º	7	4,96%
3º A 5º	4	2,84%
8º A 10º	2	1,42%
21º A 40º	1	0,71%
5º A 7º	1	0,71%
Total general	141	

Tabla 9. Orden de la dosis que produjo la reacción en la en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

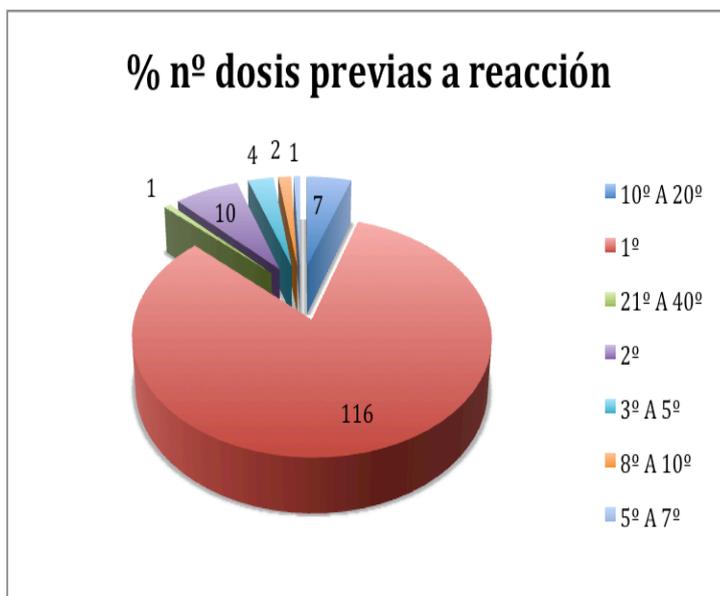


Figura 3. Orden de la dosis que produjo la reacción en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

NUMERO DE EPISODIOS POR PACIENTE

Casi el 96% de los ingresos tuvieron solo episodio, mientras que el 4% de los ingresos presentaron 2 ó 3 episodios (Tabla 10)

Nº episodios por paciente	N	%
1	272	95,77%
2	10	3,52%
3	2	0,70%
Total	284	100,00%

Tabla 10. Número de episodios (reacciones adversas inmunológicas) por pacientes en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS QUE PRODUJERON LA REACCIÓN

Las vías de administración más frecuentes fueron la vía intravenosa (82%) seguida por la vía oral (15%), lo que supuso que los 2 grupos representasen casi el 97% de los casos de reacciones adversas inmunológicas (Tabla 11a, Figura 4)

Vía de administración	N	%
IV	317	82,34%
ORAL	56	14,55%
PERDIDO	3	0,78%
PERFUSION	1	0,26%
SUBCUTANEA	8	2,08%
Total general	385	

Tabla 11a. Vías de administración de los medicamentos implicados en las reacciones adversas inmunológicas en la en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007.

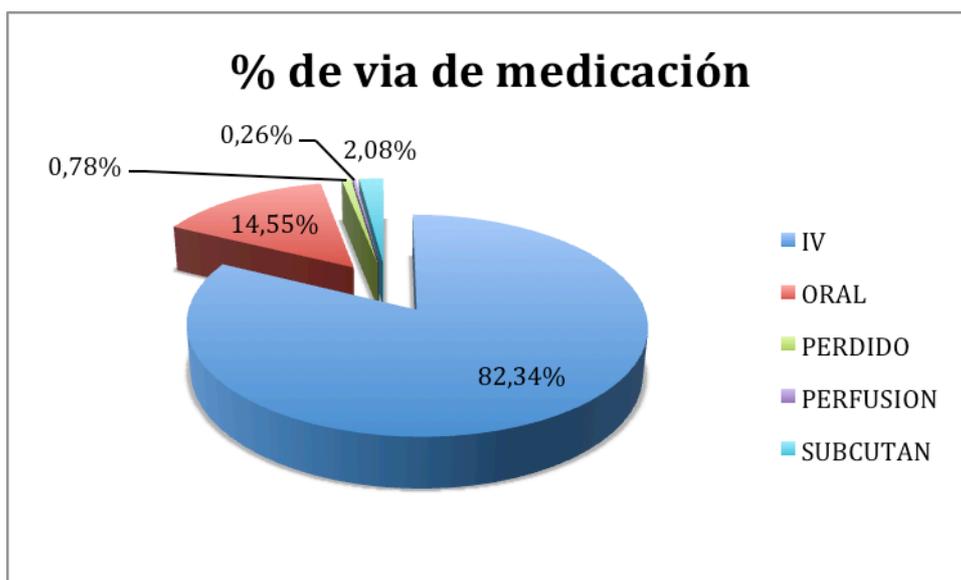


Figura 4. Vías de administración de los medicamentos implicados en las reacciones adversas inmunológicas en la en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

PERÍODO DE LATENCIA ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO Y LA APARICIÓN DE LA REACCIÓN

Casi en el 45% de las ocasiones el período de latencia entre la toma del fármaco y la reacción fue en los primeros 15 minutos, un 13% antes de las 2 horas y un 21% más allá de las 24 horas (Tabla 11b, Figura 5)

Período de latencia	n	%	% acumulado
0-5 MIN	20	11,63	11,63
0-15 MIN	56	32,56	44,19
16 -30 MIN	8	4,65	48,84
31-60 MIN	11	6,4	55,24
61-120 MIN	5	2,91	58,15
2,01-5 HORAS	10	5,81	63,96
6-12 HORAS	6	3,49	67,45
13-24 HORAS	19	11,05	78,5
25-72 HORAS	10	5,81	84,31
48 HORAS	8	4,65	88,96
4-7 DIAS	15	8,72	97,68
8-15 DIAS	4	2,33	100,00
Total	172	100	

Tabla 11b. Período de latencia entre el comienzo de la administración de los medicamentos implicados en las reacciones adversas inmunológicas en la en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

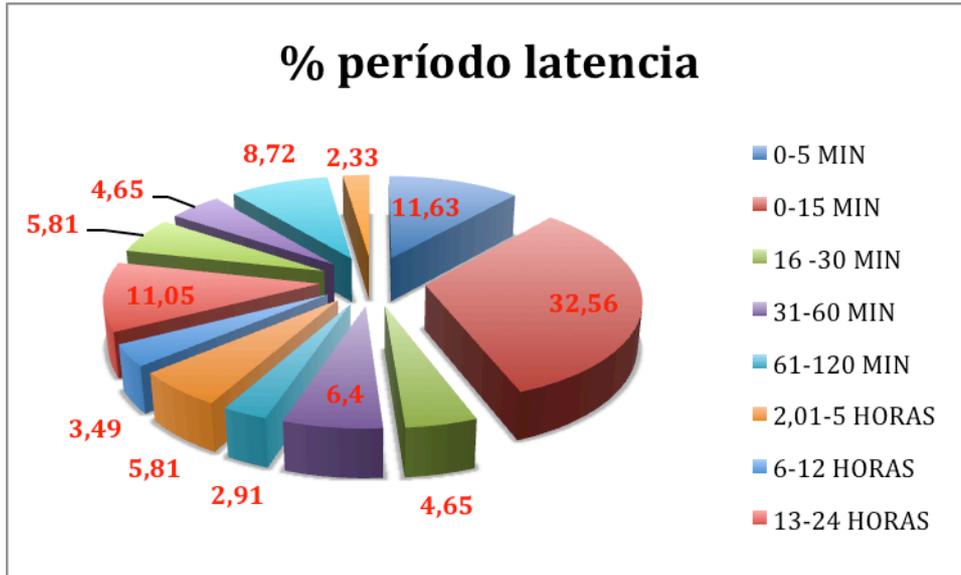


Figura 5. Período de latencia entre el comienzo de la administración de los medicamentos implicados en las reacciones adversas inmunológicas en la en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

TIEMPO DE APARICIÓN DE LOS EPISODIOS CON RESPECTO AL MOMENTO EL INGRESO

La mediana para el día de aparición de los episodios fue los 3 días del ingreso (Tabla 12 y 13, Figura 6), mientras que el 90% de las reacciones ocurrieron antes de los 16 días.

Tiempo en días	N	Media	Desviación standard	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90
Tiempo aparición episodios respecto momento ingreso	284	6,95	11,09	0	1	3	7,50	16

Tabla 12. Parámetros estadísticos centrales y de dispersión para el tiempo en días transcurridos entre el ingreso y la aparición de los episodios en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

Numero de días de la reacción tras ingreso			
Quintiles	Freq.	Percent	Cum.
0 días	45	15,85	15,85
1 día	51	17,96	33,8
2 a 4 días	74	26,06	59,86
5 a 8 días	51	17,96	77,82
9 o más días	63	22,18	100
Total	284	100	

Tabla 13. Frecuencia en los días transcurridos entre el ingreso y la aparición de los episodios en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

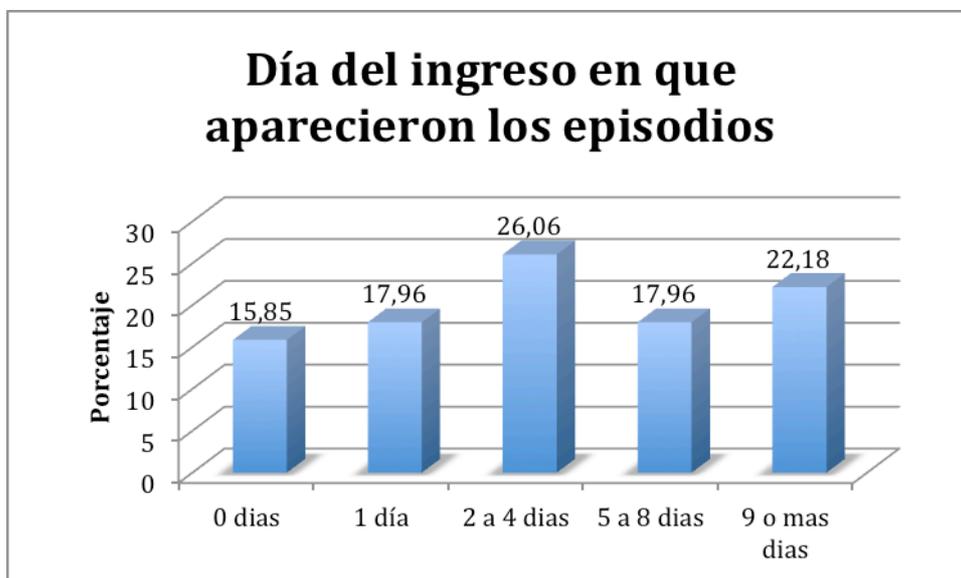


Figura 6. Frecuencia en los días transcurridos entre el ingreso y la aparición de los episodios en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

DURACIÓN DE LOS EPISODIOS

Casi en el 50% de los casos la reacción tuvo una duración de 24 horas, mientras que casi en el 30% de los casos la reacción duró 3 a 7 días. En 3 casos la reacción duró 1 mes (Tabla 14, Figura 7).

Duración de los episodios	Freq	Percent	Cum
1 HORA	12	4,51	4,51
1-3 HORAS	45	16,92	21,43
4-6 HORAS	30	11,28	32,71
7 H - 24 H	35	13,16	45,87
1-2 DIAS	36	13,53	59,4
3-7 DIAS	76	28,57	87,97
2 SEMANAS	29	10,9	98,87
1 MES	3	1,13	100
Total	266	100	

Tabla 14. Frecuencia de la duración de los episodios de las reacciones inmunológicas a medicamentos en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007



Figura 7. Frecuencia de la duración de los episodios de las reacciones inmunológicas a medicamentos en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

SÍNDROMES SUFRIDOS POR LOS PACIENTES

Los síndromes más frecuentes sufridos por los pacientes fueron el exantema morbiliforme en un 46% de los pacientes, la urticaria-AE casi un 30% y anafilaxia un 6,3%. Todos estos síndromes constituyeron, conjuntamente, casi un 83% de los casos (Tabla 15).

Síndromes	N	%	% acumulado
EXANTEMA MORBILIFORME	133	46,83%	46,83%
URTICARIA-AE	84	29,58%	76,41%
ANAFILAXIA	18	6,34%	82,75%
EXANTEMA+EOSINOFILIA PERIFER+AFFECT. HEPÁTICA	11	3,87%	86,62%
FIEBRE MEDICAMENTOSA	10	3,52%	90,14%
ERITRODERMIA	7	2,46%	92,61%
VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA	7	2,46%	95,07%
EXANTEMA PUSTULAR	2	0,70%	95,77%
ERITEMA MULTIFORME	1	0,35%	96,13%
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	1	0,35%	98,94%
FLEBITIS QUIMICA	1	0,35%	99,30%
PRURITO	1	0,35%	99,65%
SINDROME HOMBRE ROJO	1	0,35%	100,00%
Total	284	100	

Tabla 15. Frecuencia de los síndromes sufridos por los pacientes en las reacciones adversas inmunológicas en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

Para poder realizar análisis estadísticos agrupamos los diferentes síndromes en varios grupos: 1) síndromes que clásicamente se han relacionado con las reacciones inmediatas de hipersensibilidad (urticaria y anafilaxia), 2), exantema morbiliforme, 3) resto de síndromes cutáneos y 4) reacciones sistémicas. Siguiendo esta agrupación casi el 50% de los casos fueron clasificados dentro del grupo de los exantemas, el 37% dentro de las reacciones inmediatas, el 10,5% dentro de los síndromes con afectación sistémica y el 6,3% dentro del resto de síndromes cutáneos (Tabla 16)

síndromes	inmediato	Exantema morbiliforme	Resto síndromes de la piel	sistémico	Total
ANAFILAXIA	18	0	0	0	18
ERITEMA MULTIFORME	0	0	0	1	1
ERITRODERMIA	0	0	7	0	7
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	0	0	1	0	1
EXANTEMA MORBILIFORME	0	133	0	0	132
EXANTEMA PUSTULAR	0	0	2	0	2
FIEBRE MEDICAMENTOSA	0	0	0	10	10
FLEBITIS	0	0	0	1	1
R.INFLAMATORIA LOCAL	0	0	7	0	7
SINDROME HIPERSENSIBILIDAD	0	0	0	11	11
SINDROME HOMBRE ROJO	0	0	1	0	1
URTICARIA-AE	84	0	0	0	84
VASCULITIS LEUCOCITOC	0	0	0	7	7
Total	103	132	18	30	283
Porcentaje	36,27%	46,83%	6,34%	10,56%	100,00%

Tabla 16. Agrupación de los diferentes síndromes sufridos por los pacientes con reacciones adversas inmunológicas a medicamentos en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

Como puede verse en la tabla 17 en más del 85% de los pacientes que presentaron una reacción inmediata, el periodo de latencia entre la toma del fármaco y el inicio de la reacción fue en los primeros 60 minutos, aproximadamente en el 75% de los pacientes que presentaron un exantema el periodo de latencia fue entre las 13 horas y 7 días tras administración del fármaco. Para las reacciones sistémicas (excluida la anafilaxia) la latencia para la aparición del síndrome, en más del 50% fue en los primeros 15 minutos, mientras que para más del 50% de los pacientes y en 21% de los casos entre los 8 y 15 días. Las diferencias en los periodos de latencia entre las diferentes agrupaciones fueron significativas (prueba χ^2 , $p < 0,001$) (Figura 8).

Período de latencia	Inmediata		Exantema morbiliforme		Resto tardío de la piel		Sistémico		total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
0-5 minutos	17	20,73%	0	0,00%	3	21,43%	0	0,00%	
0-15 minutos	41	50,00%	0	0,00%	7	50,00%	8	57,14%	
16 -30 minutos	6	7,32%	1	1,61%	1	7,14%	0	0,00%	
31-60 minutos	7	8,54%	2	3,23%	1	7,14%	1	7,14%	
61-120 minutos	4	4,88%	1	1,61%	0	0,00%	0	0,00%	
2,01-5 HORAS	5	6,10%	5	8,06%	0	0,00%	0	0,00%	
6-12 HORAS	0	0,00%	5	8,06%	0	0,00%	1	7,14%	
13-24 HORAS	1	1,22%	18	29,03%	0	0,00%	0	0,00%	
48 HORAS	0	0,00%	7	11,29%	0	0,00%	1	7,14%	
25-72 HORAS	1	1,22%	8	12,90%	1	7,14%	0	0,00%	
4-7 DIAS	0	0,00%	14	22,58%	1	7,14%	0	0,00%	
8-15 DIAS	0	0,00%	1	1,61%	0	0,00%	3	21,43%	
	82	100,00%	62	100,00%	14	100,00%	14	100,00%	172
Pearson chi2(33) = 159.0978 Pr < 0.001									

Tabla 17. Período de latencia entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción (por síndromes) en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

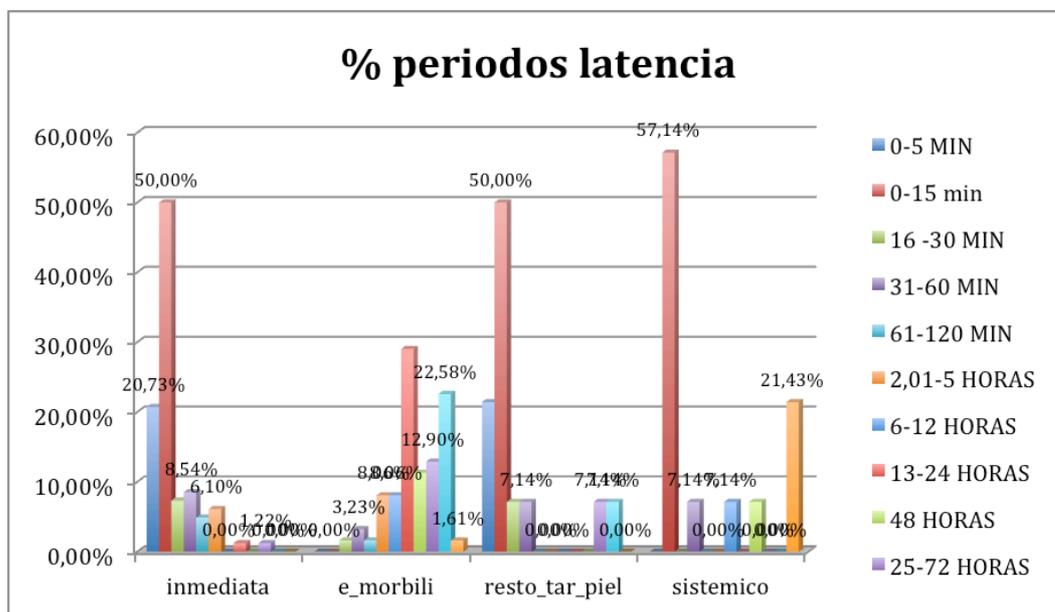


Figura 8. Período de latencia entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción (por síndromes) en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

DURACIÓN DE LOS EPISODIOS (POR SÍNDROMES)

Las reacciones inmediatas se resolvieron en las primeras 24 horas en más del 90% de los pacientes, mientras que en los exantemas en el 90% de los pacientes las reacciones se resolvieron entre las 24 horas y 14 días siguientes. Casi en el 60% de los pacientes que presentaron reacciones sistémicas (excluida anafilaxia) la reacción tardó en resolverse entre los 3 a 14 días (Tabla 18, Figura 9), siendo las diferencias significativas (prueba χ^2 , $p < 0,001$)

Duración de los episodios	inmediata		Exantema		Resto tardío de la piel		Sistémico		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
1 HORA	9	9,38%	0	0,00%	3	17,65%	0	0,00%	12
1-3 HORAS	31	32,29%	1	0,81%	5	29,41%	8	28,57%	45
4-6 HORAS	26	27,08%	2	1,61%	2	11,76%	0	0,00%	30
7 H - 24 H	23	23,96%	10	8,06%	1	5,88%	1	3,57%	35
1-2 DIAS	3	3,13%	31	25,00%	2	11,76%	0	0,00%	36
3-7 DIAS	4	4,17%	61	49,19%	3	17,65%	7	25,00%	75
2 SEMANAS	0	0,00%	19	15,32%	1	5,88%	9	32,14%	29
1 MES	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	3	10,71%	3
Total	96	100,00%	124	100,00%	17	100,00%	28	100,00%	265

Pearson $\chi^2(21) = 215.6608$ Pr < 0.001

Tabla 18. Duración de los episodios por agrupación de síndromes en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

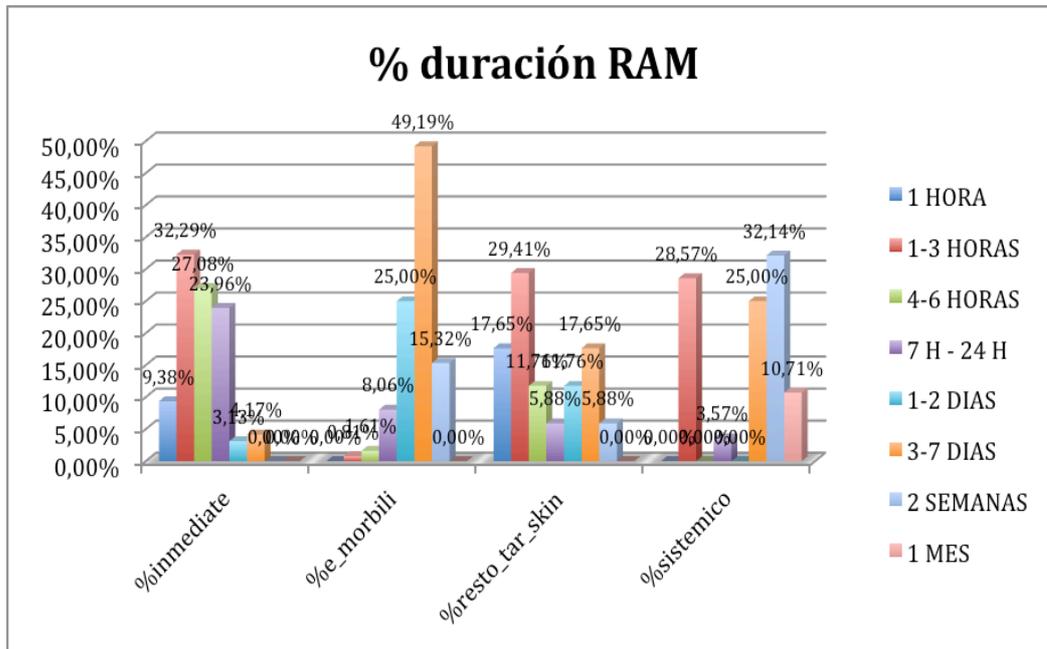


Figura 9. Duración de los episodios por agrupación de síndromes en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

TIEMPO DE APARICIÓN DE LOS EPISODIOS CON RESPECTO AL MOMENTO EL INGRESO

Agrupando las reacciones por los síndromes presentados, la mitad de los pacientes que presentaron una reacción inmediata, está apareció en el 1º día de ingreso, en el 5º día para los exantemas, en el 3º día para el resto de síndromes cutáneos y síndromes sistémicos. Las diferencias fueron significativas (prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,0001$) (Tabla 19)

Tiempo de aparición de los episodios con respecto al momento el ingreso						
Síndromes	media	sd	p50	p25	iqr	p75
Inmediata	2,83	4,00	1,00	0,00	3,00	3,00
Exantema morbiliforme	9,44	13,07	5,00	2,00	8,00	10,00
Resto síndromes cutáneos	7,22	13,07	3,00	1,00	7,00	8,00
Sistémico	9,84	12,97	3,00	1,00	11,00	12,00
Total	6,95	1,11	3,00	1,00	6,50	7,50

Prueba de los rangos de igualdad de poblaciones de Kruskal-Wallis, $p = 0.0001$

Tabla 19. Estadísticos centrales y de dispersión en la duración de los episodios agrupados por síndromes en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

En la figura 10 se aprecia como el porcentaje de reacciones inmediatas disminuye según avanzan los días de ingreso, siendo el pico en el 1º día de ingreso; mientras que los exantemas aumentan su porcentaje de aparición con la duración del ingreso, siendo el pico porcentual entre los 5 a los 8 días. El resto de agrupaciones tienen un comportamiento más uniforme a lo largo de los días de ingreso (Tabla 20, Figura 10).

Quintiles	inmediata		Exantema		Resto tardío de la piel		Sistémico		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
0 días	31	68,89	9	20	1	2,22	4	8,89	45
1 día	25	49,02	18	35,29	4	7,84	4	7,84	51
2 a 4 días	26	35,14	32	43,24	7	9,46	9	12,16	74
5 a 8 días	13	25,49	33	64,71	3	5,88	2	3,92	51
9 o más días	8	12,7	40	63,49	3	4,76	12	19,05	63
Total	103	36,27	132	46,48	18	6,34	31	10,92	284

Tabla 20. Frecuencia de las agrupaciones síndrómicas en relación con los días de ingreso en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

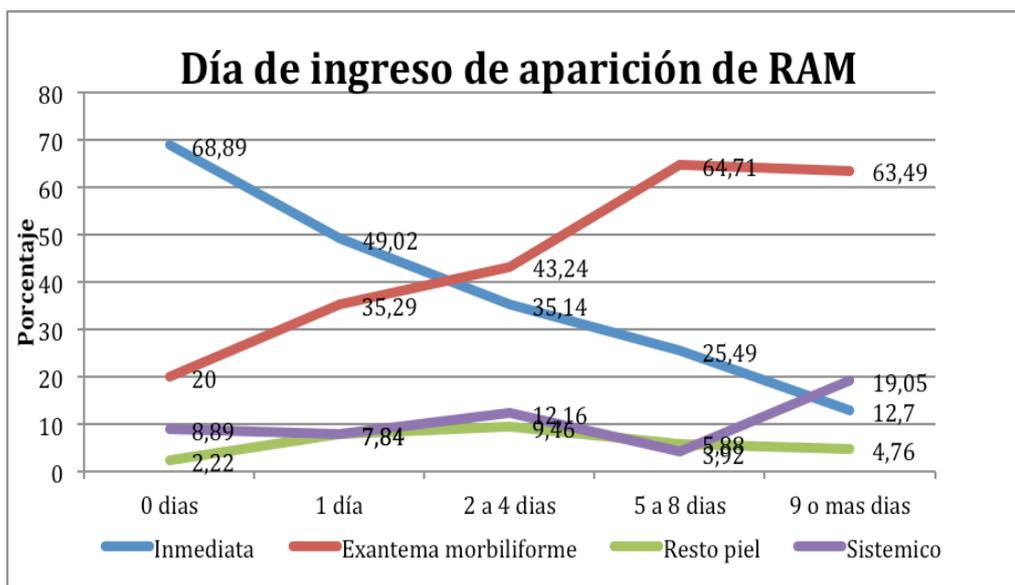


Figura 10. Frecuencia de las agrupaciones sindrómicas en relación con los días de ingreso en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

ATENCIÓN MÉDICA RECIBIDA DURANTE Y POSTERIOR AL EPISODIO

ATENCIÓN DURANTE EL INGRESO

La Unidad donde ocurrieron más frecuentemente fue en Medicina Interna (30,3%), seguido por Cardiología (11,6%). Las 2 primeras unidades asistenciales quirúrgicas fueron Traumatología y Cirugía General (15% entre las 2). Más de 10 reacciones adversas inmunológicas aparecieron aparte de las previas en Urgencias, Aparato Digestivo, Oncología, Cuidados Críticos y Neumología que supusieron un 81,3% de todas las reacciones adversas inmunológicas (Tabla 21).

Unidad Asistencial	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
INT - MEDICINA INTE,,	86	30,28%	30,28%
CAR - CARDIOLOGÍA	33	11,62%	41,90%
TRM - TRAUMATOLOGÍA	24	8,45%	50,35%
CGA - CIRUGÍA GENERAL	20	7,04%	57,39%
URG - URGENCIAS	16	5,63%	63,03%
ADG - APARATO DIGESTIVO	15	5,28%	68,31%
ONL - ONCOLOGÍA	14	4,93%	73,24%
CCR - CUIDADOS CRÍTICOS,	13	4,58%	77,82%
NEU - NEUMOLOGÍA	10	3,52%	81,34%
ANE - ANESTESIA Y R,,	8	2,82%	84,15%
HEM - HEMATOLOGÍA	8	2,82%	86,97%
GIN - GINECOLOGÍA	7	2,46%	89,44%
NEF - NEFROLOGÍA	6	2,11%	91,55%
CCV - CIRUGIA VASCULAR	5	1,76%	93,31%
PED - PEDIATRÍA	5	1,76%	95,07%
ORL - O,R,L,	4	1,41%	96,48%
NER - NEUROLOGÍA	3	1,06%	97,54%
URO - UROLOGÍA	3	1,06%	98,59%
HDM - HOSPITAL DE D,ÍA	1	0,35%	98,94%
OFT - OFTALMOLOGÍA	1	0,35%	99,30%
PSQ - PSIQUIATRÍA	1	0,35%	99,65%
REU - REUMATOLOGÍA	1	0,35%	100,00%

Tabla 21. Unidades donde ocurrieron las reacciones inmunológicas en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

Independientemente del Servicio donde sucedieron las reacciones, en los 134 pacientes que recibieron valoración por otras Unidades Asistenciales diferentes a las Unidades donde estaban ingresados, en el 52% de los casos los pacientes que presentaron reacción fueron valorados por el servicio de Alergología y en el 37% de los casos por Dermatología (casi 90% de los casos) (Tabla 22).

Especialista consultor			
	N	Porcentaje	Acumulado
ALERGIA	68	52	52
DERMATOLOGIA	50	36,8	88,8
HEMATOLOGO	10	8	96,8
INTERNISTA	3	1,6	98,4
ESPECIALIDADES	3	1,6	100
Total	134	100	

Tabla 22. Especialidades que fueron requeridas para valoración de las reacciones y diferentes de la especialidad donde estaba ingresado el paciente

Solo 7 pacientes (5,6%) de los pacientes recibieron valoración conjunta por las 2 unidades (Alergia y Dermatología), siendo el porcentaje mayor para los casos que fueron valorados únicamente por la Unidad de Alergia (**prueba χ^2 , p<0,001**) (Tabla 23)

Alergia	Dermatología					
	no		sí		Total	
	N	%	N	%	N	%
no	14	18,67	43	86	57	100
sí	61	81,33	7	14	68	100
Total	75	60	50	50	125	100

Pearson $\chi^2(1) = 54,8299$ Pr < 0,001

Tabla 23. Diferencias en las valoraciones de Dermatología y Alergia de los pacientes con reacciones adversas inmunológicas en la cohorte de ingresos del HUFA 1999-2007

Así mismo, tras el alta, la mayoría de los 189 pacientes de la serie total, en más del 60% de los casos los pacientes fueron derivados al servicio de Alergología, y en un 2% a Dermatología (Tabla 24).

De los pacientes derivados a consulta de Alergología, sin embargo solo un 30% fueron valorados en la Unidad de Alergia (Tabla 24), aunque el mayor porcentaje de casos atendidos en la Unidad de Alergia del HUFA fueron los pacientes derivados desde las plantas del hospital (prueba χ^2 , $p < 0,001$) (Tabla 25).

	Frecuencia	Porcentaje
Derivado a la consulta de dermatología	6	2,1
Derivado a la Consulta de Alergia	183	64,44
Visto en la Consulta de Alergia	87	30,63

Tabla 24. Derivaciones a las Consultas de Alergia de los pacientes desde las plantas de hospitalización del HUFA

Derivado a consulta de Alergia	Visto en Consulta de Alergia				Total
	SI		NO		
	N	%	N	%	
1	77	88,51	24	12,18	101
2	10	11,49	173	87,82	183
Total	87		197		284

Pearson $\chi^2(1) = 153$
 $Pr < 0,0001$

Tabla 25. Porcentaje de pacientes atendidos en la consulta de Alergia en función de si fueron derivados o no desde las plantas de hospitalización del HUFA.

ATENCIÓN TRAS EL INGRESO EN LA UNIDAD DE ALERGIA

De los 87 pacientes vistos en la Unidad de Alergia un 77,01% de los pacientes fueron sometidos algún tipo de estudio. El tiempo transcurrido entre el episodio presentado durante el ingreso y la primera consulta en el servicio de Alergología o Dermatología fue en la mitad de los pacientes de 4 meses. En la mitad de los pacientes pasaron 7 meses desde que tuvieron la primera consulta y la primera prueba, siendo algo más de 12 meses el seguimiento en consulta de alergología en la mitad de los pacientes (Tabla 26).

Tiempo en meses	N	Media	Desviación standard	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90
Entre episodio y estudio alergia dermatología	65	14,33	33,88	0,58	1,17	3,92	7,25	38,67
Seguimiento en consulta de Alergia	67	245,33	46,54	0,00	3,50	13,50	27,08	52,83
Entre 1ª visita a consulta de Alergia y fecha 1ª prueba	68	12,80	3,6	0,25	3,63	7,25	15,08	36,17

Tabla 26. Estadísticos centrales y de dispersión en los meses transcurridos entre los episodios y los estudios realizados en la consulta externa de Alergia

Fármacos estudiados en la Unidad de Alergia (no quiere decir positivos)

Los fármacos que con mayor frecuencia fueron estudiados o probados (pero no necesariamente positivos o responsables) en la Unidad de Alergia fueron, entre los antibióticos los B-Lactámicos (casi un 21,1%) y Quinolonas (6,8%); entre los AINES (15,8% conjuntamente) el metamizol (8,5%), paracetamol (3,95%) y ácido acetil salicílico (3,29%). También fueron estudiados con alta frecuencia los contrastes yodados (Iodixanol, Iobitridol e Iomerón) en un 16,6% de los casos (Tabla 27)

Medicamentos	N.	%	Porcentaje acumulado
Metamizol	13	8,55%	8,55%
Iodixanol	12	7,89%	16,45%
Amoxicilina-Clavulánico	8	5,26%	21,71%
Ceftriaxona	7	4,61%	26,32%
Iobitridol	7	4,61%	30,92%
Iomeron	6	3,95%	34,87%
Paracetamol	6	3,95%	38,82%
Ácido acetil salicílico	5	3,29%	42,11%
Levofloxacino	5	3,29%	45,39%
Ranitidina	5	3,29%	48,68%
Ciprofloxacino	4	2,63%	51,32%
Penicilina V	4	2,63%	53,95%
Amoxicilina	3	1,97%	55,92%
látex	3	1,97%	57,89%
Azitromicina	2	1,32%	59,21%
Captoprilo	2	1,32%	60,53%
Cefazolina	2	1,32%	61,84%
Cefepima	2	1,32%	63,16%
Ceftazidima	2	1,32%	64,47%
Cisplatino	2	1,32%	65,79%
Clindamicina	2	1,32%	67,11%
Dexketoprofeno	2	1,32%	68,42%
Fentanilo	2	1,32%	69,74%
Gentamicina	2	1,32%	71,05%
Imipenem	2	1,32%	72,37%
Metilprednisolona	2	1,32%	73,68%
Metoclopramida	2	1,32%	75,00%
Omeprazol	2	1,32%	76,32%
Piperacilina- Tazobactam	2	1,32%	77,63%
Rifampicina	2	1,32%	78,95%
Tramadol	2	1,32%	80,26%
Vancomicina	2	1,32%	81,58%
Resto (1 sólo medicamento)	28	18,42%	100%
Total general	152	100,00%	Total general

Tabla 27. Medicamentos probados o estudiados en la consulta de Alergia

En los 68 pacientes estudiados se realizaron 133 pruebas cutáneas, de las cuales en el 88 % de las mismas se realizaron de forma conjunta prick e intradermorreacción (Tabla 28).

tipo de prueba cutáneas realizadas							
	ID		PRICK		ID+PRICK		total
	N	%	N	%	N	%	
Total pruebas cutáneas	2	1,50%	14	10,53%	117	87,97	133

Tabla 28. Tipo de pruebas cutáneas realizadas en los pacientes estudiados en la consulta externa de Alergia del HUFA

En los 33 estudios realizados para evaluar la alergia a beta-lactámicos, resultaron positivas casi un 6% para los determinantes menores de la penicilina (MDM) y amoxicilina en respuesta inmediata y en un 3% para penicilina G. Por otra parte se objetivaron positividad de pruebas cutáneas de forma tardía en casi el 12% de los pacientes (Tabla 29).

Resultados para pruebas cutáneas con diferentes beta-lactámicos en diferentes modalidades			
	N POSITIVOS	% POSITIVOS	TOTAL
PPL	0	0	33
MDM	2	5,72	33
PENICILINA G	1	2,86	33
AMOXICILINA	2	5,88	32
P. CUTÁNEAS TARDÍAS	4	11,76	33

Tabla 29. Resultados de las pruebas cutáneas a beta-lactámicos en los pacientes estudiados en la consulta externa de Alergia del HUFA

Las pruebas epicutáneas con parche fueron realizadas en 42 pacientes, aunque negativas en más del 80% de los pacientes (Tabla 30).

PRUEBAS EPICUTÁNEAS REALIZADAS											
negativo		1+		2+		3+		4+		total	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
35	83,33	2	4,76	3	7,14	1	2,38	2	4,76	42	100

Tabla30. Resultados de las pruebas epicutáneas en los pacientes estudiados en la consulta externa de Alergia del HUFA

Con respecto al estudio *in vitro* para determinación de anticuerpos IgE frente a B-Lactámicos estos fueron realizados en 15 pacientes, siendo positivos en un 20% tanto para penicilina G y V y en un 7% para amoxicilina (Tabla 31).

Resultados para IgE a beta-lactámicos			
	N POSITIVOS	% POSITIVOS	TOTAL
IgE penicilina G	3	20	15
IgE penicilina V	3	20	15
IgE amoxicilina	1	6,67	15

Tabla 31. Resultados de las pruebas IgE específica a beta-lactámicos en los pacientes estudiados en la consulta externa de Alergia del HUFA.

Las pruebas de exposición fueron realizados en 69 casos, siendo el 90% de las mismas negativas. El 10% de las reacciones positivas consistieron en un 9% en cuadros de urticaria y angioedema y un 1% en exantema morbiliforme. Generalmente se buscó confirmar ausencia de relación etiológica entre el medicamento y el cuadro clínico sufrido más que confirmar el medicamento causante (Tabla 32).

resultados exposición a medicamentos en la Unidad de Alergia							
negativo		U-AE		EXANTEMA MORBILIFOR ME		Total	
N	%	N	%	N	%	N	%
69	89,61	7	9,09	1	1,30	77	100

Tabla 32. Resultados de las pruebas de exposición en los pacientes estudiados en la consulta externa de Alergia del HUFA.

En más del 80% de las pruebas de exposición realizadas los pacientes tomaron el fármaco estudiado durante sólo 1 día (Tabla 33)

días de toma del medicamento en la prueba de provocación											
1		2		3		4		5		total	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
59	80,82	1	1,37	11	15,07	1	1,37	1	1,37	73	100

Tabla 33. Días de toma de las pruebas de exposición en los pacientes estudiados en la consulta externa de Alergia del HUFA.

MEDICAMENTOS IMPLICADOS (RESPONSABLES) EN LAS REACCIONES DE LOS PACIENTES

Tras aplicar los algoritmos APS¹³⁴ y de Karsch y col¹³³, dentro de los cuales la valoración de Alergia fue tomada en cuenta (cuando estuvo disponible), 112 medicamentos fueron diagnosticados como responsables (con distinto nivel de certeza según los algoritmos comentados) en las reacciones inmediatas, 174 en los exantemas morbiliformes, 40 en reacciones sistémicas (excluida la anafilaxia) y 19 en resto de reacciones cutáneas (total 389 medicamentos) (Tabla 34).

Los medicamentos implicados más de un 3% o que aportaron más de 10 casos a la serie, fueron en orden de frecuencia: Metamizol, Amoxicilina-Ac.Clavulanico, Iodixanol, Ceftriaxona, Vancomicina, Concentrado de hematíes Y Ciprofloxacino; que conjuntamente supusieron casi un 45% de los medicamentos a los que se achacaron las reacciones de los pacientes (Tabla 34). El resto de medicamentos encontrados responsables fue heterogéneo, aunque los beta-lactámicos y otros antibióticos fueron la mayoría entre los mismos.

MEDICAMENTOS	EXANTEMA MORBILIFORME		INMEDIATA		OTROS CUADROS CUTANEOS		SISTEMICO		Total general	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Metamizol	16	9,20%	23	20,54%	1	5,26%	4	0,1	47	12,08%
Amoxicilina-Clavulánico	16	9,20%	9	8,04%		0,00%	2	0,05	32	8,23%
Iodixanol	23	13,22%	3	2,68%		0,00%	1	0,025	28	7,20%
Ceftriaxona	14	8,05%	7	6,25%		0,00%	1	0,025	23	5,91%
Vancomicina	9	5,17%	1	0,89%	5	26,32%	2	0,05	17	4,37%
Hematías		0,00%	4	3,57%	3	15,79%	9	0,225	16	4,11%
Ciprofloxacino	5	2,87%	3	2,68%		0,00%	1	0,025	12	3,08%
Clindamicina	6	3,45%	2	1,79%	1	5,26%		0	9	2,31%
Contrastes yodados	6	3,45%	3	2,68%		0,00%		0	9	2,31%
Imipenem	3	1,72%	1	0,89%	1	5,26%	3	0,075	9	2,31%
Levofloxacino	3	1,72%	3	2,68%	1	5,26%		0	9	2,31%
Paracetamol	3	1,72%	2	1,79%		0,00%		0	8	2,06%
Plasma		0,00%	8	7,14%		0,00%		0	8	2,06%
Cefepima	5	2,87%	1	0,89%		0,00%		0	6	1,54%
Piperacilina-Tazobactam	3	1,72%	1	0,89%		0,00%	2	0,05	7	1,80%
Captoprilo	3	1,72%	2	1,79%		0,00%	1	0,025	6	1,54%
Cefazolina	1	0,57%	5	4,46%		0,00%		0	6	1,54%
Enoxaparina	2	1,15%		0,00%	2	10,53%	1	0,025	6	1,54%
Gentamicina	4	2,30%		0,00%		0,00%		0	6	1,54%
Trimetropim sulfametoxazol	2	1,15%	2	1,79%		0,00%	2	0,05	6	1,54%
Omeprazol	2	1,15%	1	0,89%		0,00%	1	0,025	5	1,29%
Plaquetas		0,00%	3	2,68%	2	10,53%		0	5	1,29%
Fenitoína	3	1,72%		0,00%		0,00%	1	0,025	4	1,03%
Ranitidina	1	0,57%		0,00%		0,00%		0	4	1,03%
Tramadol	1	0,57%		0,00%		0,00%	1	0,025	4	1,03%
Azitromicina	1	0,57%		0,00%		0,00%	1	0,025	3	0,77%
Aztreonam	3	1,72%		0,00%		0,00%		0	3	0,77%
Claritromicina	2	1,15%	1	0,89%		0,00%		0	3	0,77%
Clopidogrel	3	1,72%		0,00%		0,00%		0	3	0,77%
Cloxacilina		0,00%	2	1,79%		0,00%		0	3	0,77%
Enalaprilo	2	1,15%		0,00%		0,00%		0	3	0,77%
látex		0,00%	2	1,79%	1	5,26%		0	3	0,77%
Alopurinol		0,00%		0,00%		0,00%	2	0,05	2	0,51%
Amitriptilina	1	0,57%		0,00%		0,00%	1	0,025	2	0,51%
Amoxicilina	1	0,57%		0,00%		0,00%		0	2	0,51%

MEDICAMENTOS	EXANTEMA MORBILIFORME		INMEDIATA		OTROS CUADROS CUTANEOS		SISTEMICO		Total general	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cefotaxima	2	1,15%		0,00%		0,00%	0		2	0,51%
Cefoxitina		0,00%	2	1,79%		0,00%	0		2	0,51%
Cefuroxima- axetilo		0,00%	2	1,79%		0,00%	0		2	0,51%
Dexketoprofeno		0,00%		0,00%		0,00%	0		2	0,51%
Fentanilo		0,00%	1	0,89%		0,00%	0		2	0,51%
Furosemida	1	0,57%		0,00%		0,00%	1	0,025	2	0,51%
Linezolid	1	0,57%		0,00%		0,00%	1	0,025	2	0,51%
Meropenem	2	1,15%		0,00%		0,00%	0		2	0,51%
Metilprednisolona		0,00%		0,00%		0,00%	0		2	0,51%
Metronidazol	1	0,57%		0,00%		0,00%	0		2	0,51%
Rifampicina	1	0,57%	1	0,89%		0,00%	0		2	0,51%
Solo implicado en 1 reacción	22	12,64%	16	14,29%	2	10,53%	2	0,05	47	12,08%
Total general	174		112		19		40		389	100,00%

Tabla 34. Medicamentos considerados como responsables tras aplicar los algoritmos APS y de Karcsch en los pacientes de la cohorte de reacciones adversas medicamentosas del HUFA 1998-2007.

DIFERENCIAS EN EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS EN LA DIFERENTE AGRUPACIÓN DE SÍNDROMES

La media del número de fármacos sospechosos en el total de reacciones fueron 1,4, aunque el número medio de las mismas fue diferente entre las diferentes agrupaciones síndrómicas: el número medio de medicamentos sospechosos tras valoración por Alergia fue menor en las reacciones inmediatas (1,24), que para el resto de las agrupaciones (alrededor de 1,5) (prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,02$). Todo ello apunta a que en las reacciones inmediatas es más fácil desentrañar o encontrar el medicamento responsable de la reacción inmunológica (Tabla 35).

dtgco_INM_TARDIOS_1	mean	sd	p50	p25	p75	iqr
inmediateUyAFX	1,24	0,72	1	1	1	0
e_morbiliforme	1,52	0,89	1	1	2	1
resto_s_cutáneos	1,47	0,74	1	1	2	1
sistémico	1,42	0,83	1	1	2	1
negativo	1,67	0,96	1	1	2.5	1.5
Total	1,43	0,84	1	1	2	1

Tabla 35. Diferencias globales por la prueba de los rangos de igualdad de poblaciones de Kruskal-Wallis , $p = 0,0182$

RESULTADOS Y COMPORTAMIENTO DE LOS ALGORITMOS

Correlaciones entre observadores en los algoritmos utilizados

En los 185 pacientes del estudio donde se estudió la correlación entre observadores hubo una excelente correlación entre los 2 observadores en los algoritmos utilizados (tesitanda y director de la tesis): Kappa de 0,98 para el algoritmo de Karsch¹³⁰ y una correlación del 0,98 según la prueba de Spearman para el algoritmo APS¹³⁴ , $p < 0,0001$ (Tabla 36)

Karch observador 2	Karch observador 1			
	definitiva	posible	probable	Total
definitiva	3	0	0	3
posible	0	20	1	21
probable	0	0	161	161
Total	3	20	162	185

Acuerdo	Acuerdo esperado	Kappa	Error standard	Prob>Z
99.46%	77.46%	0.9760	0.0663	0.0000

Tabla 36

Diferencias en comportamientos del algoritmo aps entre pacientes de la serie y una muestra de pacientes desestimados como casos

En una muestra de los 97 primeros casos y de 114 ingresos valorados para su inclusión en el estudio y posteriormente desestimados, la mediana de puntuación fue mayor en el grupo que fueron seleccionados como casos (6), que la mediana de puntuación para los casos desestimados (2), siendo estas diferencias muy significativas (Prueba de Mann-Whitney, $p < 0,0001$) (Tabla 37)

	N	media	Desviación standard	p10	p25	p50	p75	p90
casos desechados	114	2,07	0,60	2	2	2	2	3
casos del estudio	97	6,15	0,94	6	6	6	6	7

Prueba de Mann-Whitney, Prob > |z| = 0.0000

$P\{\text{Score}_{10G}(\text{casos desechados}) > \text{Score}_{10G}(\text{casos del estudio})\} = 0.005$

Tabla 37. Puntuaciones del algoritmo APS entre los casos del estudio y casos desechados.

Valoraciones o respuestas a cada una de las preguntas del algoritmo aps a los medicamentos implicados o sospechados en las reacciones de los pacientes,

El porcentaje de respuestas positivas, entre los casos del estudio, en las diferentes preguntas del algoritmo APS fue mayor del 95%, para las preguntas sobre descripciones previas en la literatura del medicamento sospechoso, mejora tras la retirada de la medicación, ausencia de alternativas diagnósticas y ausencia de repetición del cuadro con placebo. En el caso de la pregunta sobre aparición del cuadro tras la administración del medicamento fue del 100% (Tabla 38)

tabla total	-1	0	1	2	%positivos
preg1_previoLITERATURA		3	388		99,23%
preg2_tras_drug		0	391		100,00%
preg3_mejora_retira		13	378		96,68%
preg4_apar_readmim	45	332		13	3,33%
preg5_alter_dgtco	6	2		383	97,95%
preg6_RAM_placebo		1	390		99,74%
preg7_med_fluido		391	390		0,00%
preg8_corr_grav_dosis		389	2		0,51%
preg9_RAMsimila		368	23		5,88%
preg10_confirm		342	49		12,53%

Tabla 38. Porcentaje de respuestas a las preguntas del algoritmo APS

Valoraciones globales del algoritmo aps a los medicamentos implicados o sospechados en las reacciones de los pacientes

Más del 70% de los pacientes obtuvieron una puntuación del 6 en el algoritmo APS y de más del 93%, tuvieron puntuaciones entre 5 a 7 (Tabla 39).

Algoritmo APS puntos	Medicamentos						total	% total	%total acumulado
	1	2	3	4	5	6			
6	200	51	15	11	1	1	279	71,36%	71,36%
5	25	15	9	1			50	12,79%	84,14%
7	27	5	3		2		37	9,46%	93,61%
8	5	2					7	1,79%	95,40%
10	5	1					6	1,53%	96,93%
9	4	1					5	1,28%	98,21%
3	4						4	1,02%	99,23%
2	2						2	0,51%	99,74%
4	1						1	0,26%	1
total							391	100,00%	
media							media puntos	6,05	

Tabla 39. Número y porcentaje de puntuaciones del algoritmo APS.

Valoraciones globales del algoritmo de Karch a los medicamentos implicados o sospechados en las reacciones de los pacientes

Según el algoritmo de Karch, aplicado a los casos del estudio, más del 80% de los pacientes obtuvieron el diagnóstico de probable y sólo 1,3% el de diagnóstico definitivo. (Tabla 40)

resultados dgcto según Karch	Medicamentos						Total	% total
	1	2	3	4	5	6		
tipo diagnóstico								
Definitivo	4	1					5	1,28%
Posible	34	17	10	3	2		66	16,88%
Probable	235	57	17	9	1	1	320	81,84%
total	273	75	27	12	3	1	391	100,00%

Tabla 40. Número y porcentaje de puntuaciones del algoritmo de Karch.

Correlación entre los algoritmos del APS y Karch

Según la correlación de Spearman hubo una correlación para los 391 medicamentos implicados de 0,55 ($p < 0,0001$) entre los algoritmos de APS y Karch (Tabla 41 y figura 11 y 12)

APs, puntuación	dgtco_segun_karch							Total	
	Posible	%	Probable	%	Definitiv	%			
2	2	0,51%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,51%	
3	4	1,02%	0	0,00%	0	0,00%	4	1,02%	
4	1	0,26%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,26%	
5	36	9,21%	14	3,58%	0	0,00%	50	12,79%	
6	20	5,12%	259	66,24%	0	0,00%	279	71,36%	
7	3	0,77%	33	8,44%	1	0,26%	37	9,46%	
8	0	0,00%	7	1,79%	0	0,00%	7	1,79%	
9	0	0,00%	4	1,02%	1	0,26%	5	1,28%	
10	0	0,00%	3	0,77%	3	0,77%	6	1,53%	
Total	66	16,88%	320	81,84%	5	1,28%	391	100,00%	

Número de observaciones = 391

rho de Spearman= 0.5467

Prueba de Ho: score_puntuacion_APS y dgtco_segun_karch_n sean independientes

Prob > t = 0.0000

Tabla 41. Relación entre los diferentes puntuaciones o desenlaces de los algoritmos de Karsch y APS

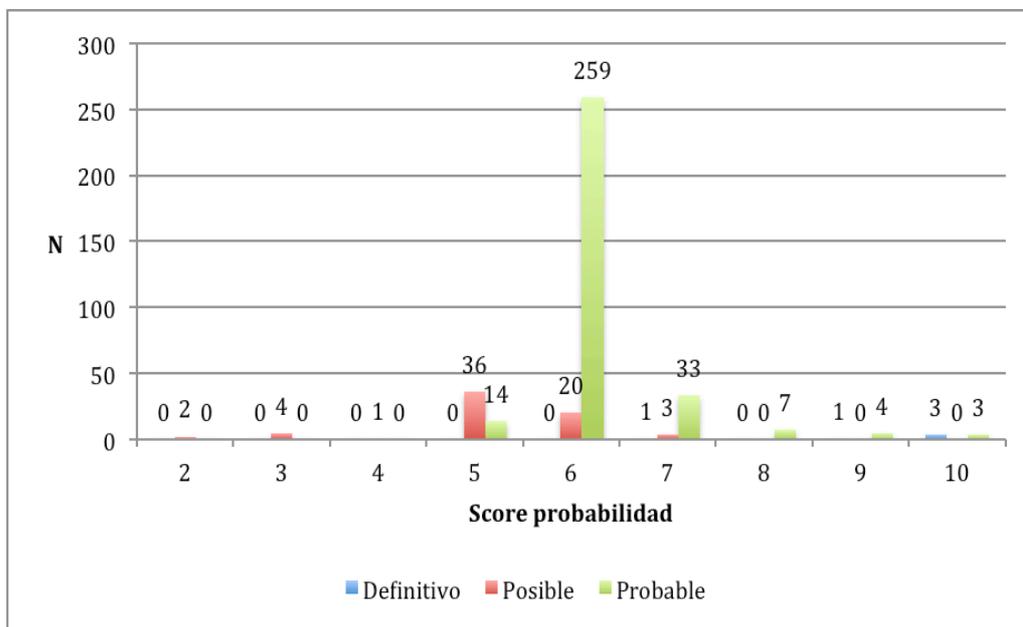


Figura 11. Relación entre las diferentes puntuaciones o desenlaces de los algoritmos de Karsch y APS

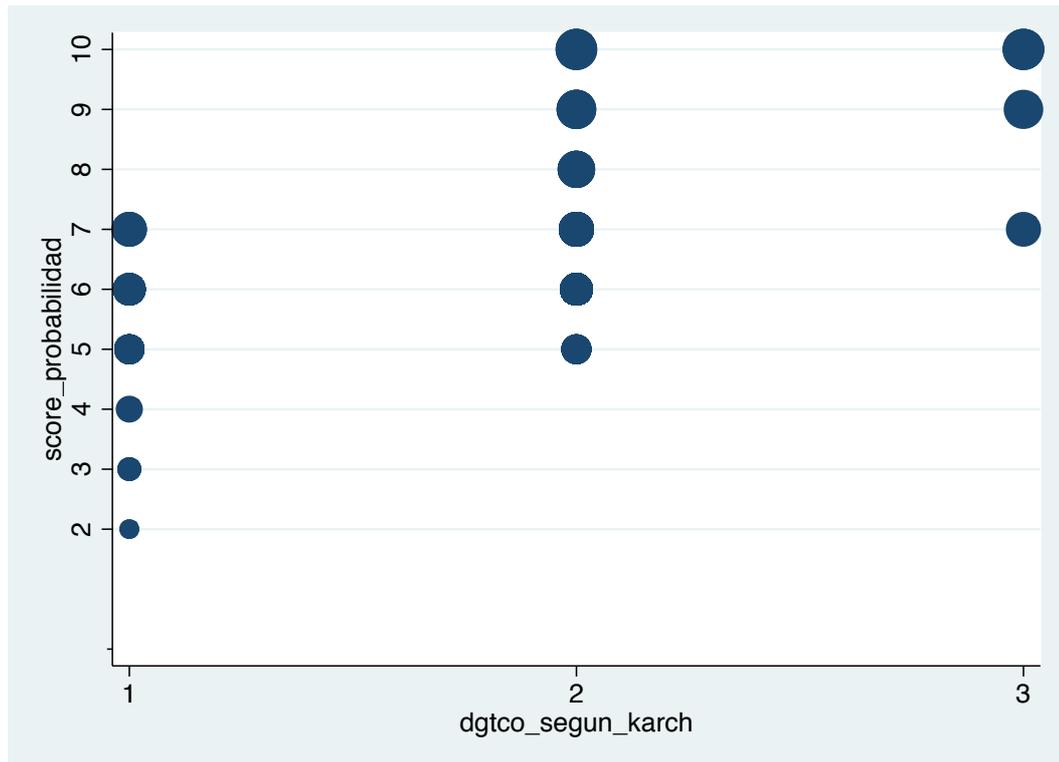


Figura 12. Correlación entre puntuaciones del algoritmo APS y el de Karsh

Comportamientos globales de los algoritmos de Karch según los diferentes síndromes

Entre los 3 tipos de respuestas posibles según el algoritmo de Karsh no hubo diferencias en las puntuaciones obtenidas en las 4 agrupaciones sindrómicas del estudio (χ^2 , $p=0,4$) (Tabla 42, Figura 13)

1 dgtco_según_karch_							
Agrupación síndromes	Definitivo		Posible		Probable		total
	N	%	N	%	N	%	
inmediateUyAFX	3	3,37	3	3,37	83	93,26	89
e_morbiliforme	0	0	9	8,11	102	91,89	111
resto_tardio_piel	0	0	1	6,67	14	93,33	15
sistémico	1	3,33	2	6,67	27	90	30
Total	4	1,63	15	6,12	226	92,24	245

Pearson $\chi^2(6) = 6.1025$ Pr = 0.412

Tabla 42. Puntuaciones del algoritmo de Karsh según las diferentes agrupaciones síndromicas del estudio

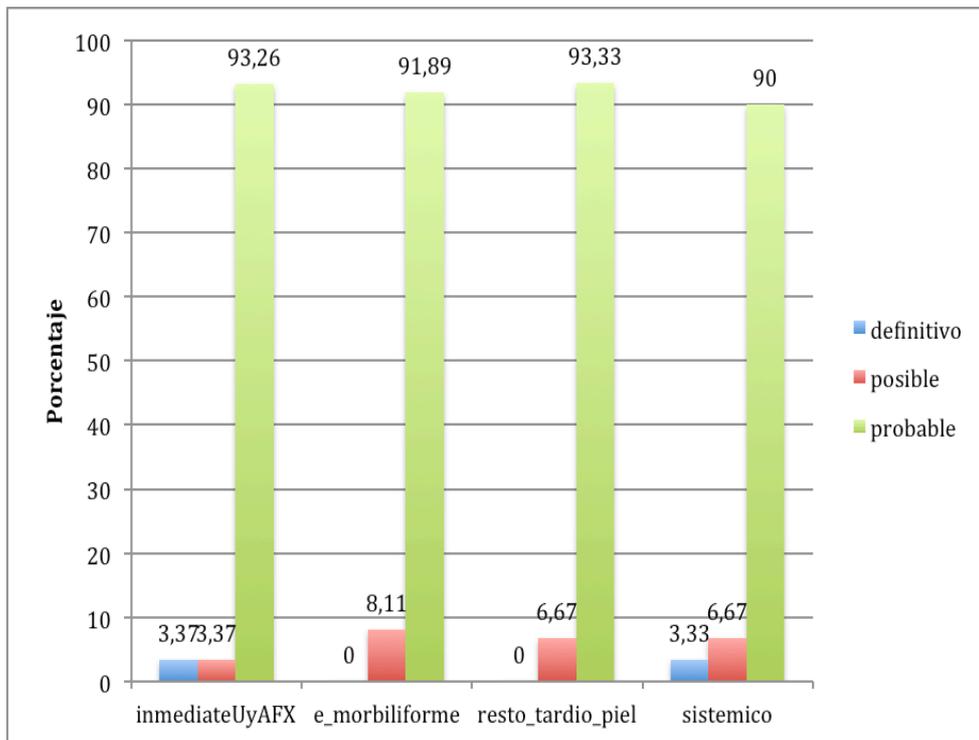


Figura 13. Puntuaciones del algoritmo de Karsh según las diferentes agrupaciones síndromicas del estudio

Comportamientos globales de los algoritmos de APS con puntuaciones 6,7,8 según los diferentes síndromes

Dada la concentración de la gran mayoría de las puntuaciones de los casos en las puntuaciones 6, 7 y 8 del algoritmo APS, realizamos el análisis para valorar si se

obtenían diferentes puntuaciones con el algoritmo APS entre los diferentes síndromes, solo para estas puntuaciones. En los 228 pacientes estudiados, observamos diferencias significativas (χ^2 , $p=0,03$), debidas a mayores puntuaciones en las reacciones inmediatas y reacciones sistémicas (excluida la anafilaxia) que en el resto de agrupaciones (Tabla 43, Figura 14)

<u>algoritmo APS</u>							
Agrupación síndromes	6		7		8		Total
	N	%	N	%	N	%	
inmediateUyAFX	63	76,83	16	19,51	3	3,66	82
e_morbiliforme	98	92,45	7	6,6	1	0,94	106
resto_síndromes_piel	12	100	0	0	0	0	12
sistémico	21	75	5	17,86	2	7,14	28
Total	194	85,09	28	12,28	6	2,63	228

Pearson chi2 (6) = 14.3955 Pr = 0.026

Tabla 43- Reparto de puntuaciones del algoritmo APS entre las diferentes agrupaciones síndrómicas

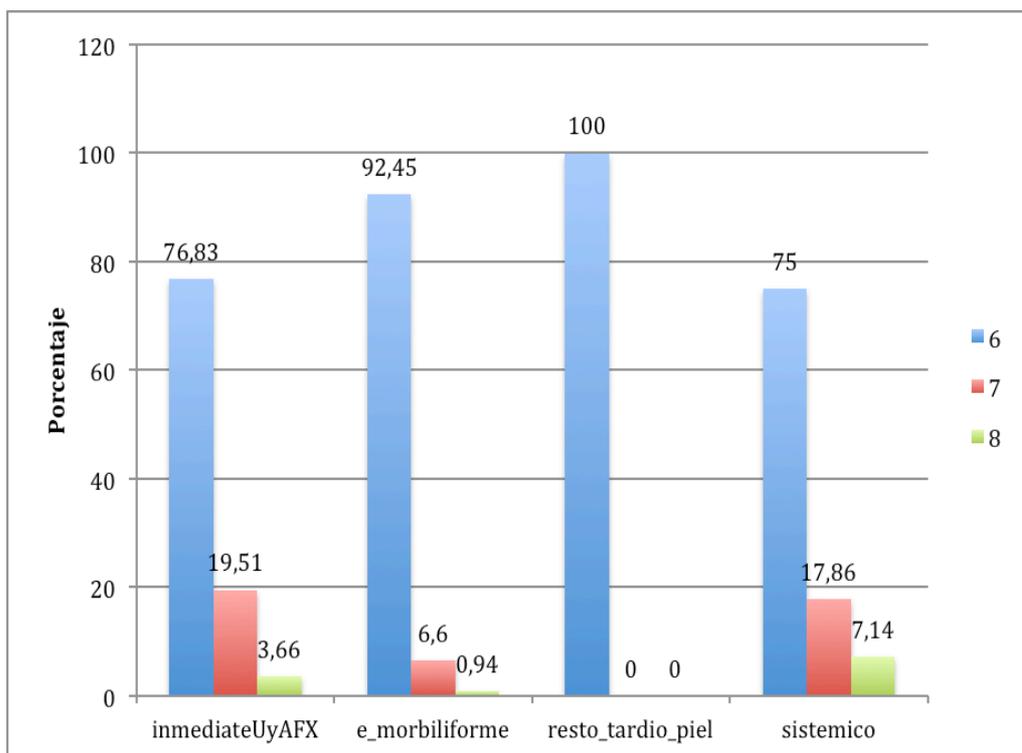


Figura 14. Porcentaje de puntuaciones 6, 7 y 8 del algoritmo APS en las diferentes agrupaciones sindrómicas del estudio

Rentabilidad de la valoración por la U. De Alergia para disminuir el número de medicamentos sospechosos implicados en cada episodio.

Comparamos en los 4 grupos sindrómicos del estudio, entre los pacientes que fueron valorados y no valorados en la Unidad de Alergia, el número de medicamentos etiquetados como responsables de las reacciones, para establecer si tras el paso por la Unidad de Alergia el número de medicamentos establecidos como responsables era menor que para los pacientes que no habían pasado por la Unidad de Alergia. Para establecer el número de medicamentos responsables entre los pacientes que fueron valorados en la Unidad de Alergia, se eligió la valoración hecha tras todo el estudio alergológico (valoración de los investigadores, del médico que valoró al paciente y las pruebas *in vivo* e *in vitro* realizados), mientras

que para los pacientes que no fueron valorados en Alergia, solo se utilizó la valoración de 2 investigadores del estudio (tesitando y director de tesis). Tras el análisis realizado no se evidenció que el número de medicamentos responsables o sospechados en el estudio fuese menor en el grupo que fue valorado en la Unidad de Alergia del HUFA, tanto en su análisis global para todos los síndromes agrupados (prueba de Kruskal Wallis, $p=0,99$), como para cada uno de ellos (Prueba de Mann-Whitney, p entre 0,2 y 0,4) (Tabla 44)

asistencia_Alergia	mean	sd	p50	p25	p75	iqr	Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
grupo total							
no	1,42	0,84	1	1	2	1	Prob > z = 0.9932
si	1,44	0,82	1	1	2	1	
	1,43	0,84	1	1	2	1	
grupo inmediata							
no	1,25	0,77	1	1	1	0	Prob > z = 0.4662
si	1,18	0,59	1	1	1	0	
Total	1,24	0,72	1	1	1	0	
grupo exantema							
no	1,56	0,90	1	1	2	1	Prob > z = 0.2296
si	1,39	0,84	1	1	1	0	
Total	1,52	0,89	1	1	2	1	
resto piel							
no	1,40	0,70	1	1	2	1	
si	1,60	0,89	1	1	2	1	
Total	1,47	0,74	1	1	2	1	
Sistémica							
no	1,38	0,85	1	1	1	0	
si	1,57	0,79	1	1	2	1	
Total	1,42	0,83	1	1	2	1	

Tabla 44. Comparación del número medicamentos etiquetados como responsables entre los pacientes que pasaron o no por la Unidad de Alergia del HUFA.

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

COMORBILIDADES

Utilizando la clasificación CIE9-MC entre los 305 controles y los 284 ingresos considerados como casos, observamos, según un primer análisis univariante, que tener durante el ingreso una enfermedad infecciosa, circulatoria, respiratoria, digestiva, genitourinaria o enfermedad de la piel aumentó el riesgo de reacción adversa inmunológica a fármacos, mientras que sufrir de una enfermedad congénita o perinatal el riesgo fue menor. No se realizó una prueba Mantel-Hanzel para todos los grupos de enfermedades de forma global, debido a que las variables se solapaban: un mismo paciente podía tener varios CIE-9 de varios órganos. La significación exigida para cada comparación individual en la prueba χ^2 , fue de $p < 0,03$ tras aplicar la corrección de Bonferroni (Tabla 45)

Por otra parte, ser dado de alta por servicios como el de digestivo, cardiología, cuidados críticos, hematología, medicina interna y oncología aumentó el riesgo de reacciones adversas inmunológicas a fármacos. Sin embargo el alta por servicios como cirugía general y vascular, obstetricia-ginecología, neurología, oftalmología, ORL, pediatría, psiquiatría disminuyó el riesgo de estas reacciones (Prueba de homogeneidad de igualdad de odds, $p < 0,0001$) (Tabla 46).

	CASO		CONTROL		P			
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje				
	284	48.14	306	51.86				
mujer	147	46.23	171	53,77	0,316	Chi2		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	RR	II95%	IS95%	
enf_infe_cie9	83	29,24	31	10,13	1,72	1,48	2,01	
neoplasia_cie9	53	18,66	43	14,05	1,18	0,96	1,45	
enf_endo_nutri_cie9	123	43,31	101	33,01	1,25	1,06	1,47	
enf_inmunol_cie9	284	100	306	100				
enf_sangre_cie9	74	26,06	51	16,67	1,31	1,10	1,56	
enf_psiQUIAT_cie9	103	36,27	88	28,76	1,19	1,00	1,41	
enf_mentales_sentidos	63	48,09	68	22,22	1,00	0,82	1,22	
enf_circul_cie9	166	58,45%	136	44,44	1,34	1,13	1,59	
enf_respir_cie9	143	50,35	111	36,27	1,34	1,14	1,58	
enf_digest_cie9	144	50,7	116	37,91	1,31	1,11	1,54	
enf_genURI_cie9	129	45,42	92	30,07	1,39	1,18	1,64	
enf_embarazo_cie9	75	26,41	100	32,68	0,85	0,70	1,04	
enf_piel_cie9	207	72,89	80	26,14	2,84	2,31	3,49	
enf_hueso_artic_conect_cie9	110	35,95	196	64,05	0,89	0,74	1,07	
enf_congen_cie9	83	27,12	223	72,88	0,77	0,61	0,96	
enf_perinatal_cie9	88	28,76	218	71,24	0,71	0,56	0,90	
sint_difuso_cie9	118	38,56	188	61,44	1,07	0,90	1,26	
corrección bonferroni	significativo si p< ** 0.00294118							

Tabla 45. Diferencias en enfermedades de sistemas y aparatos entre controles y casos, con la corrección de Bonferroni

	CASO		CONTROL		OR	II95%	IS95%
	Freq.	Percent	Freq.	Percent			
ADG - APARATO DIGES,,	15	55,56	12	44,44	1,25	0,59	2,67
ANE - ANESTESIA Y R,,	8	100	0	0	,	,	,
CAR - CARDIOLOGÍA	33	68,75	15	31,25	2,20	1,19	4,05
CCR - CUIDADOS CRÍTICOS	13	81,25	3	18,75	4,33	1,23	15,21
CCV - CIRUGIA VASCULAR	5	45,45	6	54,55	0,83	0,25	2,73
CGA - CIRUGÍA GENERAL	20	32,26	42	67,74	0,48	0,28	0,81
GIN - GINECOLOGÍA	7	31,82	15	68,18	0,47	0,19	1,14
HDM - HOSPITAL DE DÍA	1	100	0	0	,	,	,
HEM - HEMATOLOGÍA	8	88,89	1	11,11	8,00	1,00	63,96
INT - MEDICINA INTEENA	86	55,13	70	44,87	1,23	0,90	1,68
NEF - NEFROLOGÍA	6	54,55	5	45,45	1,20	0,37	3,93
NER - NEUROLOGÍA	3	42,86	4	57,14	0,75	0,17	3,35
NEU - NEUMOLOGÍA	10	52,63	9	47,37	1,11	0,45	2,73
OBS - OBSTETRICIA	0	0	40	100	0,00	0,00	0,00
OFT - OFTALMOLOGÍA	1	25	3	75	0,33	0,03	3,20
ONL - ONCOLOGÍA	14	70	6	30	2,33	0,90	6,07
ORL - O,R,L,,	4	33,33	8	66,67	0,50	0,15	1,66
PED - PEDIATRÍA	5	13,51	32	86,49	0,16	0,06	0,40
PSQ - PSIQUIATRÍA	1	33,33	2	66,67	0,50	0,05	5,51
REU - REUMATOLOGÍA	1	100	0	0	,	,	,
TRM - TRAUMATOLOGÍA	24	54,55	20	45,45	1,20	0,66	2,17
UDO - UNIDAD DEL DOLOR	0	0	1	100	0,00	0,00	0,00
URG - URGENCIAS	16	94,12	1	5,88	16,00	2,12	120,65
URO - UROLOGÍA	3	21,43	11	78,57	0,27	0,08	0,98
Test of homogeneity of odds (odds iguales)_ chi2(23)=125.39,, p<0,0001							
*** más casos en Cardiología, Oncología, Hematología; intensivos							
*** más controles en Gine, Trauma, Cirugía							
*** algunos servicios tienen menos de 5 casos esperados							

Tabla 46. Diferencias en Servicios de altas entre controles y casos, con la corrección de Bonferrini

Los casos con respecto a los controles tuvieron mayor edad, mayor estancia y mayor peso del ingreso (pruebas de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-

Whitney) (Tabla 47). Sin embargo estas variables estaban correlacionadas (ρ entre 0,30 a 0,56) (Tabla 48, Figura 15), más marcada la correlación entre estancia y peso del ingreso.

Tabla 47

	CASO		CONTROL		P	TEST	
	Rango intercuartil		Rango intercuartil				
edad	49.3607-	75.8727	31.217-	75.3785	0.0006	pruebas de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney))	Probabilidad de ser más viejos en controles que en casos =
Peso del ingreso	2,03	3	1,03	2	<0,00001	Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test	Probabilidad de un peso del ingreso mayor en controles que en casos = 0,311
Días estancia	9,00	19,00	3,00	7	<0,0001	Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test	Probabilidad de duración del ingreso mayor en controles que en casos = 0.227

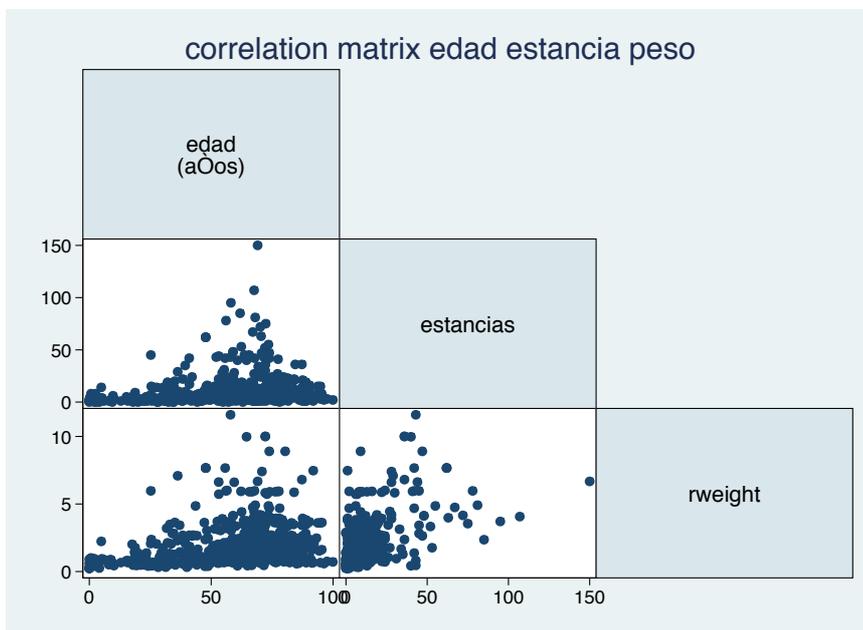


Figura 15. Correlación entre estancia, edad y peso. Rweight es la variable acuñada en el CMBD y que se corresponde al peso del ingreso

	edad		estancia		estancia de 3 en 3 días		peso del ingreso		peso del ingreso en quintiles	
	corr	p	corr	p	corr	p	corr	p	corr	p
edad	1									
estancia	0,3122*	<0,0001	1	<0,0001						
estancia de 3 en 3 días	0,3064*	<0,0001	0,9837*	<0,0001	1,0000	<0,0001				
peso del ingreso	0,4447*	<0,0001	0,5680*	<0,0001	0,5625*	<0,0001	1,0000	<0,0001		
peso del ingreso en quintiles	0,4245*	<0,0001	0,5529*	<0,0001	0,5480*	<0,0001	0,9798*	<0,0001	1	<0,0001
* p<0,05										

Tabla 48. Correlación Spearman entre estancia, edad y peso

MEDICAMENTOS PRESCRITOS EN CASOS Y CONTROLES

Se consideraron en el análisis de los medicamentos que fueron prescritos a los pacientes durante su ingreso, aquellos que habían sido prescritos al menos 30 veces entre todos los ingresos (casos y controles), salvo medicamentos que podían tener relevancias clínicas reconocidas en la literatura alergológica, como las cefalosporinas y los contrastes yodados. Así mismo los medicamentos prescritos seleccionados para los casos fueron aquellos prescritos antes de la reacción o el mismo día de la misma. No se estudiaron los medicamentos de forma individual sino por grupo de familias farmacológicas, con diferente nivel de agregación y buscando la relevancia clínica. Los datos de prescripción fueron obtenidos del programa PHARMA-TOOLS®

Todos los medicamentos implicados en todas las reacciones en casos antes de la reacción y controles

Comparado con el suero salino, al que se compararon el resto de medicamentos, se asociaron de manera significativa con las reacciones adversas inmunológicas la

prescripción de anti-histamínicos H1, los antibióticos gluco-péptidos, las insulinas y los contrastes iodados, mientras que se evidenció menor riesgo que salino para las butirofenonas, otros AINES (fundamentalmente Paracetamol) (Tabla 49). El odds-ratio fue muy grande para los anti-histamínicos H1 (10,3). De forma global hubo una diferente distribución de medicamentos entre casos y controles (Prueba de homogeneidad (igualdad de odds) $Pr > \chi^2 < 0.0001$).

Odds ratios con referencia a suero salino					
Los 30 medicamentos más frecuentes	Odds ratio	chi2	P>chi2	IS al 95% IC	II al 95% IC
ADO	0,50	2,84	0,092	0,22	1,14
Aminoglucósidos	1,36	0,85	0,356	0,71	2,61
AntiH1	10,29	25,87	0,000	3,37	31,43
AntiH2	0,64	3,56	0,059	0,41	1,02
Anticoagulantes Orales	0,49	3,57	0,059	0,23	1,04
Anticolinérgicos	0,70	1,76	0,184	0,42	1,19
B bloqueantes	1,48	1,38	0,241	0,76	2,87
B-Lactámicos	0,70	2,53	0,112	0,46	1,09
B2 agonistas	0,68	1,34	0,248	0,35	1,31
Benzodiazepinas	1,36	1,06	0,303	0,76	2,43
Butirofenonas	0,43	7,79	0,005	0,24	0,79
Calcioantagonistas	0,62	2,09	0,149	0,33	1,19
Corticoides	0,92	0,13	0,714	0,59	1,43
Cristaloides	1,00				
Diuréticos	0,89	0,25	0,620	0,56	1,41
Glucopéptidos	2,70	4,56	0,033	1,04	6,99
Heparinas bajo pm	0,86	0,53	0,467	0,58	1,28
IBP	1,08	0,11	0,735	0,70	1,64
IECAS	0,91	0,13	0,722	0,55	1,52
Insulinas	2,16	4,29	0,038	1,02	4,54
Macrólidos	1,17	0,23	0,635	0,60	2,28
Otros AINES (Nabumetona o Paracetamol)	0,56	7,11	0,008	0,37	0,86
Pirazolonas	0,47	12,01	0,001	0,30	0,73
Potasio	0,85	0,54	0,461	0,54	1,32
Procinéticos	0,85	0,34	0,559	0,49	1,46
Quinolonas	1,60	2,63	0,105	0,90	2,84
Salicilatos	0,96	0,02	0,890	0,54	1,71
otro_menor_30casos	1,13	0,58	0,448	0,82	1,57
CEFALOSPORINAS	1,30	0,77	0,379	0,72	2,36
Contrastes iodados	0,20	7,66	0,006	1,21	3,24

Tabla 49. Análisis para todas las reacciones inmunológicas de prescripción de medicamentos en casos y controles del estudio. Prueba de homogeneidad de los odds (igualdad de odds):

:chi2(29) = 148.31, Pr>chi2 < 0.0001

Todos los medicamentos implicados en las reacciones inmediatas en casos antes de la reacción y controles

En el caso de las reacciones inmediatas, los anti-histamínicos H1, las insulinas y la quinolonas tuvieron mayor riesgo de reacciones adversas comparadas con los controles del estudio (Tabla 50). El odds-ratio fue muy grande para los anti-histamínicos H1 (15,6). También de forma global, en las reacciones inmediatas, hubo una diferente distribución de prescripción de medicamentos entre casos y controles (Prueba de homogeneidad (igualdad de odds) $P_{>\chi^2} < 0.0001$) (Tabla 50)

Los 30 medicamentos más frecuentes	Odds Ratio	chi2	P>chi2	IS al 95% IC	II al 95% IC
ADO	1,27	0,21	0,64	0,46	3,50
Aminoglucósidos	1,12	0,05	0,82	0,41	3,04
AntiH1	15,64	29,39	0,00	4,10	59,63
AntiH2	0,81	0,37	0,54	0,41	1,61
Anticoagulantes Orales	0,29	2,83	0,09	0,06	1,35
Anticolinérgicos	0,88	0,10	0,76	0,41	1,93
B bloqueantes	0,51	1,03	0,31	0,14	1,92
B-Lactámicos	0,78	0,56	0,45	0,40	1,51
B2 agonistas	0,62	0,77	0,38	0,21	1,82
Benzodiazepinas	0,59	0,93	0,33	0,20	1,74
Butirofenonas	0,45	2,58	0,11	0,17	1,22
Calcioantagonistas	0,91	0,04	0,84	0,36	2,29
Corticoides	1,51	1,72	0,19	0,81	2,81
Cristaloides	1,00				
Diuréticos	1,06	0,03	0,87	0,53	2,10
Glucopéptidos	0,91	0,01	0,91	0,17	4,83
Heparinas bajo pm	1,12	0,16	0,69	0,63	2,01
IBP	1,14	0,17	0,68	0,61	2,15
IECAS	1,19	0,21	0,65	0,57	2,47
Insulinas	3,21	6,42	0,01	1,24	8,36
Macrólidos	1,44	0,59	0,44	0,57	3,67
Otros AINES (Nabumetona o Paracetamol)	0,69	1,24	0,26	0,36	1,32
Pirazolonas	0,61	2,22	0,14	0,32	1,18
Potasio	0,92	0,06	0,81	0,47	1,81
Procinéticos	0,82	0,20	0,65	0,35	1,92
Quinolonas	2,37	5,08	0,02	1,09	5,12
Salicilatos	1,26	0,29	0,59	0,55	2,87
otro_menor_30casos	0,93	0,07	0,79	0,57	1,53
CEFALOSPORINAS	1,85	2,30	0,13	0,82	4,17
Contrastes iodados	1,79	2,67	0,10	0,88	3,62

Tabla 50. Análisis para todas las reacciones inmunológicas inmediatas de prescripción de medicamentos en casos y controles del estudio. Prueba de homogeneidad de odds (igualdad de odds $\chi^2(29) = 97.40$, $P_{>\chi^2} < 0.0001$)

Todos los medicamentos implicados en los exantemas morbiliformes en casos antes de la reacción y controles

En el caso de los exantemas morbiliformes, los anti-histamínicos, los beta-bloqueantes, los antibióticos gluco-péptidos, las benzodiazepinas y los contrastes iodados tuvieron mayor riesgo de reacciones adversas, mientras que las pirazolonas tuvieron menor riesgo de reacción adversa. Una vez más, también en los exantemas los anti-histamínicos H1 tuvieron un gran odd-ratio (12,3). También la distribución de prescripciones de medicamentos en casos y controles fue diferente (Prueba de homogeneidad (igualdad de odds) $Pr > \chi^2 < 0.0001$) (Tabla 51)

No se analizaron el resto de agrupaciones síndromicas por el pequeño número de las mismas y también por la heterogeneidad de síndromes

Odds ratios con referencia a suero salino					
Los 30 medicamentos más frecuentes	Odds ratio	chi2	P>chi2	[95%	Conf.
ADO	0,44	2,25	0,133	0,15	1,32
Aminoglucósidos	1,57	1,42	0,234	0,74	3,31
AntiH1	12,33	27,49	0,000	3,69	41,21
AntiH2	0,75	1,06	0,303	0,43	1,30
Anticoagulantes Orales	0,84	0,17	0,678	0,37	1,90
Anticolinérgicos	0,83	0,33	0,564	0,45	1,55
B bloqueantes	2,83	8,85	0,003	1,38	5,81
B-Lactámicos	0,81	0,62	0,432	0,49	1,36
B2 agonistas	0,67	0,96	0,326	0,30	1,51
Benzodiacepinas	2,38	7,44	0,006	1,25	4,51
Butirofenonas	0,52	3,26	0,071	0,25	1,07
Calcioantagonistas	0,61	1,46	0,227	0,27	1,37
Corticoides	0,91	0,12	0,729	0,53	1,55
Cristaloides	1,00	,	,	,	
Diuréticos	1,06	0,05	0,829	0,62	1,83
Glucopéptidos	3,11	5,03	0,025	1,09	8,85
Heparinas bajo pm	1,03	0,01	0,915	0,64	1,64
IBP	1,28	0,92	0,337	0,78	2,10
IECAS	1,06	0,04	0,849	0,58	1,92
Insulinas	1,70	1,43	0,232	0,71	4,08
Macrólidos	1,25	0,33	0,566	0,58	2,73
Otros AINES (Nabumetona o Paracetamol)	0,70	2,02	0,155	0,42	1,15
Pirazolonas	0,53	5,76	0,016	0,31	0,90
Potasio	0,95	0,04	0,839	0,56	1,61
Procineticos	1,01	0,00	0,975	0,53	1,91
Quinolonas	1,45	1,17	0,280	0,74	2,85
Salicilatos	1,44	1,20	0,273	0,75	2,75
otro_menor_30casos	1,37	2,53	0,112	0,93	2,01
CEFALOSPORINAS	1,70	2,43	0,119	0,87	3,33
Contrastes iodados	2,63	12,26	0,001	1,50	4,61

Tabla 51.. Análisis para las reacciones exantemáticas de prescripción de medicamentos en casos y controles del estudio. Prueba de homogeneidad de odds (igualdad de odds chi2 (29) = 97.40, Pr>chi2 < 0.0001

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para todos los modelos multivariantes que se van a presentar, se eligió un modelo de regresión logística, ajustado para los casos y los controles con el año del ingreso, y donde las covariables fueron limitadas a los medicamentos y otras variables del análisis univariante, que en el análisis univariantes mostraron una $p < 0,10$. En el caso de los medicamentos la variable de referencia fue el suero salino fisiológico. También los medicamentos prescritos analizados para los casos fueron aquellos prescritos antes de la reacción o el mismo día de la misma.

Para las reacciones inmediatas

En el caso de las reacciones adversas inmunológicas inmediatas los quintiles mayores que el quintil 1 tuvieron un mayor riesgo de reacciones inmunológicas adversas, pero sin la tendencia lineal observada para todas las reacciones. Las enfermedades infecciosas, genito-urinaria y respiratorias se asociaron a un mayor riesgo de reacciones adversas inmediatas, mientras que por el contrario las enfermedades circulatorias parecieron proteger contra las mismas. Los ingresos que recibieron quinolonas e insulinas tuvieron un mayor riesgo de reacciones adversas y los contrastes iodados estuvieron al borde de la significación (Tabla 52)

casoCONTROL_rl	Odds Ratio	P>z	95% intervalo de confianza	
Quintil 2 peso ingreso	6,86	0,0000	4,05	11,62
Quintil 3 peso ingreso	4,41	0,0000	2,60	7,48
Quintil 4 peso ingreso	5,19	0,0000	3,07	8,80
Quintil 5 peso ingreso	6,74	0,0000	3,97	11,42
enf_infe_cie9	1,90	0,0000	1,51	2,39
enf_circul_cie9	0,67	0,0000	0,55	0,82
enf_genURI_cie9	1,42	0,0010	1,16	1,73
enf_respir_cie9	1,35	0,0040	1,10	1,66
contraste iodado	1,71	0,0570	0,98	2,97
Quinolonas	2,23	0,0130	1,18	4,20
Insulinas	3,24	0,0070	1,38	7,63
Cefalosporinas	1,74	0,1250	0,86	3,54
Año del episodio	1,00	0,9910	0,96	1,04

Tabla 52. Regresión logística para casos de reacciones inmediatas antes de la reacción y controles, ajustada por el año del episodio. C (efectos-fijos, Número de observaciones = 2430, Prob > chi2 < 0.0001, Pseudo R2 = 0.1043)

Para exantemas morbiliformes

Para los exantemas, aunque con odds-ratios menos grandes, si hubo una relación lineal positiva entre complejidad y un exantema morbiliforme (Tabla 53). Las enfermedades infecciosas y circulatorias tuvieron mayor riesgo de sufrir exantemas, mientras que los pacientes que recibieron contrastes iodados, benzodiazepinas y beta-bloqueantes tuvieron mayor riesgo de sufrir reacciones verdaderas inmunológicas en forma de exantemas.

casoCONTROL_rl	Odds Ratio	P>z	95% intervalo de confianza	
Quintil 2 peso ingreso	0,78	0,164	0,55	1,10
Quintil 3 peso ingreso	1,50	0,007	1,11	2,02
Quintil 4 peso ingreso	1,95	0,000	1,47	2,59
Quintil 5 peso ingreso	2,74	0,000	2,06	3,64
enf_infecciosa_cie9	3,60	0,000	3,01	4,30
enf_circulatoria_cie9	1,48	0,000	1,25	1,76
contraste iodado	2,34	0,000	1,51	3,62
Benzodicepinas	2,31	0,003	1,33	4,01
B_bloqueantes	3,04	0,001	1,62	5,69
Año del episodio	1,00	0,800	0,98	1,03

Tabla 53. Regresión logística para casos con exantemas antes de la reacción y controles, ajustada con el año del episodio. (Efectos-fijos, Número de observaciones = 2430, Prob > chi2 < 0.0001, Pseudo R2 = 0.1043)

DISCUSIÓN

HALLAZGOS MÁS RELEVANTES

La incidencia de reacciones inmunológicas en nuestro hospital entre 1999 a 2007 fue de 2,76 casos por 10.000 ingresos/año lo que supone 1 de cada 402 ingresos, 3,78 reacciones por cada mes y una incidencia acumulada de 0,25 % en 8 años. Por otra parte, la incidencia para reacciones inmediatas y exantemas son aproximadamente en ambos casos la mitad de la total.

Los síndromes más frecuentemente aparecidos fueron los exantemas morbiliformes en un 46,83%, urticaria y angioedema en un 29,58% y anafilaxias en un 6,34%, y de forma agrupada las reacciones inmediatas fueron 36,27%, los exantemas un 46,83%, resto de síndromes de la piel un 6,34% y otros cuadros sistémicos 10,56%

En los 278 pacientes que sufrieron estas reacciones, el 95,77% tuvieron solo un episodio.

Las reacciones inmediatas tuvieron su **pico de aparición** en el primer día descendiendo a partir de ese día la misma, mientras que en los exantemas su riesgo aumentó según aumentaba los días de ingreso, teniendo un pico entre el 5-8º día.

Un 60% de los casos fueron **derivados** a la Unidad de Alergia del HUFA, siendo valorados en la consulta un 30% de la muestra total de pacientes con reacciones adversas inmunológicas.

Tras aplicar los **algoritmos APS y Karsch** en los 284 reacciones adversas inmunológicas estudiadas fueron encontrados responsables 112 medicamentos con distinto nivel de certeza en las reacciones inmediatas, 174 en los exantemas morbiliformes, 40 en reacciones sistémicas y 19 en el resto de reacciones cutáneas. En total 389 medicamentos en el grupo total.

Los fármacos que en más de un 3% de las reacciones inmunológicas estuvieron implicados según orden de frecuencia fueron metamizol, amoxicilina-clavulanico, iodixanol, ceftriaxona, vancomicina, concentrado de hematíes y ciprofloxacino

En general el **número de medicamentos que fueron finalmente implicados** en las reacciones inmediatas fue menor de forma significativa que en los exantemas. Cuando se comparó el número de medicamentos probablemente implicados en las reacciones entre los pacientes que fueron valorados y no valorados en la Unidad de Alergia, no se encontró que los pacientes valorados en dicha Unidad tuviesen menor número de medicamentos implicados.

En las reacciones inmediatas se detectaron como **factores de riesgo** para la aparición de las mismas un mayor peso del ingreso (mayor complejidad), tener una enfermedad infecciosa o genitourinaria o respiratoria y recibir quinolonas o insulinas. En los exantemas morbiliformes el riesgo aumentaba según aumentaba la complejidad de los pacientes, sufrir una enfermedad infecciosa o circulatoria y recibir benzodiacepinas, beta-bloqueantes y contrastes yodados.

Comentaremos de forma detallada estos hallazgos.

METODOLOGIA DEL ESTUDIO

ALGORITMOS UTILIZADOS

La **identificación de las causas de reacciones adversas a fármacos** puede realizarse según criterios clínicos, diferentes algoritmos diagnósticos o por el método bayesiano. Aunque los criterios clínicos son el primer paso a la hora de identificar una reacción adversa a medicamentos en muchas ocasiones no se llega a un diagnóstico definitivo de certeza. En muchas ocasiones es difícil discernir si la causa es el fármaco administrado o forma parte de la propia enfermedad del paciente; el problema es mayor si se han administrado varios fármacos, situación habitual en pacientes hospitalizados. Aunque, es importante encontrar una relación causa efecto a la hora de identificar reacciones a fármacos, muchas veces es difícil de encontrar esa relación o incluso imposible.

Los **algoritmos diagnósticos** son cuestionarios con una serie de preguntas de diferente valoración o ponderación que intentan proporcionar una definición de una reacción adversa a fármacos. Por ejemplo, **Karsch y cols**¹³³ han determinado diferentes categorías de relación causa efecto entre el fármaco y la reacción (relaciones definitiva, probable, posible, condicional y dudosa), utilizando criterios explicados ya en la Sección de Métodos. Otro ejemplo de algoritmo es el proporcionado por un **score de probabilidades de reacciones adversas a fármacos (APS)**¹³⁴ basado en un cuestionario de 10 preguntas que

analiza varios componentes para ayudar a establecer una relación causal entre un fármaco y una reacción adversa y también explicadas en la Sección de Métodos

Los algoritmos han sido criticados porque en ocasiones carecen de flexibilidad para incorporar nueva información y el peso de las preguntas está preestablecido. Para superar estas limitaciones se han propuesto métodos bayesianos como el **Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument (BARDI)**^{134,136,137}. Este es un método de análisis de decisión que usa odds condicionales para evaluar la probabilidad que un medicamento sea responsable de una RAM. La odds posterior se calcula con 2 fuentes de información: datos epidemiológicos y ensayos clínicos que son considerados en el odds pre-prueba y un detallado análisis del caso, en el cual cada factor de riesgo es considerado individualmente en razones de probabilidad. El resultado final es la probabilidad posterior. El método bayesiano tiene reproductibilidad, transparencia, es explícito (informaciones y asunciones usadas en el cálculo son claras), es completo (se puede incluir cualquier información del diagnóstico diferencial), tiene balance etiológico (contraste clínico en las posibilidades que un evento sea causado o no por un medicamento) y no tiene constricciones arbitrarias (el efecto de la información no está limitado a priori). Este método ha sido validado con tests objetivos (por ejemplo comparado, en el caso de reacciones adversas por anticonvulsivantes, con el test de toxicidad linfocitaria el BARDI tuvo un 94% de sensibilidad, 93% de precisión, VPP 99%, VPN 0,76, un LR + de 3,96 y un LR negativo de 0,013 y un 50% de especificidad)³⁵. Sin embargo es muy complejo su cálculo, necesita reunir muchos datos sobre una multitud de posibles medicamentos implicados en la RAM, desarrollar un modelo de BARDI para un medicamento consume mucho

tiempo y necesita de múltiples colaboradores interdisciplinarios, lo que le inhabilita para estudios en que muchos medicamentos pueden ser responsables de una o muchas RAM. En nuestro caso, el método bayesiano era de difícil aplicación ya que se necesitaba una gran plétora de datos epidemiológicos procedentes de la literatura, así como tener una gran base de datos de los mismos y generar modelos matemáticos para cada uno de ellos. Esto no es aplicable, para las fuerzas de nuestro grupo investigador y otros grupos de investigadores más potentes, ya que habría que calcular las probabilidades de múltiples medicamentos.

Por estas razones se siguen utilizando los algoritmos. En un estudio canadiense¹³⁸ compararon el método bayesiano y el algoritmo APS (Adverse drug reactions probability scale), para conocer la habilidad del APS para distinguir entre una reacciones inducidas o no inducidas por medicamentos. El estudio mostró una correlación para ambas pruebas por el test de Spearman de $r_{h0} = 0,45$, $p < 0,0001$, una concordancia $\kappa = 0,48$ (cuando se eligió un punto de corte de al menos el 50% para el BARDI y de 5 para el APS) y una correlación entre observadores para el APS de $r = 0,79$ ($p < 0,0001$). Por todas estas consideraciones el método que se aplicó en nuestro estudio fue el score de probabilidades de reacciones adversas a fármacos (APS).

Comportamiento de los algoritmos APS y de Karchs en nuestro estudio

En nuestro estudio el score de Karsch y cols¹³³ la **correlación** entre dos investigadores (tesitanda y director de tesis) que realizaron la selección de los

casos fue alta con un índice kappa de 0,97 y una correlación de spearman para el algoritmo APS ¹³⁴ de 0,98. En ambos casos, estas correlaciones significaron que ambos observadores mostraron una alta coincidencia a la hora de aplicar dichos algoritmos.

Por otra parte, en el estudio comparamos los 97 primeros ingresos con reacciones adversas inmunológicas y 114 ingresos que fueron valorados como posibles candidatos y al final rechazados. La mediana en el algoritmo APS ¹³⁴ fue muy diferente para ambos tipos de pacientes: en los **pacientes desechados** la mediana fue de 2 y en los casos del estudio la mediana fueron 6. Todo esto nos ayuda a concluir que el algoritmo separa bien los casos de los que no lo son, ya que los casos siempre están por encima de 5-6. Sin embargo los ingresos que acabaron siendo casos, al utilizar este algoritmo, tienden a concentrarse en determinadas **puntuaciones** (entre 5-6 se encuentra el 84% de nuestros casos y por encima de 6 ninguna puntuación supera el 10%). Añadido a esta observación, el algoritmo de Karsch solo el 1,28% de los ingresos considerados como casos son considerados como definitivos. Todo ello quiere decir que para los pacientes habituales que alergólogos y dermatólogos valoramos como posibles reacciones inmunológicas, estos algoritmos ayudan a separar la frontera de improbable a probable, pero es difícil que ayuden a establecer una relación definitiva entre un medicamento y una reacción. Esta limitación es aún mayor cuando consideramos que hay varios medicamentos implicados en cada caso y que estos algoritmos deberían servir para establecer cuáles de esos medicamentos están implicados, lo cual no consigue porque suelen dar puntuaciones parecidas para diferentes medicamentos

para el mismo caso. Por tanto estos algoritmos sólo sirven para realizar un diagnóstico sindrómico que puede ser producido por varios medicamentos, sin aclarar que medicamentos son los implicados.

Otra limitación de estos algoritmos es que preguntas que implican pruebas que confirman el resultado o antecedentes de reacciones similares con el mismo medicamento y que son generalmente muy relevantes para el clínico a la hora de establecer dicha relación casual, son preguntas que no dan puntos al algoritmo por no tener información para contestarlas.

Por otra parte la **correlación entre los dos algoritmos** utilizados, usando la correlación de Spearman fue de 0,55, seguramente por la diferente escala de ambos algoritmos.

Si analizamos el comportamiento de ambos algoritmos en las **4 grandes agrupaciones de síndromes** del estudio, no hubo diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas por el algoritmo de Karsch y cols en ninguno de los grupos, aunque en el algoritmo APS generalmente las reacciones inmediatas y sistémicas no inmediatas tuvieron mayores puntuaciones, lo cual hablaría que disponemos en el caso de reacciones inmediatas de pruebas objetivas para poder establecer la relación entre una reacción y un medicamento. Esta valoración también se refuerza cuando comprobamos que los pacientes con reacciones alérgicas inmediatas el número de medicamentos que se implicó en cada reacción fue menor que en el grupo con exantemas.

RENTABILIDAD DEL DISEÑO DEL ESTUDIOS CASOS-CONTROLES ANIDADO EN UNA COHORTE EN NUESTRO ESTUDIO

Una de las ventajas a la hora de realizar un estudio de casos y controles dentro de una cohorte es que es un **recurso eficiente** cuando se necesita información adicional que no está disponible para toda la cohorte. La recolección de esta información adicional en los casos y en una muestra de la cohorte total (no casos), es una opción beneficiosa desde el punto de vista coste-efectividad en lugar de utilizar la cohorte completa

Esta afirmación fue dramáticamente evidente en nuestro estudio: en nuestra cohorte fue necesaria estudiar todos los medicamentos administrados a cada paciente, lo cual hizo preciso utilizar la base de datos de gestión de la prescripción de medicamentos (Pharma-Tools®) del Área de Farmacia del HUFA. Dicha base de datos del Área de Farmacia del HUFA está basada en registros de las administraciones de cada medicamento (un paciente puede tener recogidas las 3-4 tomas diarias de 10 medicamentos durante los 10 días de ingreso -400 registros para ese paciente-, desde que comienza hasta que finaliza su administración, pudiendo estar recogido varios ciclos de comienzo y finalización dentro del mismo ingreso). Esto haría que tuviésemos que manejar en estudio de una cohorte pura de 150.000 pacientes, hasta 60 millones de registros, que evidentemente no resulta ni eficiente, ni posible, ni manejable por los sistemas computacionales habituales. Todo ello obliga a diseños más eficientes, como es el diseño de estudio de casos y controles dentro de una cohorte.

En resumen los algoritmos utilizados en nuestro estudio ayudan a discernir entre un diagnóstico improbable a probable, pero no son útiles para dar un diagnóstico definitivo ni aclarar los medicamentos responsables de la reacción. El elegir y realizar el estudio de casos-controles anidado en una cohorte fue una opción acertada desde el punto de vista coste-efectividad.

INCIDENCIA

En nuestro estudio estimamos con la metodología utilizada la presencia de 357 ingresos con reacciones adversas inmunológicas, lo que supuso una tasa de incidencia de 2,76 casos/10.000 ingresos-año siendo la incidencia de las reacciones inmediatas y exantemas muy parecida, 1,15 y 1,16 respectivamente. Estas cifras suponen una **incidencia acumulada** en el período del estudio del **0,25%** para todas las **reacciones inmunológicas** y de **0,1%** tanto para **reacciones, inmediatas o exantemas**. Esto supuso que por mes se detectaron 3,72 reacciones inmunológicas en nuestro hospital, siendo 1,54 reacciones inmediatas por mes y 1,56 exantemas por mes.

En la **literatura médica internacional** se observa como en los estudios realizados hasta el año 2000 ^{22,122-125} generalmente muestran unas incidencias acumuladas por encima del 1% y casi siempre 10 veces más que las encontradas en nuestro estudio. Sin embargo a partir del año 2003 ^{127,128,130} nuestras cifras son bastante

similares, salvo el estudio de Turk y cols¹³¹ que obtiene una incidencia acumulada del 3,3%, es decir una incidencia 12 veces mayor que la nuestra. Estas diferencias pueden deberse al diseño de los estudios que en el caso de los estudios diferentes al nuestro fueron prospectivos en la mayoría de los casos, aunque con un tiempo de seguimiento más reducido^{22,40,122-124,126-129}, salvo el estudio de Hunziker y cols¹²⁵, y en general con una población de donde procedían los casos generalmente pequeña, lo que significa que los intervalos de confianza pueden ser más amplios.

Por otra parte en dichos estudios^{22,40,122,124-131} los criterios diagnósticos no fueron explicitados, lo cual puede producir alguna dificultad para comparar nuestra serie y el resto de las series, aunque en el caso de las urticarias y exantemas (los síndromes más frecuentes que aparecen en todas las series) probablemente si puedan ser comparables, dado que su diagnóstico suele ser evidente y reproducible por diferentes dermatólogos y alergólogos ante un mismo paciente.

Otra razón de nuestra **baja incidencia** puede ser que el método utilizado en nuestro estudio, basado en la búsqueda de códigos del CIE-9-MC entre los ingresos producidos en nuestro hospital, pueda haber infraestimado la incidencia por un infraregistro de los casos o por que las posibles RAM hayan sido etiquetadas con códigos no buscados por nuestro algoritmo. En el estudio piloto que realizamos la sensibilidad de la estrategia explicada en los métodos fue del 84,62% aunque con unos intervalos de confianza muy amplios (55-98%) por lo

que no se puede descartar que algunos casos no hayan sido encontrados con nuestra estrategia.

Puede ser que estas **diferencias o similitudes sean reales** y que las mayores incidencias detectadas en los años 90 y primeros 2000 sean reales. En tal caso las diferencias puedan corresponder a diferentes perfiles de uso o consumo de medicamentos. En los estudios más antiguos se detectan una concentración de casos entre antibióticos, sobre todo betalactámicos, alopurinol y anticonvulsivantes, en tanto que en los estudios de los últimos años aparecen otros medicamentos como las fluorquinolonas, contrastes iodados, y agentes biológicos. Desde 1997 a 2002 se ha producido un incremento constante del 20% en el consumo extrahospitalario de quinolonas, mientras que el consumo total extrahospitalario de antibióticos ha descendido un 9% en el mismo período ¹³⁹. Así mismo el consumo de fluorquinolonas en la comunidad en España aumentó de 1,26 Dosis diarias definidas (DDD)/1.000 hab. /día en 1987 a 2,4 DDD/1.000 hab. /día en 2005¹⁴⁰. Por otra parte el consumo de quinolonas de forma relativa es mayor en el medio hospitalario que extrahospitalario (16% frente a 9%) ¹⁴¹. Esto quiere decir que el mayor consumo de quinolonas que hay desde hace 10-15 años y el mayor uso de quinolonas en el medio hospitalario de donde procede nuestro estudio, expliquen la emergencia de las quinolonas en nuestra serie y en la de Wang Fag ¹³⁰. Aunque no hemos encontrado referencias sobre el aumento de uso de contrastes iodados en los últimos 15 años, en muchas publicaciones está reconocido el incremento de su uso en la práctica diaria y cuantificado el incremento de reacciones alérgicas a contrastes iodados que se han encontrado en

los últimos 15 años ¹⁴²⁻¹⁴⁶. En esta misma línea, resulta muy alentador que las dos últimas series publicadas, en la literatura internacional, sus incidencias acumuladas haya sido muy parecidas a la nuestra y no sólo eso sino que la metodología seguida por estos autores haya sido con un diseño retrospectivo ¹³⁰ y prospectivo ¹²⁹ y realizados en otras partes del mundo (Tabla 3).

En resumen la incidencia acumulada encontrada en nuestro estudio es similar a la encontrada en los estudios mas recientemente publicados sobre RAM inmunológicas siendo la misma mayor en los más antiguos. Esto puede deberse a la diferencia en los diseños de los estudios, al tamaño de la muestra, al tiempo de seguimiento y a los diferentes perfiles de consumo de fármacos entre épocas diferentes.

SINDROMES

En nuestra serie el 46,8% de las RAM inmunológicas fueron diagnosticados de exantema morbiliforme, el 29,6% de urticaria-angioedema y 6,34% de anafilaxia, mientras que un 3,9% tuvieron un exantema con eosinofilia y alteración hepática y otro 3,5% tuvieron fiebre medicamentosa. **Todos estos síndromes** significaron el 90%, mientras que el 100% fue completado con otros 9 síndromes. En la literatura consultada generalmente los exantemas suponen más del 50% de los casos ^{22,40,125,127-129} y solo en el caso de Sharma y cols ¹²⁶ estas están por debajo del 50% (34,6%). En todas estas series se informan de urticarias y no de anafilaxias. El porcentaje de urticaria varía del 4,3%-17,9%. En cuanto a las tres causas mas importantes de RAM inmunológicas, en nuestra serie es evidente,

cuando se compara con las series publicadas en la literatura, que nuestra prevalencia de exantemas es bastante menor y en contra el porcentaje de urticarias es 10 puntos más alto. A su vez, en nuestro caso también informamos sobre anafilaxias, que no aparecen en los demás estudios. Las diferencias entre nuestra serie y el resto de las mismas pueden ser debidas a los métodos de selección (estudio retrospectivo y algoritmos del CIE-9-MC frente a estudios prospectivos y búsqueda activa de casos), o por los intereses científicos de los grupos de investigadores: sería lógico pensar que los dermatólogos que son los investigadores principales de esos estudios buscasen más enfermedades cutáneas y menos agentes etiológicos y que los alergólogos buscasen más enfermedades relacionadas con los síndromes que más conocen (urticaria y anafilaxia) donde la búsqueda etiológica es una parte importante de la actuación sobre los mismos.

En cuanto a **otras reacciones menos habituales**, en las series de Thong y cols ⁴⁰, Fiszenson y cols ¹²⁷, Wang Fang y cols ¹³⁰ y Turk y cols ¹³¹ informan de reacciones graves infrecuentes como son todas las del espectro de eritema exudativo multiforme (forma minor a NET) con un porcentaje variable entre un 0,4%-5%. En nuestro caso no encontramos estas enfermedades tan graves. Aunque cuando realizamos el trabajo de campo si encontramos algún caso que el motivo de ingreso eran estas enfermedades, no se incluyeron dentro del estudio porque sucedieron antes de producirse el ingreso. En los criterios de selección de nuestro estudio y de los otros trabajos la condición de la literatura explicita que las reacciones tienen que producirse durante el ingreso. Sería posible que una diferente complejidad de los hospitales y por tanto un diferente uso de los medicamentos y un diferente número de ingresos pudiesen explicar la diferencia

de estos resultados. Dadas las prevalencias de estos cuadros, (1-2 casos por millón de habitantes) salvo que se tengan poblaciones de referencia muy extensas (la de los hospitales de los autores del trabajo) es difícil atender estos pacientes, como sucede en nuestro hospital que era la referencia de 200.000 habitantes en el momento del estudio.

En los casos de las series en que se informa de **síndrome de Dress** los autores refieren una presencia de este síndrome en un 10% de los casos (Fiszenson y cols ¹²⁷) y de un 23% en el caso de Danza y cols ¹²⁹. En nuestro caso ninguno de nuestros pacientes llegaron a cumplir todos los criterios del Síndrome de Dress. No obstante un 3,9% de casos de nuestra serie si tuvieron exantema con eosinofilia y afectación hepática, pero no afectación ganglionar. A pesar de este dato, lo anterior viene a confirmar lo comentado en el párrafo anterior, es decir que cuando la prevalencia de un síndrome es mayor tenemos más oportunidades de capturar estos pacientes. En los estudios de la literatura presentados en esta tesis no queda reflejado cuales son los criterios que se cumplieron o no para establecer el diagnóstico de síndrome de Dress.

A su vez la **fiebre por fármacos** fue diagnosticada en 10 casos, aunque la mayoría de estas fueron por productos transfusionales.

Dada la escasez de algunas enfermedades **agrupamos los síndromes** para permitir el análisis. Los cuatro grupos que elegimos fueron reacciones inmediatas donde se incluyeron urticarias y anafilaxias, los exantemas sin ningún tipo de

división, cuadros sistémicos y el resto de síndromes cutáneos. La urticaria y anafilaxia se unieron en un solo grupo dado que suele ser la manifestación mas habitual de RAM inmunológicas tipo I en tanto que los otros grupos fueron heterogéneos y con poco número de casos, salvo los exantemas. Todo ello forzó que la mayoría de los análisis se analizaran por separado para inmediatas y exantemas y que el resto de los síndromes no entrasen en el análisis estadístico. Esta división tenía **justificaciones** patogénicas y clínicas para el caso de reacciones inmediatas y exantemas. En el caso de las reacciones adversas inmediatas y exantemas, estos grupos fueron bastante homogéneos porque en el caso de las reacciones inmediatas las reacciones aparecieron en mas del 90% en las 2 primeras horas de la administración del medicamento, en tanto que los exantemas casi el 80% aparecieron 12 horas después de la administración del medicamento; en los episodios inmediatos la duración fue en el 95% de los casos menos de 24 horas y en el caso de los exantemas casi en el 90% duraron mas de 1 día; y finalmente el número de reacciones inmediatas disminuían claramente según transcurrían los días de ingreso mientras los exantemas el número se incrementaba con pico al 5^a-8^a día: Cuando vemos como contribuyen las reacciones inmediatas y exantemas al porcentaje de reacciones sucedidas en los diferentes días del ingreso, vemos que en el 1^o día las reacciones inmediatas contribuyen en el 69% y el 49% en el 2^o día, mientras que los exantemas se observa cómo se produce un incremento desde menos del 36% entre el día 0 y el 1^o día de ingreso al 43 y 65% después del 2^o y 5^o día respectivamente. Todo ello nos lleva a la conclusión que los grupos de reacciones inmediatas y exantemas eran homogéneos por sus mecanismos patogénicos y las características clínicas analizadas, lo cual justifica su análisis estadístico por separado.

Resumiendo, los síndromes más frecuentemente encontrados fueron los exantemas en un 46,8% y las reacciones inmediatas (Urticaria-AE 29,6% y anafilaxia 6,34%). Comparado con otras series publicadas, en nuestro estudio el número de exantemas es menor siendo más alto para las reacciones inmediatas. Esto puede deberse a los diferentes métodos de selección o bien por diferentes intereses científicos de los investigadores implicados en cada estudio

MEDICAMENTOS IMPLICADOS

En nuestra serie estudiamos los medicamentos implicados en las RAM de los pacientes de dos maneras diferentes:

La primera es una **forma clásica** que reproduce la forma de actuar de los alergólogos basada en la identificación del síndrome, la relación temporal causal, la frecuencia con que en la literatura se relaciona un medicamento con un determinado síndrome, las pruebas diagnósticas disponibles (incluyendo las provocaciones), y todo ello unido en nuestro estudio a los algoritmos ya descritos. Según esta estrategia lo que se buscaba era encontrar uno o varios medicamentos mas frecuentemente implicados y descartar los medicamentos menos implicados.

La segunda estrategia fue a través de un **estudio de casos controles** con el fin de comprobar si la prescripción de determinados medicamentos estaba asociada a la presencia de una reacción adversa inmunológica (reacciones inmediatas o exantemas). Estas diferentes estrategias pueden explicar los diferentes resultados

que vimos en nuestro estudio. En esta sección de la discusión vamos a discutir los resultados de la primera estrategia.

MEDICAMENTOS IMPLICADOS SEGÚN EL ESTUDIO CLÍNICO

En nuestra serie los medicamentos implicados en más de un 3% de los casos fueron para el grupo total el metamizol, amoxicilina-clavulánico, iodixanol, ceftriaxona, vancomicina, hematíes, ciprofloxacino y clindamicina; mientras que para las **reacciones inmediatas** los medicamentos más frecuentes por orden fueron el metamizol, amoxicilina clavulánico, plasma, ceftriaxona, cefazolina hematíes, iodixanol, ciprofloxacino, otros contrastes iodados, levofloxacino (mayor o igual 3 casos). En el caso de las reacciones inmediatas el metamizol supuso casi el 20%, algo más de un 10% del siguiente medicamento con más reacciones. En el caso de los **exantemas** los medicamentos más frecuentes fueron el iodixanol, metamizol, amoxicilina clavulánico, vancomicina, clindamicina, ciprofloxacino, otros contrastes iodados y cefepime (todos ellos mayores o iguales de 5 casos. (Tabla 34).

En estos **dos grandes síndromes** salvo los productos hemáticos que están sobrerrepresentados en las reacciones inmediatas, tanto el metamizol, como la amoxicilina clavulánico los contrastes iodados, las cefalosporinas y el ciprofloxacino estuvieron implicados.

En las **series consultadas** asumimos que los diagnósticos se hacen a través de clínicos con metodologías clínicas y por tanto hechos en una forma similar a la

usada por nosotros a través de la evaluación clínica de los investigadores. Para este tipo de abordaje no está muy claro cual es la variabilidad de intra e inter-observador. A esto se une que las series consultadas no informan de forma separada por síndromes, ni siquiera por los más importantes (inmediatas y exantemas) así que haremos comparaciones solo con el grupo total. Todo ello hace que haya que ser muy prudentes a la hora de establecer comparaciones entre los diferentes estudios.

De todos los **fármacos** que tenemos registrados en nuestra serie como mas **frecuentes** también aparecen en las series de los otros autores^{22,40,122-131} (Tabla 54). Solo en el caso del alopurinol y anticonvulsivantes, medicamentos que si aparecen como frecuentes en otras series de literatura, pero no en nuestra serie, también aparecen en nuestra serie, pero en mucho menor número, con 2 y con 4 casos respectivamente. Esto quiere decir que probablemente todos los clínicos, alergólogos y dermatólogos, tendemos a implicar casi siempre a los mismos medicamentos o porque estos medicamentos son los que producen realmente estas reacciones y son evidenciados así claramente por lo médicos que hacemos estos diagnósticos o porque implicamos a estos medicamentos simplemente porque son los que en la literatura aparecen como los más probables. Todo esto está aludiendo a la fiabilidad con la que hacemos estos diagnósticos etiológicos, ya que en ninguna de las series que hemos consultados llegaron a la provocación probablemente por motivos éticos y además es posible que la reacción no sea reproducida en las salas de pruebas de las Unidades de Alergia. Es pues posible que nuestros diagnósticos en los que implicamos casi siempre a determinados

medicamentos no tengan un alto nivel de evidencia y que por tanto estemos repitiendo aquello que está escrito, sin disponer de una evidencia de gran nivel sobre la implicación de un medicamento en una reacción adversa inmunológica.

	Penicilina	Amoxicilina	Ampicilina	Cefalosporinas	BLact	Cotrimoxazol	Gentamicina	Quinolonas	Macrolidos	AINES	Alopurinol	Anticonvulsivantes	Otros
Bigby ²²	x	x	x	x	x	x	x						
Rademaker ¹²⁴	x				x						x	Carbamacepina	Furosemina Prednisona
Hunziker ¹²⁵	x			x	x	x							
Sharma ¹²⁶	x				x	x						Fenitoina	
Thong ⁴⁰					x							x	
Fiszenson-Albala ¹²⁷					x								
Hernandez-Salazar ¹²⁸		x			x					Metamizol			Anfotericina B
Danza ¹²⁹											x	x	Insulina aspártica
Wang Fag ¹³⁰	x			x	x	x		x	x	x	x	Carbamacepina	TCM
Turk ¹³¹										x		x	Antihipertensivos Contrastes Agentes biológicos
HUFA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Contrastes Vancomicina Deriv hemáticos Clindamicina

Tabla 54. Medicamentos implicados como causas más frecuentes de reacciones inmunológicas en nuestra serie y en las encontradas en la literatura

MEDICAMENTOS SEGÚN EL ESTUDIO DE CASOS CONTROLES

La **segunda estrategia** que seguimos para el estudio de los medicamentos implicados en las reacciones adversas inmunológicas fue estudiar si había más prescripción de determinadas familias de medicamentos en el grupo de casos que en un grupo de controles elegido aleatoriamente. Para los casos se eligieron solo los medicamentos que fueron administrados a los pacientes que tuvieron reacciones antes y el mismo día de la reacción. Solo discutiremos aquí los dos grandes síndromes por separado ya que el análisis del resto de síndromes sería sobre grupos heterogéneos.

En el caso de estudio de casos controles encontramos los siguientes medicamentos que tuvieron riesgo significativo para el desarrollo de reacciones adversas **inmunológicas inmediatas**. Estas fueron las quinolonas con OR 2,15, insulinas con OR 2,81 y los antihistamínicos con OR de 14,16. Otros grupos ampliamente reconocidos en la literatura médica como causantes de reacciones adversas inmediatas no alcanzaron significación estadística (β -Lactámicos, cefalosporinas, pirazolonas....), mientras que los contrastes iodados estuvieron al borde de la significación (OR 1,65 $p=0,09$). Cuando se utilizó el método clásico de diagnóstico clínico, las primeras 6 causas medicamentosas (Tabla 34), por orden de frecuencia fueron metamizol (23 casos), amoxicilina-clavulánico (9 casos), contrastes iodados 6, cefalosporinas 17, quinolonas 6 y productos hemáticos 15 (Tabla 55). Es evidente la discordancia entre las 2 estrategias, porque, salvo para el caso de las quinolonas y los contrastes iodados, no hubo coincidencia entre las mismas y por tanto el estudio de casos controles no detectó el riesgo incrementado que el diagnóstico clínico inducía a pensar que iba a ser confirmado con el

análisis multivariante. Intentaremos plantear algunas posibles **explicaciones** sobre esta paradoja; en **primer lugar** podría ser que la calidad de los registros de la aplicación de farmacia, Pharmatools®, no hubiese sido adecuada o exhaustiva. Sin embargo esta opción debe descartarse porque es la herramienta que se utiliza para hacer funcionar la dispensación de los medicamentos que usan los pacientes en nuestro hospital y por tanto es básico y necesario para la marcha del hospital y no produce disfunciones en las plantas de hospitalización. El **segundo motivo** podría ser que la manipulación informática necesaria para el posterior análisis haya producido algún error: encontramos que aunque los datos aportados por la aplicación Pharmatools® fueron exhaustivos, sin embargo si detectamos que los registros para un mismo medicamento y un mismo ingreso no eran únicos sino que era frecuente encontrar que los medicamentos eran dados de alta y baja varias veces a lo largo del mismo ingreso para un determinado medicamento. Aunque se simplificó la base de datos para hacer un registro único cada medicamento recibido por el paciente durante un mismo ingreso, podríamos haber dado alguna orden que eliminase algún medicamento. Sin embargo nuestro análisis si detectó que los antihistamínicos, unos medicamentos que se dan con discontinuidad a lo largo del ingreso para tratar las reacciones adversas cutáneas, no solamente estaban asociados con los casos sino que era una asociación muy potente. Otro dato a que apunta que la manipulación informática fue correcta es que tanto para casos como controles el número medio de medicamentos dados a cada paciente fue mayor según aumentaba la complejidad (correlación de Spearman 1, $p < 0,0001$), lo cual era lo esperable. Todo ello apunta a que la manipulación de los datos fue hecha correctamente y que la base de datos transformada sobre la que trabajamos no

contiene datos incorrectos. La **tercera explicación** que pueda justificar nuestros resultados, es la falta de potencia de nuestro estudio: así para algunos medicamentos clásicamente relacionados con reacciones inmediatas como penicilina o metamizol con en nuestro estudio hubiésemos tenido que estudiar con una potencia del 80% y un error alfa de 0,005, 7276 casos y 7726 controles para los beta-lactámicos y 387 casos y 387 controles para el metamizol para encontrar un riesgo significativo. La **cuarta razón** y está relacionada con la falta de potencia de nuestro estudio, en el caso de reacciones inmediatas en algunas publicaciones, incluida una de nuestro grupo ^{135,144} es que se ha detectado que medicamentos clásicamente relacionados con reacciones inmediatas como son los antibióticos o los AINEs más habituales (β -Lactámicos, pirazolonas e ibuprofeno) y que aparecen como las primeras causas de alergia inmediata, se ha visto que el riesgo paradójicamente es bajo comparado con el riesgo de otros medicamentos menos frecuentes en las series de reacciones inmediatas como los contrastes iodados, estreptoquinasa, carboplatino. Esto significaría que para detectar riesgos significativos el número de casos y controles tendría que haber sido mucho más grande, ya que los riesgos suelen estar en el caso de nuestro grupo para estos medicamentos etiquetados como causas habituales de reacciones alérgicas inmediatas entre 9 hasta 70 casos por millón de dosis o por 100.000 pacientes, respectivamente. Nuestra población de referencia era de 200.000 pacientes, por lo que era posible que se necesitasen más casos para detectar las diferencias entre casos y controles. En un estudio holandés, aunque con un diseño de caso-cohortes ¹³², medicamentos como Diclofenaco tuvieron un riesgo incrementado para la aparición de anafilaxia, sin embargo el número de casos fue de 632 y el de controles casi 1.400.0000 prescripciones

Inmediatas			
Clásico	N Casos	Casos y controles	OR
Metamizol	23	Quinolonas	2,15
Cefalosporinas	17	Insulinas	2,81
D. Hemáticos	15	Antihistamínicos	14,16
Amoxicilina-Clav	9	Contrastes iodados	1,65
Contrastes iodados	6		
Quinolonas	6		

Tabla 55. Reacciones inmediatas. Estudio clásico y de casos y controles

En el caso de los **exantemas** encontramos que los beta bloqueantes con un OR de 2,54, los contrastes iodados en un OR de 2,23 y las benzodiacepinas con un OR de 1,99 tuvieron un riesgo significativo de producir exantemas con respecto a controles. En el caso del diagnóstico clínico los medicamentos más frecuentes fueron contrastes iodados con 29 casos (23 iodixanol), cefalosporinas 22 casos (Ceftriaxona 14) amoxicilina clavulánico y metamizol 16 casos ambos, vancomicina 9 y clindamicina 6 casos (Tabla 56). Una vez más es evidente la discordancia salvo para el caso de los contrastes iodados. Las razones alegadas en

el caso de las reacciones inmediatas también pueden explicar estos resultados (Tabla 56).

Tardías			
Clásico	N Casos	Casos y controles	OR
C iodados	29	B-Bloqueantes	2,54
Cefalosporinas	22	C iodados	2,23
Amoxicilina-clav	16	Benzodiazepinas	1,99
Metamizol	16		
Vancomicina	9		
Clindamicina	6		

Tabla 56. Reacciones Tardías. Estudio clásico y de casos y controles

A continuación plantearemos posibles explicaciones para saber cuales **son las razones de porque los medicamentos** implicados en el estudio de casos y controles en cada uno de los síndromes son los mas frecuentes o aparecen como factores de riesgo para las reacciones con medicamentos.

En el caso de las **reacciones inmediatas** todos los medicamentos diagnosticados por la estrategia medica están muy reconocidos como causa de medicamentos, mientras que con el análisis de casos controles aparecen quinolonas e insulinas estando los contrastes iodados al borde de la significación (p=0,09).

Las quinolonas en los últimos años aparecen como el segundo grupo de antibióticos con mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad ¹⁴⁷. El hecho de que este grupo de antibióticos (quinolonas) aparezca como factor de riesgo en el estudio de casos-contróles y no los betalactámicos puede deberse a que aunque las primeras tenga una frecuencia de reacciones adversas inmunológicas inmediata menor que los β -lactámicos, tenga mayor riesgo, es decir una razón mayor del cociente entre el número de reacciones dividido por número de dosis o cursos de tratamiento. Por otra parte es evidente en los últimos años el mayor consumo de las quinolonas ^{139,143,145}, como hemos discutido anteriormente. En el caso de las **insulinas**, estas son causas raras de reacciones de hipersensibilidad inmediatas ¹⁴⁸ y por tanto no creemos que estos fármacos sean responsables de las reacciones sufridas por los casos, dado que se continuaron administrando las mismas y no se cambió el tipo de insulina (comprobado por los investigadores en los registros de la historia clínica electrónica de los pacientes). La razón de su aparición puede deberse probablemente a que cuando las diferentes insulinas son administradas en un paciente se suelen utilizar con un gran número de medicamentos de forma concomitante, lo cual puede aumentar el riesgo de reacción medicamentosa, pero no necesariamente con la insulina. Sin embargo, tampoco ésta presunción podemos demostrarla ya que no sabemos si el número de medicamentos influye en un mayor riesgo reacciones dado que se amputó el contaje de medicamentos en los casos cuando estos presentaron reacción y por tanto el número similar de medicamentos usados en casos y controles es falso dado que los controles tuvieron más tiempo para contar medicamentos implicados.

En el caso de los **contrastes iodados** suelen producir más frecuentemente reacciones tardías en forma de exantemas que reacciones inmediatas. El iodixanol junto con el iomeprol son los medicamentos más frecuentemente implicados. Todo esto explicaría que los resultados hayan sido significativos en nuestro estudio para los exantemas y casi significativo para las reacciones inmediatas. En el caso de la sobrerrepresentación del iodixanol en los exantemas muy probablemente sea debido a las preferencias de los servicios que lo consumen a la hora de utilizar los mismos (en nuestro caso el Servicio de Cardiología de nuestro hospital donde usaron el Iodixanol de forma exclusiva durante el período del estudio) debido a la menor toxicidad renal del mismo ^{11,147}.

En cuanto a las **benzodiazepinas y beta bloqueantes** como factores de riesgo para desarrollar exantemas, no creemos que estos medicamentos produzcan reacciones de hipersensibilidad en nuestros pacientes porque tampoco a estos pacientes les fueron retirados estos medicamentos (también comprobado en los registros de la historia clínica electrónica de los pacientes), por lo cual las razones deben estar asociadas a las características clínicas de los pacientes que sufren estos exantemas que generalmente son pacientes con enfermedades cardiovasculares, paciente complejos de larga estancia, mayores (edad, estancia y peso del ingreso estuvieron correlacionados en nuestro estudio) y con cuadros de ansiedad y stress por el ingreso. El hecho de que estos medicamentos se utilicen fuera del servicio de cardiología o incluso del de infecciosas, como por ejemplo medicina interna, puede explicar porque no fueron expulsados del modelo por la variable enfermedades circulatorias.

Por otra parte la **amoxicilina y cefalosporinas así como la clindamicina** aparecen clásicamente en las series de medicamentos responsables de los exantemas maculopapulares y en las causas responsables de los exantemas siguiendo la estrategia clínica. Las razones de su no inclusión en el modelo multivariante o la ausencia de significación en el mismo han quedado explicadas cuando hemos discutido los medicamentos más frecuentemente implicados cuando se ha utilizado la estrategia clínica y el estudio de casos controles.

En resumen, tanto en las reacciones inmediatas como en los exantemas existe una discordancia en los fármacos implicados según el estudio clínico o el de casos y controles. En las reacciones inmediatas son implicados en ambos estudios las quinolonas y los contrastes iodados, siendo estos últimos los implicados en ambos estudios en el caso de los exantemas

COMORBILIDADES

En las **reacciones inmediatas** los enfermos con mayor complejidad o peso tuvieron mayor riesgo de reacciones aunque no objetivamos una relación lineal. Así mismo las enfermedades infecciosas, genitourinarias y respiratorias según la clasificación del CIE-9-MC tuvieron mayor riesgo de estas reacciones que el resto de enfermedades. Por otra parte en las enfermedades circulatorias el riesgo de reacciones inmediatas fue menor con respecto al resto de las enfermedades.

En cuanto a la **mayor complejidad**, las razones que facilitan la aparición de reacciones inmediatas deben estar relacionadas con una mayor estancia, una mayor edad de los pacientes (Hubo una correlación positiva entre complejidad, estancia y edad) y por tanto un mayor número de medicamentos y más tiempo para que sucedan las reacciones (hubo correlación entre el número medio de medicamentos dados a los pacientes y la complejidad del ingreso –expresada en quintiles- en el grupo control, grupo no afectado por la amputación de días del grupo de casos realizado en el estudio, ni por la influencia en el peso final del ingreso de tener una reacción adversa medicamentosa). Por otra parte las reacciones alérgicas inmediatas por medicamentos, como por ejemplo las anafilaxias son típicamente más frecuentes en los grupos de mayor edad ¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

En nuestra serie, según la estrategia clínica, **los antibióticos y AINES** fueron una de las causas más importantes de reacciones adversas inmunológicas, por lo que es lógico suponer que en los pacientes con enfermedades infecciosas en donde el uso de antibióticos y AINES es generalizado, tengan una mayor probabilidad de estas reacciones. El hecho que las enfermedades respiratorias como la EPOC o bronquiectasias, una de las causas más importantes de exacerbación sean las infecciones respiratorias, también puede explicar que las mismas sean un factor de riesgo para estas reacciones, lo cual también se puede aplicar al caso de las enfermedades genitourinarias. Este grupo estuvo formado por enfermedades renales, urológicas y del aparato genital masculino y femenino y todas tuvieron un odds ratio significativo sin ajustar alrededor de 1,8 que favorecía la presencia de casos entre los pacientes que sufrían estas enfermedades. Muchas enfermedades

renales son enfermedades sistémicas, con probable uso de antibióticos por la depresión inmunitaria por la enfermedad crónica o por uso de inmunomoduladores. Finalmente, quizás en las enfermedades circulatorias sea la imagen especular del resto de las enfermedades dado que en este grupo no suele ser frecuente el uso de antibióticos.

En el caso de los **exantemas** evidenciamos que hubo una relación lineal positiva entre el riesgo de sufrir un exantema y el peso o complejidad del paciente. En cuanto a las enfermedades que facilitaron la aparición de estas reacciones una vez más las enfermedades infecciosas y en este caso las circulatorias favorecieron la aparición de estas reacciones. La razón de esta relación lineal entre peso o complejidad del paciente y aparición de exantemas debe estar en relación con la estancia del paciente. Estas reacciones se incrementan con el tiempo tal como se evidencio en nuestro estudio (Figura 10). También a mayor complejidad mayor numero de medicamentos y por tanto mayor riesgo de reacciones. En el caso de las enfermedades infecciosas los antibióticos en el estudio clínico fueron causas frecuentes de exantemas y por tanto lo explicado para las reacciones inmediatas se pueden aplicar a las reacciones tardías.

En el caso de las **enfermedades circulatorias** un gran número de estas reacciones debió producirse por exantemas por el iodixanol utilizado en procedimientos diagnósticos y terapéuticos hemodinámicos. El que los contrastes iodados todavía aparezcan como una variable que predispone al desarrollo de estos exantemas y que no haya desaparecido del modelo tras ajustar con las enfermedades

circulatorias puede deberse a que los contrastes se utilizan ampliamente en cualquier prueba de imagen fuera de los estudios de las enfermedades circulatorias.

Factores de riesgo	R inmediatas	Exantemas
Complejidad	Si , no lineal	Si, lineal
Enf infecciosas	Favorece	Favorece
Enf circulatorias	Protege	Favorece
Enf genitourinarias	Favorece	
Enf respiratorias	Favorece	
Contrastes iodados	Favorece (casi significativo)	Favorece
Quinolonas	Favorece	
Insulinas	Favorece	
Benzodiacepinas		Favorece
Beta bloqueantes		Favorece

Tabla 57

En la tabla 57 se observan las **diferencias y similitudes** entre los dos tipos de reacciones. La existencia de diferencias clínicas y etiológicas entre los 2 tipos de reacciones es otro dato adicional de que ambas agrupaciones son 2 enfermedades diferentes.

CUIDADOS RECIBIDOS POR LOS CASOS (DURANTE Y DESPUES DEL ALTA HOSPITALARIA)

Como era lógico de esperar los casos del estudio fueron valorados durante su ingreso por las **Unidades de Alergia y Dermatología** (casi un 90% de los mismos) siendo Alergia el servicio al que fue solicitada más su evaluación (52% alergología y 37% dermatología). Esto hablaría de que cuando están implicados medicamentos en las reacciones adversas se suele considerar que son reacciones alérgicas y por tanto se solicita valoración al servicio que se va a comprometer en confirmar/descartar los medicamentos implicados (infraestructura en forma de salas de pruebas específicas y personal sanitario para estos estudios). Esto se confirma claramente cuando los pacientes son remitidos a las consultas tras su alta ya que el número de pacientes remitidos a Dermatología fue solo del 2%, mientras que en Alergología casi el 65%. Sobre esta última cifra llama la atención que no hayan sido remitidos el 100% de los paciente que sufrieron reacciones, lo cual debe estar relacionado con la complejidad y edad de los pacientes (discapacidades y múltiples enfermedades). Esto esta descrito en la literatura y ha sido descrito por nuestro grupo en el caso de las anafilaxias ¹³⁵

Otra pregunta es si realmente la **valoración alérgica** aporta un valor añadido a estos pacientes, es decir si ésta establece las causas y no causas de la reacción. Responder a esta pregunta no va a ser fácil porque la valoración de la reacción durante el ingreso y en consultas externas ha sido hecha por alergólogos, y los investigadores que valoraron los casos fueron también alergólogos; de tal forma

que la pregunta más matizada sería si valorar al paciente en una consulta de alergia aporta más valor que si el paciente es solo visto o valorado en la planta.

En ninguno de los grupos estudiados (Exantemas y reacciones inmediatas) se evidenció un descenso significativo en el número medio de medicamentos implicados en cada reacción si estos eran valorados en las consultas de Alergia tras la reacción. En el caso de las **reacciones inmediatas** el perfil de las mismas permite casi establecer con relativa facilidad cual es el medicamento responsable que como mucho se confirma en el estudio posterior, y eso explicaría que la valoración en consulta no disminuya el número de medicamentos implicados. Mientras que en el caso de los **exantemas** al aparecer la reacción de forma tardía y con muchos medicamentos, es difícil saber cuál es el implicado. Sin embargo como al paciente no se le puede retirar todos los medicamentos implicados al padecer el paciente enfermedades graves, se toma la decisión en la planta de retirar o continuar con los fármacos en el mismo momento del ingreso, con lo cual se está haciendo el estudio diagnóstico a la cabecera del paciente, y esta situación es difícilmente mejorable en las consultas porque las incertidumbres siguen siendo las mismas y el número de medicamentos retirados no suele ser amplio. Esto quiere decir que la labor más importante del alergólogo es durante el ingreso y por tanto esto recomendaría, si hubiese alguna duda, la presencia de alergólogos en todos los hospitales.

DEBILIDADES DEL ESTUDIO

Una de las dificultades en la realización de estudio ha podido ser **la falta de recogida sistemática de datos** (tipo de reacción, características de la reacción...) que puede haber en la historia clínica informatizada de uso diario. En la historia clínica habitual la calidad de los datos sobre la exposición o el desenlace puede en ocasiones distar de ser óptima, sobre todo a los efectos de cumplir con los objetivos. Sin embargo en un estudio previo, de nuestro grupo, sobre anafilaxia en pacientes ingresados en planta ¹³⁵ y que sufrieron anafilaxia durante su ingreso los datos fueron de gran calidad, dando perfiles de síntomas muy similares a aquellos que caben esperar de una anafilaxia o que se han descrito como típicas o muy sugerentes de anafilaxia. Otros autores, que han estudiado las anafilaxia de pacientes ingresados, han trabajado con anotaciones hospitalarias y también encuentran que las anotaciones son de gran calidad ¹⁵². Todo esto no es de extrañar dado el gran número y diferente de especialistas médicos, farmacéuticos y enfermeros que realizan anotaciones sobre un paciente. Por otra parte casi toda la epidemiología de la anafilaxia, se ha hecho con datos retrospectivos y bases de datos de diagnósticos al alta hospitalaria. Un estudio prospectivo con el período de tiempo como el que presentamos requeriría de un gran número de pacientes, de muchos recursos humanos mantenidos mucho tiempo o en el caso de menor tiempo de seguimiento de muchos recursos humanos en diferentes hospitales. En consecuencia creemos que hemos utilizado un diseño eficiente para completar los objetivos del estudio.

Si este modelo de anafilaxia se puede transferir a los exantemas y otras reacciones medicamentosas inmunológicas, no está claro ya que no tenemos datos para hablar con mayor seguridad. Cuando hemos comparado nuestros datos de incidencia con los más recientemente publicados, varios de los cuales también tienen un diseño retrospectivo ^{130,131}, las incidencias han sido muy parecidas, lo cual alude a una cualidad o rasgo que se exige a los resultados en ciencia que es la reproductibilidad y por tanto hablaría de que nuestros datos son de calidad.

Los hallazgos de este estudio deberían aplicarse con cuidado en otros **contextos clínicos** ya que los perfiles de uso de medicamentos pueden variar entre hospitales (Hospitales con diferentes carteras de servicios, diferentes especialidades médicas, diferentes complejidades...)

El estudio ha adolecido de **falta de potencia** para encontrar reacciones inusuales como los eritemas exudativos multiforme o la necrolisis epidémica tóxica, entidades con una prevalencia extraordinariamente pequeña ⁹¹⁻⁹⁸. Sin embargo nuestro estudio permite obtener conocimiento sobre las reacciones adversas inmunológicas más frecuentes (reacciones inmediatas y exantemas morbiliformes). El estudio de las entidades menos frecuentes exigen un abordamiento multicéntrico. Para estas reacciones más frecuentes el estudio tuvo potencia suficiente, al menos para detectar diferencias en pacientes con diferentes niveles de complejidad y diversos tipos de enfermedades según la clasificación del CIE-9-MC. En el caso de los medicamentos, se detectaron algunas diferencias (por ejemplo quinolonas o contrastes iodados) y en otros casos (por ejemplo beta-lactámicos) tenemos las dudas de si un número mayor de casos hubiese detectado

diferencias, dado que probablemente estos medicamentos tengan realmente un riesgo no alto, y su incrementada relación con estas reacciones se deban al alto uso de los mismos que se hace en la práctica clínica habitual ^{135,144} .

Otra limitación de nuestro estudio podría ser la **antigüedad de nuestros datos**, que llegan hasta 2007. Lo menguado de nuestros recursos humanos y la bastedad de los datos a analizar, explican la lentitud de nuestra investigación. Sin embargo, pensamos que muchos de los medicamentos que ha sido implicados como causantes o factores de riesgo son medicamentos ampliamente utilizados actualmente en las plantas de hospitalización y es conocido la preocupante, ausencia de novedades en antibióticos en los últimos 5-10 años ¹⁵³, por lo que pensamos que nuestros resultados pueden ser equiparables a si el estudio hubiese también incluido años más recientes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES PRINCIPALES

1. En nuestro estudio (en el período 1999-2007) objetivamos una incidencia acumulada de reacciones adversas a medicamentos del 0,25% para todas las reacciones inmunológicas y de 0,1% tanto para reacciones inmediatas como exantemas.
2. Es posible que nuestro estudio de casos y controles haya adolecido de falta de potencia para detectar riesgos significativos en varios medicamentos reconocidos como causas frecuentes de reacciones adversas medicamentosas inmunológicas y por tanto los datos más fiables de nuestro estudio sobre la etiología medicamentosa de estas reacciones se hayan obtenido a través del abordaje clínico.
3. En las reacciones inmediatas se detectaron como factores de riesgo para la aparición de las mismas un mayor peso del ingreso (mayor complejidad), tener una enfermedad infecciosa, genitourinaria o respiratoria.

En los exantemas morbiliformes el riesgo de reacción es mayor según aumenta la complejidad de los pacientes, sufrir una enfermedad infecciosa o circulatoria

CONCLUSIONES SECUNDARIAS

1. Los algoritmos utilizados en nuestro estudio ayudan a discernir entre que el diagnóstico de una reacción medicamentosa sea improbable a probable, pero no son útiles para aclarar los medicamentos responsables de la reacción.
2. Los síndromes más frecuentemente encontrados fueron los exantemas en un 46,83% y las reacciones inmediatas (Urticaria-Angioedema 29,58% y anafilaxia 6,34%).
3. Los fármacos implicados en las reacciones inmediatas según el estudio clínico fueron el metamizol, antibióticos (cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico, quinolonas) derivados hemáticos y contrastes iodados siendo las quinolonas, contrastes iodados, insulinas y antihistamínicos para el estudio de casos controles
4. Los fármacos implicados en las reacciones tardías según el estudio clínico fueron los contrastes iodados, antibióticos (cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico, vancomicina, clindamicina) y metamizol siendo los contrastes iodados, b-bloqueantes y benzodiazepinas para el estudio de casos controles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359(9312):1121-1122.
2. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, et al. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: From PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(6):365-374.
3. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727-732.
4. Kostenko L, Kjer-Nielsen L, Nicholson I, et al. Rapid screening for the detection of HLA-B57 and HLA-B58 in prevention of drug hypersensitivity. *Tissue Antigens*. 2011;78(1):11-20.
5. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5(2):203-211.
6. Hughes AR, Brothers CH, Mosteller M, Spreen WR, Burns DK. Genetic association studies to detect adverse drug reactions: Abacavir hypersensitivity as an example. *Pharmacogenomics*. 2009;10(2):225-233.
7. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(7):989-999.
8. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(11):819-829.
9. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini 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(1):77-83.
10. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: A survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000;136(7):849-854.
11. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309-316.
12. Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998;28 Suppl 4:61-62.
13. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45(3):236-239.
14. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(2):185-188.
15. Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003;4(4):321-324.
16. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(4):499-509.

17. Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(1):8-13.
18. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: New insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(4):267-270.
19. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):278-280.
20. Juan WH, Yang LC, Hong HS. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical lindane. *Dermatology.* 2004;209(3):239-240.
21. McIlwain M, Primosch R, Bimstein E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: A case report. *Pediatr Dent.* 2004;26(4):359-361.
22. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the boston collaborative drug surveillance program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986;256(24):3358-3363.
23. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3 Suppl):S60-6.
24. Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: An international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(3):281-288.
25. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for stevens-johnson syndrome ...: Ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(4):265-268.
26. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in europeans. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1134-1143.
27. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(4):297-306.
28. Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in han chinese. *Epilepsia.* 2007;48(5):1015-1018.
29. Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced stevens-johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in thai population. *Epilepsia.* 2008;49(12):2087-2091.
30. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a thai population. *Epilepsia.* 2010;51(5):926-930.
31. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20(5):1034-1041.

32. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A european study of HLA-B in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
33. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-4139.
34. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(9):704-709.
35. Molinaro G, Cugno M, Perez M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(1):232-237.
36. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2):113-124.
37. Ventura MT, Muratore L, Calogiuri GF, et al. Allergic and pseudoallergic reactions induced by glucocorticoids: A review. *Curr Pharm Des*. 2003;9(24):1956-1964.
38. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1670-1674.
39. Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):521-31, viii.
40. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(3):342-347.
41. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions. stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Hautarzt*. 2014;65(5):415-423.
42. Papay J, Yuen N, Powell G, Mockenhaupt M, Bogenrieder T. Spontaneous adverse event reports of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Detecting associations with medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(3):289-296.
43. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions: Emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med*. 2010;36(1):22-32.
44. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):711-25, x.
45. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683-693.
46. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):373-97, v-vi.
47. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):345-56, v.
48. Neukomm CB, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ. T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(4):275-284.

49. Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology*. 2005;209(2):131-134.
50. Yawalkar N, Pichler WJ. Immunohistology of drug-induced exanthema: Clues to pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):299-303.
51. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(4):229-238.
52. Yawalkar N, Pichler WJ. Pathogenesis of drug-induced exanthema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1-3):336-338.
53. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):645-64, xv.
54. Brockow K. Immediate drug hypersensitivity. epidemiology, clinical features, triggers and management. *Hautarzt*. 2014;65(5):409-414.
55. Blanca-Lopez N, Moreno E, Andreu I, Canto MG. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From phenotyping to genotyping. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014.
56. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: Role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842-856.
57. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the hereditary angioedema international working group. *Allergy*. 2014;69(5):602-616.
58. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review, VII: Canadian hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S30-40.
59. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):629-637.
60. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: Outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):910-913.
61. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(3):195-198.
62. Lisi P, Pelliccia S, Bellini V. Histopathological and immunohistochemical features of drug-induced exanthems. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(2):237-241.
63. Can C, Akkelle E, Bay B, Arican O, Yalcin O, Yazicioglu M. Generalized fixed drug eruption in a child due to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(4):413-415.
64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed drug eruption associated with sulfonamides sold in latino grocery stores - greater washington, DC, area, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(46):914-916.

65. Kumar N, Sundriyal D, Walia M, Trisal D. Metronidazole-induced fixed drug eruption. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:10.1136/bcr-2013-200470.
66. Shiohara T. Fixed drug eruption: Pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(4):316-321.
67. Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: A prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(1):71-77.
68. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: The dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:106-121.
69. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1230-1238.
70. Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y. Pathophysiology of fixed drug eruption: The role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):317-323.
71. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: A disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol.* 2007;17(3):201-208.
72. Jaisuresh K. Pyrazinamide-induced exfoliative dermatitis in a patient on hemodialysis: A rare complication. *Case Rep Nephrol.* 2013;2013:387293.
73. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo L. Exfoliative erythrodermia induced by pantoprazole. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(3):194-195.
74. Martin-Clavo S, Macia-Botejara E, Liso-Rubio FJ, Lopez-Barroso P. Erythrodermia induced by zolpidem: Case description. *Farm Hosp.* 2009;33(1):53-54.
75. Gastaminza G, Audicana M, Echenagusia MA, et al. Erythrodermia caused by allergy to codeine. *Contact Dermatitis.* 2005;52(4):227-228.
76. Dubrey SW, Rosser G, Patel K, Whittaker SJ. Erythroderma is not all psoriasis: A case of Sezary syndrome. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014;75(1):50-51.
77. Yang JH, Choi SJ, Won CH, et al. Paraneoplastic erythroderma: An unusual manifestation of diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2013;52(9):1149-1151.
78. Tone T, Nishioka K, Kameyama K, Asai T, Takezaki S, Nishiyama S. Common histopathological processes of phenytoin drug eruption. *J Dermatol.* 1992;19(1):27-34.
79. Kamala KA, Ashok L, Annigeri RG. Herpes associated erythema multiforme. *Contemp Clin Dent.* 2011;2(4):372-375.
80. Li QF, Li D, Zhou HM, Lin M. Herpes associated erythema multiforme: A case report. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008;26(4):452-453.
81. Alonso-Llamazares A, Beitia-Mazuecos JM, Cardenas-Contreras R, Vega-Castro A, Mateo-Borrega B. Ibuprofen-induced exudative erythema multiforme after 1 week of continued therapy following oral challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):376-377.
82. Pena AL, Henriquesantana A, Gonzalez-Seco E, Cavanilles Bde V, Berges-Gimeno P, Alvarezcuesta E. Exudative erythema multiforme induced by hydroxyzine. *Eur J Dermatol.* 2008;18(2):194-195.

83. Scheinfeld NS, Chernoff K, Derek Ho MK, Liu YC. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions - an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(3):321-340.
84. Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tuzun Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol.* 2014;32(1):73-79.
85. Neumann NJ, Schauder S. Phototoxic and photoallergic reactions. *Hautarzt.* 2013;64(5):354-362.
86. Glatz M, Hofbauer GF. Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:167-179.
87. Dawe RS, Ibbotson SH. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin.* 2014;32(3):363-368.
88. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: Incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002;25(5):345-372.
89. Gomez-Bernal S, Alvarez-Perez A, Rodriguez-Pazos L, Gutierrez-Gonzalez E, Rodriguez-Granados MT, Toribio J. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(4):359-366.
90. Scherschun L, Lee MW, Lim HW. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: A review of 4 cases. *Arch Dermatol.* 2001;137(2):179-182.
91. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of stevens-johnson syndrome during an 8-year period at mayo clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(2):131-138.
92. Finkelstein Y, Macdonald EM, Li P, Hutson JR, Juurlink DN. Recurrence and mortality following severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 2014;311(21):2231-2232.
93. Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(2):207-218.
94. Ziemer M, Wiesend CL, Vetter R, et al. Cutaneous adverse reactions to valdecoxib distinct from stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):711-716.
95. Barrick C, Macatuno E. Progressive rash, oral lesions, and history of antibiotic use in a 17-year-old boy: Stevens-johnson syndrome: A case report. *Clin Pediatr (Phila).* 2014.
96. Yang LP, Zhang AL, Wang DD, Ke HX, Cheng Q, Wang C. Stevens-johnson syndrome induced by the cross-reactivity between teicoplanin and vancomycin. *J Clin Pharm Ther.* 2014.
97. Biswal S, Sahoo SS. Paracetamol induced stevens-johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol.* 2013.
98. Yager JA. Erythema multiforme, stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A comparative review. *Vet Dermatol.* 2014.
99. Lachgar T. Generalized acute exanthematous pustulosis caused by carbamazepine. *Allerg Immunol (Paris).* 1999;31(5):151-152.

100. Ozturk S, Ustun C, Pehlivan S, Ucak H. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with tigecycline. *Ann Dermatol*. 2014;26(2):246-249.
101. van Hal TW, Sluiter HE, van de Scheur MR, van Ginkel CJ. A case of acute generalised pustulosis due to amoxicillin/clavulanic acid. *Neth J Med*. 2014;72(4):245-246.
102. Cherif Y, Jallouli M, Mseddi M, Turki H, Bahloul Z. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by piroxicam: A case report. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(2):232-233.
103. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Hautarzt*. 2014;65(5):430-435.
104. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9-4551-7-9. eCollection 2014.
105. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the european academy of allergy and clinical immunology. *Allergy*. 2014.
106. Brockow K. Immediate drug hypersensitivity. epidemiology, clinical features, triggers and management. *Hautarzt*. 2014;65(5):409-414.
107. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):404-412.
108. Kim MH, Lee SY, Lee SE, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: Clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One*. 2014;9(6):e100154.
109. Calvo-Rio V, Loricera J, Ortiz-Sanjuan F, et al. Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and henoch-schonlein purpura in adults from a defined population. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2 Suppl 82):S34-40.
110. Arora A, Wetter DA, Gonzalez-Santiago TM, Davis MD, Lohse CM. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: A population-based study in olmsted county, minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2014.
111. Guerriero C, Perino F, Favoriti N, Capizzi R, Sani I, Rigante D. Paracetamol-induced hypersensitivity vasculitis in a 10-year-old child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3405-3406.
112. Kim DH, Choi YH, Kim HS, Yu JE, Koh YI. A case of serum sickness-like reaction and anaphylaxis - induced simultaneously by rifampin. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):183-185.
113. Sohail MA, Nasir J, Ikram U, Genese T. Serum sickness-like reaction with clarithromycin. *J Hosp Med*. 2011;6(4):231-232.
114. Lopez-Rocha E, Blancas L, Rodriguez-Mireles K, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(1):14-23.
115. Sasidharanpillai S, Riyaz N, Rajan U, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Observations from a tertiary care institution. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(3):221-228.
116. Choi HG, Byun J, Moon CH, et al. Allopurinol-induced DRESS syndrome mimicking biliary obstruction. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(1):71-75.

117. Heymann WR. Addressing the role of human herpesviruses 6 and 7 in DRESS. *Skinmed*. 2014;12(2):100-101.
118. Cornell SL, DiBlasi D, Arora NS. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS following initiation of oxcarbazepine with elevated human herpesvirus-6 titer. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:853281.
119. Almudimeegh A, Rioux C, Ferrand H, Crickx B, Yazdanpanah Y, Descamps V. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient. *Br J Dermatol*. 2014.
120. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: Their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy*. 2014;69(6):798-805.
121. Borroni G, Torti S, Pezzini C, et al. Histopathologic spectrum of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A diagnosis that needs clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(3):291-300.
122. Allain H, Chevrant-Breton J, Beneton C, et al. Undesirable dermatologic results of drugs. result of a drug monitoring survey. *Ann Med Interne (Paris)*. 1983;134(6):530-536.
123. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991;266(20):2847-2851.
124. Rademaker M, Oakley A, Duffill MB. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital setting. *N Z Med J*. 1995;108(999):165-166.
125. Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): Adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52(4):388-393.
126. Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: Clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India. *J Postgrad Med*. 2001;47(2):95-99.
127. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):1018-1022.
128. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006;37(7):899-902.
129. Danza A, Lopez M, Vola M, Alvarez-Rocha A. Adverse cutaneous reactions to drugs among hospitalized patients: A one year surveillance. *Rev Med Chil*. 2010;138(11):1403-1409.
130. Wang F, Li Y, Mo Y, Shen C, Yang L, Zhang X. Cutaneous adverse drug reactions: An 8-year retrospective study on hospitalized patients in southern China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(4):488-490.
131. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I, Ozturk G. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: Five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(1):41-45.

132. van der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JH. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35(4):400-408.
133. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975;234(12):1236-1241.
134. Lanctot KL, Naranjo CA. Comparison of the bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(6):692-698.
135. Tejedor Alonso MA, Moro MM, Hernandez JE, et al. Incidence of anaphylaxis in hospitalized patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):212-220.
136. Naranjo CA, Kwok MC, Lanctot KL, Zhao HP, Spielberg SP, Shear NH. Enhanced differential diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity reactions by an integrated bayesian and biochemical approach. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56(5):564-575.
137. Lanctot KL, Ghajar BM, Shear NH, Naranjo CA. Improving the diagnosis of hypersensitivity reactions associated with sulfonamides. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(12):1228-1233.
138. Lanctot KL, Naranjo CA. Comparison of the bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(6):692-698.
139. Oteo J, Campos J. Quinolone use and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(4):201-203.
140. AEMAPS. Uso de antibióticos en españa. online: . <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>. Updated 2009. Accessed 2/5, 2015.
141. Suarez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-129.
142. National Institute for Health and Care Excellence (UK). *National clinical guideline centre (UK). drug allergy: Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. london: (NICE clinical guidelines, no. 183.) Available from: Http://Www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248066/* London: ; 2014 Sep. NBK248066 [bookaccession].
143. Blanca-Lopez N, Ariza A, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: Analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):560-567.
144. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: An international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(3):195-202.
145. Gomez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):345-353.
146. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005;60(2):150-158.

147. Dona I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: More drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):143-53; quiz 1 p following 153.
148. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: Status after five years and 22 cases. *Diabet Med*. 2005;22(1):102-106.
149. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):878-884.
150. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434-442.
151. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of alcorcon (spain): A population-based study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(4):578-589.
152. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: Fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1166-1168.
153. Bettiol E, Rottier WC, Del Toro MD, et al. Improved treatment of multidrug-resistant bacterial infections: Utility of clinical studies. *Future Microbiol*. 2014;9(6):757-771.